

GMP 指摘事項の情報共有化に関する検討

大阪府におけるGMP 指摘事項ノート

第5版

平成31年3月

大阪府健康医療部薬務課

大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会

# 目次「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」

1. 要旨	4
(1) 作成趣旨	4
(2) 概要	5
(3) 指摘のランク	5
(4) 推奨事項	6
2. 事例集	7
(1) 共通	
1 有効成分の増仕込みの根拠	8
2 使用原料の生物由来原料基準との整合	9
3 自主的に設定した規格及び試験検査の方法の文書化	10
4 試験検査の方法として、別法を用いる場合の根拠の文書化	11
5 試験検査業務に係る衛生管理（製造区域）	12
6 試験検査業務に係る衛生管理（試験区域）	13
7 外部試験検査機関の利用	14
8 製造区域における蛍光灯の衛生管理	17
9 製造機器におけるテストピースの管理	18
10 試験記録における生データの管理	19
11 試験機器におけるシステム適合性の実施	20
12 参考品の保管期間	22
13 輸入に関する特例	23
14 製造業者が市場への出荷の可否を決定する記録様式	25
15 逸脱処理がある場合の製造所からの出荷の管理	26
16 洗浄時に使用する洗剤の残留性確認	27
17 定期的な洗浄方法の再検証	28
18 スプレッドシートのシステム台帳への登録対象	29
19 変更の管理におけるランク分け定義	31
20 変更の管理における進捗管理	32
21 変更の管理に伴う教育訓練実施記録	33
22 逸脱処理に伴う手順改訂及び変更管理	34
23 製造業者の回収処理業務	35
24 生物由来製品に係る自己点検記録の保管期間	36
(2) 原薬	
1 残留溶媒のクラス分類及びその管理	37
2 再結晶で使用する種結晶の管理	39
3 小分け製造における試験検査の省略	41

4	原料受入れ口の清掃手順	4 3
5	原料の検体採取手順	4 4
6	リテスト日が設定されている原薬に係る参考品の保管期間	4 5
7	原薬に係る文書及び記録の保管期間	4 7
8	ロット混合した場合の使用期限の設定	4 8
(3)	無菌	
1	高圧蒸気滅菌機の载荷（ローディング）パターン	5 0
2	培地充てん試験における記録	5 2
3	無菌医薬品製造区域における環境管理	5 4
4	高圧蒸気滅菌工程における日常管理	5 6
5	グレードAブース内におけるプローブの設置位置	5 8
6	無菌試験法における試験記録	6 0
7	無菌医薬品に係る製品の製造に従事する職員の教育訓練	6 2
(4)	製造販売業者との連携	
1	変更の管理に係る製造販売業者への報告	6 3
2	逸脱に係る製造販売業者への報告	6 4
(5)	包装等	
1	製品標準書の記載事項	6 5
(6)	6つのギャップ	
1	保存品の保管	6 6
2	製品品質の照査	6 7
3	製品品質の照査における重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の 照査の評価方法	6 9
4	安定性モニタリングの実施ロット	7 1
5	安定性モニタリングの実施項目	7 2
6	原料等の供給者管理における品質部門の承認	7 4
7	原料等の供給者管理における結果の準用	7 5
3.	用語集	7 6
4.	改訂履歴	7 7
5.	委員名簿	7 8

# 1. 要旨「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」

## (1) 作成趣旨

本府では、GMP適合性調査等を実施した際に、改善を指示する場合には、GMP調査指摘事項書を調査対象の医薬品製造業者（以下「製造業者」という。）に交付している。個々の製造業者にはその都度、GMP調査指摘事項書又は調査結果報告書の写しが交付されることで必要な改善が行われ、調査の目的を達成させている。一方、これらの薬務課で蓄積されるGMP調査指摘事項には、他の製造業者にも有益と考える指摘事項が含まれており、それらの指摘事項を公開することにより、GMP適合性調査等による効果を最大化できると考えた。

そのため、府内製造業者全体の指導内容の更なる整合性を図ること、並びに同様な指摘事項をなくすことを目的とし、行政側と企業側の双方でのGMP情報の共有化に関する検討を行い、他の製造業者にも参考となるような指摘事項の事例を匿名化した上で集約し、指摘の背景、根拠及び技術情報等を加味した内容について、大阪府薬事審議会医薬品等基準評価検討部会<sup>※1</sup>を活用し、情報共有化のためのツールとして「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」を平成19年に作成し、本府薬務課のホームページ<sup>※2</sup>に掲載している。

更に、「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」の内容が陳腐化しないようにするため、適宜、指摘事項の追加・削除、指摘事項の見直し等を行っている。

<sup>※1</sup>大阪府におけるGQP、GVP、GMP等に関する事項について協議するため、関西医薬品協会、大阪家庭薬協会、大阪製薬企業会、大阪生薬協会、大阪府家庭薬工業協同組合及び日本ジェネリック製薬協会の関係団体のGQP、GVP及びGMPの専門家8名の委員で構成され、事務局を大阪府健康医療部薬務課製造調査グループに置く。成果物として、各種ガイドラインや事例集等を作成し、情報発信することで許可要件を明確にし、各製造業者等のレベルアップを図っている。近年は改正薬事法に対応するため、①医薬品製造販売業GQP/GVP手順書モデル（平成16年度）、②GQP/GVP事例集（平成17年度）等を作成している。

<sup>※2</sup><http://www.pref.osaka.lg.jp/yakumu/gmpkannrenn/gmpsitekijikou.html>

## (2) 概要

「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」は、1. 要旨、2. 事例集、3. 用語集、4. 改訂履歴、5. 委員名簿により構成する。

「2. 事例集」とは、(1) 共通、(2) 原薬、(3) 無菌、(4) 製造販売業者との連携、(5) 包装等、(6) 6つのギャップの区分ごとの事例を集約したものであるが、事例集における記載項目は、上から順番に区分及び表題、指摘のランク、指摘事項、指摘の背景、根拠省令及び通知等、補足資料、類似事例等とした。なお、補足資料、類似事例等は該当する事例がある場合のみ記載欄を設けている。

「3. 用語集」とは、事例集で使用する略語の解説である。

## (3) 指摘のランク

指摘のランクについては、指摘事項の軽重を3段階のランクで区分することとした。

### 1) 重度の不備事項 (critical)

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（以下、「医薬品医療機器法」という。）違反の事実又は製品の品質に影響がある場合には、薬事監視指導要領（平成26年12月17日付け薬食発1217第3号厚生労働省医薬食品局長通知）に従い報告書を徴取するなど、同要領に基づいて適切な措置又は改善指導を行う。

### 2) 中程度の不備事項 (major)

製品の品質への影響を否定できず、GMP課長通知<sup>※3</sup>の第3章第5「医薬品・医薬部外品GMP省令条項別適合性評価基準」（以下「適合性評価基準」という。）の運用上、改善が必要な場合については、『GMP調査指摘事項書』を製造業者へ交付のうえ改善を求め、原則2週間以内に『GMP調査指摘事項改善計画書』の提出を求めたうえで改善指導を実施する。なお、改善が完了し改善状況の確認を行った後には、『GMP調査指摘事項改善結果報告書』の提出を求める。

### 3) 軽度の不備事項 (minor)

製品の品質への影響はほとんど問題とならないが、適合性評価基準の運用上、完全を期すため改善が必要な場合については、『GMP調査指摘事項書』を製造業者へ交付のうえ改善を求め、原則2週間以内に『GMP調査指摘事項改善計画書』の提出を求める。なお、原則として当該不備に係る改善結果の確認は、次回以降の実地調査時等を実施することとする。

### (4) 推奨事項

指摘事項にまでは至らないが、アドバイスのような指導として伝えるべき内容を「推奨事項」としてGMP調査結果報告書に記載し、すべての調査が終了した後にその写しを交付することとし、その対応については製造業者の自主性にまかせた。

---

<sup>※3</sup> 「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」（平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知）

## 2. 事例集「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」

### 区分

(1) 共通	24事例
(2) 原薬	7事例
(3) 無菌	5事例
(4) 製造販売業者との連携	1事例

### 追加区分事例（平成22年4月）

(1) 共通	1事例
(4) 製造販売業者との連携	1事例
(5) 包装等	1事例

### 追加区分事例（平成31年3月）

(1) 共通	9事例
(2) 原薬	1事例
(3) 無菌	2事例
(6) 6つのギャップ	7事例

### 削除区分事例（平成31年3月）

(1) 共通	10事例
--------	------

## 大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 — 1 有効成分の増仕込みの根拠
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	A錠の有効成分の増仕込みの妥当性を再度検討してください。
指摘の背景	<p>当該事例は、造粒工程のロスを考慮し、有効成分を2%増仕込みしていたが、最終製品の定量試験結果では102%前後の値となっており、工程ロスが起きているとは考えられず、増仕込みを実施する必要性が不明確であったため、指摘に至ったものである。</p> <p>製造工程ロスの補填、原薬の純度補正による補填、経時変化の補填等のため、増仕込みを行う場合は、製品標準書に標準的仕込み量及びその根拠について記載することが求められる。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第7条（製品標準書）</u>  製造業者等は、製品（中間製品を除く。以下この条において同じ。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。  （一～二 記載省略）  三 製造手順（第一号の事項を除く。）  （四～五 記載省略）</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u>  <u>第3章 第3 逐条解説 7. 第7条（製品標準書）関係</u>  （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「其他所要の事項」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。  （ア. ～キ. 記載省略）  ク. 標準的仕込量及びその根拠  （ケ. ～シ. 記載省略）</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。  （以下、記載省略）</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 2 使用原料の生物由来原料基準との整合
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	「ゴオウ」の製品標準書等において、原料であるゴオウについては、反芻動物由来原料基準（生物由来原料基準 第4「動物由来製品原料総則」の1）に規定されている項目を確認し、記録することを規定してください。
指摘の背景	反芻動物由来原料を使用する場合には、BSEリスクの予防、低減を目的とした反芻動物由来原料等の管理、トレーサビリティの確保に関して、特別な品質管理も求められるところである。 当該事例においては、製造業者は生物由来原料基準に適合する原料を使用していたが、反芻動物由来原料等の管理という観点から具体的な確認内容及び記録方法が製品標準書等に規定されていなかった。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第7条（製品標準書）</u> 製造業者等は、製品（中間製品を除く。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。 二 法第42条第1項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項  <u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 7. 第7条（製品標準書）関係</u> （6）第2号は、生物学的製剤基準（平成16年厚生労働省告示第155号）、生物由来原料基準（平成15年厚生労働省告示第210号。以下「生物由来原料基準」という。）、放射性医薬品基準（平成8年厚生省告示第242号）及び製造販売承認条件等のうち、当該製品に係る品質に関する事項をいうものであること。  <u>生物由来原料基準（厚生労働省告示37号）</u> <u>第4「動物由来原料総則」の1</u> <u>反芻動物由来原料基準</u> （3）反芻動物由来原料等についての、品質及び安全性の確保上必要な情報が確認できるよう、次に掲げる事項が記録され、保存されていなければならない。 ア 原産国、イ 反芻動物由来原料等を作製した年月日、ウ 反芻動物由来原料等の由来となる反芻動物の飼育又はと畜の状況、エ 反芻動物由来原料等について伝達性海綿状脳症を防止するための処理及び作業の経過、オ 反芻動物由来原料等のロットの番号
補足資料	・生物由来原料基準（平成30年2月28日、厚生労働省告示37号）

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 3 自主的に設定した規格及び試験検査の方法の文書化
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	「A錠」の製剤化工程において、不定期に実施している試験（自主基準値）については実施頻度等を手順化してください。
指摘の背景	当該事例では、製造業者は自主的に設定した試験項目（自主基準値）について、不定期に試験を実施していたため、基準値のある試験項目ならば、出荷判定への影響も考慮し、当該試験の位置付けとして、実施頻度等のルール化を求めたものである。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第7条（製品標準書）</u> 製造業者等は、製品（中間製品を除く。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u> <u>第3章 第3逐条解説 7. 第7条（製品標準書）関係</u> （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「その他所要の事項」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。 （ア. ～ウ. 記載省略） エ. 製品等の規格及び試験検査の方法 （オ. ～シ. 記載省略） 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。 （ア. 記載省略） イ. 製品等（中間製品を除く。）の規格及び試験検査の方法が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合であって、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 （ウ. 及びエ. 記載省略）</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 4 試験検査の方法として、別法を用いる場合の根拠の文書化
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	日本薬局方 (JP) 品の試験の一部について、日常的に米国薬局方 (USP) の方法で行い、JPの方法による測定値に換算しているのであれば、その換算値が、JPの方法による測定値と同等であるとする根拠を製品標準書等に示してください。
指摘の背景	当該業者はJP収載品の原薬を製造し、国内販売だけでなく輸出もしているが、出荷に係る試験の一部を、USPの方法で行い、自社であらかじめ実測にて定めた換算表によってJPの試験法による測定値に換算して、当該試験検査の結果を判定し、JPの規格に適合することを確認していた。しかしながら、試験は別法で行われていたことから、この別法が規定の方法以上の真度及び精度であることの根拠と換算方法を製品標準書等に記載することが求められる。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第7条 (製品標準書)</u>          製造業者等は、製品 (中間製品を除く。) ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p><u>一部改正施行通知 (薬食監麻発 0830 第1号)</u>  <u>第3章 第3 逐条解説 7. 第7条 (製品標準書) 関係</u>          (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「その他所要の事項」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。          (ア. ~ウ. 記載省略)          エ. 製品等の規格及び試験検査の方法          (オ. ~シ. 記載省略)</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。          ア. 製造販売承認書又は公定書において定められている規格及び試験検査の方法に比してより厳格な規格及びより精度の高い試験検査の方法を用いている場合においては、その規格及び試験検査の方法並びにその根拠          (イ. ~エ. 記載省略)</p> <p><u>JP17 (厚生労働省告示第64号)</u>  <u>通則 第14項</u>          日本薬局方に規定する試験法に代わる方法で、それが規定の方法以上の真度及び精度がある場合は、その方法を用いることができる。ただし、その結果について疑いのある場合は、規定の方法で最終の判定を行う。</p>
補足資料	・ JP17 参考情報 分析法バリデーション (平成28年3月7日、厚生労働省告示第64号)

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 5 試験検査業務に係る衛生管理（製造区域）
指摘のランク	軽度の不備事項（minor）
指摘事項	試験検査室の衛生管理について、製造区域内に位置することからも、当該検査室の清掃手順を衛生管理基準書に規定してください。
指摘の背景	GMPでは、衛生管理基準書については当該基準書の名称から「製造」の文言が消え、試験検査業務にも必要に応じた衛生管理が求められることとなった。 当該事例では、試験検査室が2次更衣後の製造作業区域内に所在するため、製造管理及び品質管理に係る業務が適切に遂行できるように清掃等の衛生管理の徹底を求めたものである。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第8条（手順書等）</u> 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。  <u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 8. 第8条（手順書等）関係</u> （2）第1項の「衛生管理基準書」は、製造管理及び品質管理に係る業務が適切に遂行できるよう、製造衛生に係る内容に限らず、試験検査業務等において衛生管理が必要な場合においてはその内容についても含むものであること。

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 6 試験検査業務に係る衛生管理（試験区域）
指摘のランク	軽度の不備事項（minor）
指摘事項	無菌試験を実施する試験検査室（クリーンベンチ等）において、適切な試験環境等を衛生管理基準書に設定してください。
指摘の背景	GMPでは、衛生管理基準書については当該基準書の名称から「製造」の文言が消え、試験検査業務にも必要に応じた衛生管理が求められることとなった。 当該事例では、無菌試験のように環境管理等が必要なケースにおいては、品質管理に係る業務が適切に遂行できるように、清浄度設定等の試験環境の管理基準を衛生管理基準書へ規定することを求めたものである。また、試験検査項目によっては、必要に応じて、温湿度管理等の配慮も求められる。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第8条（手順書等）</u> 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。  <u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 8. 第8条（手順書等）関係</u> （2）第1項の「衛生管理基準書」は、製造管理及び品質管理に係る業務が適切に遂行できるよう、製造衛生に係る内容に限らず、試験検査業務等において衛生管理が必要な場合においてはその内容についても含むものであること。

大阪府における指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 7 外部試験検査機関の利用
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	外部試験検査機関を利用する際の手順書を作成し、外部試験検査機関と取決めに締結してください。
指摘の背景	当該製造所では、最終製品の出荷判定試験項目の一部を、外部試験検査機関で実施していたが、外部試験検査機関の利用に関する手順を規定しておらず、また試験を実施するにあたって必要な事項について取決めに締結していなかったため指摘に至ったものである。 外部試験検査機関を利用する場合は、利用に関する手順を品質管理基準書等にあらかじめ明記し、試験実施に必要な事項について取決めに締結することが求められる。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第8条（手順書等）</u> （1～2 記載省略） 3 製造業者等は、製造所ごとに、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を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。 （4～5 記載省略）</p> <p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u> 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。 （一 記載省略） 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。 （三～六 記載省略）</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 8. 第8条（手順書等）関係</u> （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。 （ア～ス 記載省略）</p> <p><u>第3章 第3 逐条解説 11. 第11条（品質管理）関係</u> （6）第1項第2号の「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」とは、当該製造業者等の職員に外部試験検査機関等を利用して試験検査を行わせること又は当該製造業者等の自己の責任で外部試験検査機関等に試験検査を依頼しその結果を判定することを趣旨とするものであること。これらの方法により試験検査を行う場合においては、あらかじめ外部試験検査機関等と、相互の連絡方法、当該試験検査の委託に関し必要な技術的条件及び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ほか、次により行うこと。 ア. 品質部門において、製品等又は資材ごとに試験検査依頼品目・製品リス</p>

ト（様式第3-3-1又は様式第3-3-2）を作成し、保存すること。なお、当該リストの記載事項に変更があったときは、その都度修正すること。

イ. 試験検査依頼に際しては、試験検査依頼書（様式第3-3-3）とともに検体の規格及び試験検査の方法並びに必要な量の検体を送付するものであること。なお、送付する検体には、次の事項が表示されていること。

- (ア) 検体名
- (イ) ロット番号若しくは製造番号又は管理番号
- (ウ) 製造所の名称
- (エ) 保管上の注意事項
- (オ) その他必要な事項

GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

〔問〕GMP 11-3（他の試験検査機関等） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査を、構造設備規則第6条第7号及び「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について」（平成16年7月9日薬食発第0709004号）第3の10製造行為の部分的な委託の規定を踏まえて他の試験検査機関を利用して行う場合、どのような事項に注意すべきか。

〔答〕

1. 製造業者等は、当該外部試験検査機関と取決めを行い、当該外部試験検査機関の利用に係る検体の採取（GMP 8-16を参照）、保管及び送付、試験検査の実施（GMP 11-45の1を参照）、試験検査設備の点検及び整備（GMP 11-39を参照）、試験検査成績書の作成、試験検査記録（GMP 11-45の2を参照）の作成、試験検査結果の報告等の必要な事項を、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

2. 試験検査成績書には、次の事項を記載すること。なお、規格値及び試験検査の結果が数値で得られる場合には、その数値を明示すること。

- (1) 当該外部試験検査機関の氏名（法人にあっては、名称）及び連絡先等
- (2) 当該外部試験検査機関による試験検査の実施年月日
- (3) 当該製造業者等の氏名（法人にあっては、名称）及び連絡先等
- (4) 当該外部試験検査機関による試験検査の結果の判定年月日

3. 製造業者等は、当該製品について、1. の事項を記載した文書を作成するとともに、あらかじめ指定した者に、必要に応じて当該外部試験検査機関の試験検査担当者に対して、試験検査を行うに当たり必要な技術的事項や注意すべき事項等を説明させ、取決め（いわゆる「再委託」は原則として行っていないものと規定すること。）を行うこと。また、当該取決めに係る文書は、当該製造業者等及び当該外部試験検査機関の双方において保管すること。

4. 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、当該外部試験検査機関において上記3の文書の内容に基づき適正に試験検査が実施されていることを、必要に応じて実地に確認させ、その記録を作成の上保存させること。

5. 製造業者等が当該外部試験検査機関の試験検査設備について実地の確認を行うこと、及び自らが迅速かつ適切に利用することができるよう、必要に応じて取決めを行っておくこと。

6. 製造業者等又は当該外部試験検査機関の一方において試験検査成績書の原本を、他方においてその写しを保存するものとし、直ちに利用することができるようにすること。

7. 試験検査方法等の変更は、当該製造業者等がその変更について連絡を受

	け、かつ承認しない限り行われないようにすること。
--	--------------------------

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 8 製造区域における蛍光灯の衛生管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	調製タンクの投入口の真上にある蛍光灯 (カバーなし) からのじんあい落下による汚染に対して、衛生管理の対策をしてください。
指摘の背景	当該事例では、蛍光灯や調製タンク設備周辺の清掃記録も含めて、適切に衛生管理を実施することを求めている。 一方で、医薬品医療機器法第56条第7号では、異物が混入し、付着した医薬品の製造、販売等を禁じているところであり、投入作業時における当該設備の位置関係を考慮すれば、危機管理の観点からは、じんあいの集積しがちな蛍光灯にはカバー設置等で防じん対策を実施することが推奨される。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第9条 (構造設備)</u> 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。 三 作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。  <u>一部改正施行通知 (薬食監麻発 0830 第1号)</u> <u>第3章 第3逐条解説 9. 第9条 (構造設備) 関係</u> (3) 第3号の「作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること」とは、原薬に係る製品以外の製品の製造においては次のことをいうものであること。 ア. 原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、その他の作業を行う作業室から区別されていること。 (イ. 記載省略)

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 9 製造機器におけるテストピースの管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	製造機器の稼働前確認に使用するテストピースの管理方法を手順書等に規定するとともに、出納記録等を作成し適切に管理してください。
指摘の背景	当該事例は、包装機のウェイトチェッカーが適切に動作するかを稼働前にテストピースを用いて確認することとしていた。しかし、テストピースの保管場所を定めておらず、また、誰でも持ち出し使用することが可能な状況であった。なお、当該製造所では、製造開始前にすべてのテストピースを部屋の外に出し、製造終了後に再度部屋に戻し保管しているとの説明であったが、当該運用については手順書等に規定されておらず、テストピースの出納記録等も作成していなかったために指摘に至ったものである。 テストピースが誤って製品に混入し、出荷されることがないように、適切に管理することが求められる。
根拠省令及び通知等	GMP省令第10条（製造管理） 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。 一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管すること。 （二～十 記載省略）

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 10 試験記録における生データの管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	試験結果の生データについて、試験担当者が個人管理しているとのことでしたので、試験検査記録に添付するなど、GMP組織として当該記録を確認し、保管管理してください。
指摘の背景	<p>当該事例は、試験記録の作成において、計算式等の試験結果の生データは試験担当者が個人のノートで管理しており、試験記録書にはノートの内容のうち、結果の値のみを転記している状態であったため指摘に至ったものである。</p> <p>当該事例の場合、試験担当者個人のノートが生データになるため、記録の完全性を確保する観点からGMP管理記録として組織的に確認し、保管管理することが求められる。</p> <p>なお、当該事例の調査時では生データについてはGMP組織として確認し、保管管理すべきとの観点から指摘しているが、データインテグリティという概念では、データは完全で一貫性があり、正確であることが求められている。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u></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>（一 記載省略）</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>（三～六 記載省略）</p>
類似事例等	<p>データは完全で一貫性があり、正確であることが求められている。試験結果の生データと試験成績書の数値が異なる記載が見受けられ、これについては、担当者が生データを試験成績書に転記する際の転記ミスであるとともに、責任者が試験成績書の照査を実施した際にその転記ミスに気付くことができなかつたものであるとの説明を受けた事例では、以下のように推奨している。</p> <p>&lt;推奨事項&gt;</p> <p>「試験の生データを試験成績書に転記する際の転記ミスが見受けられましたので、担当者に対して教育訓練を実施するとともに、責任者による試験成績書の照査を適切に実施されることを推奨します。」</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	<p>共通 - 11 試験機器におけるシステム適合性の実施</p>
指摘のランク	<p>中程度の不備事項 (major)</p>
指摘事項	<p>HPLCを使用する試験について、承認書の試験規格や日局規格に基づき、システム適合性を適切に実施すること。</p>
指摘の背景	<p>当該事例は、HPLCを使用する試験において、システム適合性試験を試験ごとに実施しておらず、年1回程度の確認のみであったため指摘に至ったものである。 日本薬局方一般試験法では、システム適合性は通常、一連の品質試験ごとに適合性の確認を行うことが求められる。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u> 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。 （一 記載省略） 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。 （三～六 記載省略）</p> <p><u>第17改正日本薬局方 一般試験法 2.01 液体クロマトグラフィー</u> 6. システム適合性 システム適合性は、クロマトグラフィーを用いた試験法には不可欠の項目であり、医薬品の試験に使用するシステムが、当該の試験を行うのに適切な性能で稼働していることを一連の品質試験ごとに確かめることを目的としている。システム適合性の試験方法と適合要件は、医薬品の品質規格に設定した試験法の中に規定されている必要がある。規定された適合要件を満たさない場合には、そのシステムを用いて行った品質試験の結果を採用してはならない。システム適合性は、基本的に「システムの性能」及び「システムの再現性」で評価されるが、純度試験においてはこれらに加えて「検出の確認」が求められる場合がある。</p> <p><u>第17改正日本薬局方参考情報 G1. 理化学試験関連</u> システム適合性 試験結果の信頼性を確保するためには、日本薬局方などに収載されている試験法を含め、既存の試験法を医薬品の品質試験に適用する際に、試験を行う施設の分析システムを使って当該試験法が目的に合う試験結果を与えることをあらかじめ検証することが肝要であり、そうした検証を行った上で分析システムの稼働状態を日常的に確認する試験としてシステム適合性の試験を行う必要がある。</p> <p>1. システム適合性の意義 「システム適合性」とは、試験法の適用時に目的に合う試験結果を与えることが検証された分析システムが、実際に品質試験を行う際にも適切な状態を維持していることを確認するための試験方法と適合要件について規定したものであり、通常、一連の品質試験ごとに適合性を確認するための試験が行われる。システム適合性の試験方法及び適合要件は、医薬品の品質規格に記載される試験方法の中で規定する。規定されたシステム適合性の適合要件が満</p>

	<p>たされない場合には、その分析システムを用いて行った品質試験の結果を採用してはならない。</p> <p>システム適合性は、機器分析法による多くの規格試験法に不可欠な規定である。この規定は、装置、電子的情報処理系、分析操作及び分析試料、更には試験者から構成される分析システムが、全体として適切な状態にあることを確認するための試験方法と適合要件を当該試験法の中に規定することによって、システムとして完結するとの考え方に基づいている。</p>
--	--

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 12 参考品の保管期間
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	製剤製品に係る参考品の保管期間が3年になっているので、適切な年限に改訂してください。
指摘の背景	当該事例では、有効期間（使用の期限）が3年を超えて設定されている製剤製品を製造していることから、参考品の保管期間を一律に3年間と規定すれば、省令と不整合となるため、当該手順の改訂を求めている。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第11条（品質管理）</u> 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。 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16年厚生労働省令第136号）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。第28条第1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2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1年（放射性医薬品に係る製品にあつては1月）を加算した期間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。

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 — 13 輸入に関する特例
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	品質管理基準書において、MRA、MOU対象の海外製造所から製品を輸入し、当該試験検査を省略する場合の手順（定期的な確認を含む。）を規定してください。
指摘の背景	<p>輸入先の外国製造業者に対する定期的な確認については、旧輸入販売業者の責務であったが、平成17年3月31日限りでGMP I 省令は廃止されたところであるが、MRA、MOUの対象国より医薬品を輸入し、当該輸入先外国製造業者の試験検査結果を利用する場合には、GMPにおいて、製造業者が定期的な確認を実施する必要がある。</p> <p>当該事例では、製造業者はGMP I 省令の廃止に伴い、GMP I 文書を廃棄手続きとした際に、併せて、輸入に関する特例の規定をGMP文書へ取り込むことが求められる。</p> <p><b>【参考】</b></p> <p>1. MRA（日本－EC相互承認協定） 輸入特例対象国；オーストリア、ベルギー、ブルガリア、クロアチア、キプロス、チェコ、デンマーク、エストニア、フィンランド、フランス、ドイツ、ギリシャ、ハンガリー、アイルランド、イタリア、ラトビア、リトアニア、ルクセンブルク、マルタ、オランダ、ポーランド、ポルトガル、ルーマニア、スロバキア、スロベニア、スペイン、スウェーデン、英国の28カ国 対象医薬品；化学的医薬品、生物学的医薬品並びにこれらの有効成分（原薬）及び無菌製品</p> <p>2. MOU（法的拘束力を持たないGMP調査等協力覚書） 輸入特例対象国；オーストラリア、スイス、スウェーデン及びドイツ 対象医薬品；医薬品全般（原薬、治験薬も含む。）</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u></p> <p>2 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれらの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のものと同等であると認められる場合においては、前項第二号に規定する試験検査（外観検査を除く。）は、輸入した物について輸入先の医薬品等外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合において、製造業者は、品質部門に、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 当該製品等が適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。</p> <p>二 当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。</p> <p>三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 当該製品について当該外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u></p> <p><u>第3章 第3逐条解説 11. 第11条（品質管理）関係</u></p> <p>（10）第2項は、相互承認協定を締結している国等からの輸入に関する特例について規定したものであること。</p> <p>（11）第2項の「輸入先国における製造管理及び品質管理に関する基準並</p>

びにこれらの基準に対する適合性の評価に関する手続きが我が国のものと同等であると認められる場合」とは、相互承認協定を締結している国等における、当該協定が適用される製造を指すものであること。

(12) 第2項の「輸入先の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。」の運用に当たっては、外観検査等によって、当該製品の品質に疑義が生じた場合においては、必要な試験検査を第1項第2号の規定に基づき実施する必要があることに留意すること。

(13) 第2項第1号の「定期的に確認」を行うに当たっては、輸入先国政府が行う適合性調査の頻度を考慮して、最新の適合性調査の結果を踏まえた確認を行うようにすること。

(14) 第2項第4号の「試験検査の記録」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。

ア. 検体名

イ. ロット番号若しくは製造番号又は管理番号

ウ. 試験検査項目、試験検査実施年月日及び試験検査の結果

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

(15) 第2項第4号の「試験検査の記録を確認する」とは、上記(14)の記録から当該製品に係る試験検査が適正であることの確認を行うものであること。

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	<p>共通 - 14                  製造業者が市場への出荷の可否を決定する記録様式</p>
指摘のランク	<p>軽度の不備事項 (minor)</p>
指摘事項	<p>製造業と製造販売業の出荷判定の記録様式を一枚の用紙で規定している場合であっても、製造業としての出荷判定を行ったことが確認できる様式に変更してください。</p>
指摘の背景	<p>当該事例では、製造業の製造所からの出荷可否と製造販売業の市場へ出荷可否の記録様式を一枚で規定しているが、製造業としての製造所からの出荷の可否決定の記録が残されていなかった。この場合に、製品の品質が製造販売承認規格に合致し、製造所からの出荷の可否の結果が適合であったとしても、その際に製品等の品質情報や製品による重篤な副作用及び有害事象情報を入手している場合には市場への出荷を見合わせることもあり、出荷の記録に関して、製造販売業と製造業とで責任の所在を明確にし、出荷可否記録を一枚の様式で規定する場合であっても、市場への出荷可否の結果と、併せて製造所からの出荷可否の結果も記録する必要がある。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第12条（製造所からの出荷の管理）</u>                  製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u>  <u>第3章 第3逐条解説 12. 第12条（製造所からの出荷の管理）関係</u>                  （3）第1項の「製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する」とは、製造（保管業務を含む。）された製品について、製造管理状況及び品質管理状況を正確に把握したうえで出荷の可否を決定するものであり、この決定のなされていない製品を製造業者等は出荷してはならないものであること。</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	<p>共通 ー 15 逸脱処理がある場合の製造所からの出荷の管理</p>
指摘のランク	<p>軽度の不備事項 (minor)</p>
指摘事項	<p>製造所からの出荷手順において、判定基準には逸脱に係る逸脱報告書の確認も追加してください。</p>
指摘の背景	<p>GMPでは、重大な逸脱が発生した場合には製品の品質への影響を評価した上で、品質に問題がなければ出荷することになる。 当該事例では、「出荷の管理の担当者（品質部門）」と「逸脱の管理の担当者（あらかじめ指定した者）」が異なる場合には両者の連携にも留意し、製造業者は製造所からの出荷判定の際に重大な逸脱に関する所要の措置が実施済みであることを確実に確認することを出荷手順等に明記することを求めている。また、重大でない逸脱についても、製造所からの出荷判定時に品質への影響が無いことが担保されていることを確認することが推奨される。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第12条（製造所からの出荷の管理）</u> 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <p><u>GMP省令第15条（逸脱の管理）</u> 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。 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。 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。 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。 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><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3逐条解説 12. 第12条（製造所からの出荷の管理）関係</u> （3）第1項の「製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する」とは、製造（保管業務を含む。）された製品について、製造管理状況及び品質管理状況を正確に把握したうえで出荷の可否を決定するものであり、この決定のなされていない製品を製造業者等は出荷してはならないものであること。 <u>第3章 第3逐条解説 15. 第15条（逸脱の管理）関係</u> （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。</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

<p>区分及び表題</p>	<p>共通 - 16 洗浄時に使用する洗剤の残留性確認</p>
<p>指摘のランク</p>	<p>軽度の不備事項 (minor)</p>
<p>指摘事項</p>	<p>洗剤の残留性について評価してください。</p>
<p>指摘の背景</p>	<p>当該事例は、製造設備の洗浄に洗剤を使用していたが、洗浄バリデーション時に洗剤の残留性の確認は実施していなかったため指摘に至ったものである。 残留した洗剤成分による製品品質への影響を考慮すると、洗浄バリデーションにおいて、定められた洗浄方法により洗剤成分の残留がないことを定量的な試験により確認することが求められる。なお、残留物等の限度値は、使用する構造設備の材質、製品の安全性などの論理的な根拠に基づき設定される必要がある。</p>
<p>根拠省令及び通知等</p>	<p><u>GMP省令第13条（バリデーション）</u> 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。 一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。 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><u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u> <u>第3章 第4 バリデーション基準 2. バリデーション基準 (5) バリデーションの実施</u> ウ. 洗浄バリデーション 洗浄作業が、有効成分及び洗浄剤等の除去に対して有効であることを確認し、文書化することをいう。 残留物等の限度値は、使用する製造設備の材質、製品の安全性などの論理的な根拠に基づき設定しなければならない。また、バリデーションに使用する試験方法は、残留物を十分に検出することができるような特異性及び感度を有する妥当なものでなければならない。</p> <p><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u> 〔問〕GMP13-60（洗浄バリデーション）製造設備の洗浄に洗剤（界面活性剤）を用いる場合、洗剤成分の残留の有無を確認する必要があるか。 〔答〕洗剤を用いて洗浄を行う場合には、洗浄バリデーションにおいて、定められた洗浄方法（すすぎ等）により洗剤成分の残留がないことを定量的な試験により確認しておく必要がある。除去しやすい洗剤を用いる場合には、GMP13-59の条件を満たし、目視確認により残留限度値を十分検出できることを検証していれば、乾燥後の目視確認によることとしても差し支えない。</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 ー 17 定期的な洗浄方法の再検証
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	洗浄方法の再検証を行うことの必要性を検討し、適切に実施してください。
指摘の背景	<p>当該事例は、プロセスバリデーション時に洗浄バリデーションを実施しており、実生産開始以降、製造設備や洗浄手順等は変更していないとの説明であったが、定期的な洗浄性の確認は実施していなかったために指摘に至ったものである。</p> <p>製造設備、洗浄手順等を変更していない場合でもバリデートされた洗浄性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が求められる。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第13条（バリデーション）</u>          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。          一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。          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><u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u>  <u>第3章 第4 バリデーション基準 2. バリデーション基準 (5) バリデーションの実施</u>          エ. 再バリデーション          実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業において、バリデートされた状態が維持されていることを定期的に再確認するために適格性評価、プロセスバリデーション及び洗浄バリデーション等を実施し、引き続き目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。          実施の必要性、実施時期及び実施項目は、製造頻度、製品品質の照査の結果等を考慮して決定する。なお、無菌性保証に係わるバリデーションのように、製品品質への影響が大きいことから定期的に実施することが求められる場合には、製品品質の照査の結果にかかわらず定期的に再バリデーションを実施すること。</p> <p><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u>          [問] GMP 13-55（洗浄バリデーション）バリデーション基準でいう洗浄バリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。          [答] 洗浄バリデーションについては、以下の点に留意して実施すること。          （1. ～7. 記載省略）          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。</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 18 スプレッドシートのシステム台帳への登録対象																														
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)																														
指摘事項	スプレッドシートについて、システム台帳に登録し、整備を行ってください。																														
指摘の背景	当該事例は、試験記録の作成にスプレッドシートを使用していたが、スプレッドシートがCSV対象であるとの認識がなかったことからシステム台帳に登録されていなかったため指摘に至ったものである。 スプレッドシートのみでなく、GMP省令が適用される製造業者がコンピュータ化システムを用いる場合は、当該システムの管理番号やカテゴリ分類等をシステム台帳に登録することが求められる。																														
根拠省令及び通知等	<p>コンピュータ化システム適正管理ガイドライン (平成 22 年 10 月 21 日付け薬食監麻発 1021 第 11 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">カテゴリ</th> <th colspan="2">内容</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1</td> <td>基盤ソフト</td> <td>・カテゴリ3以降のアプリケーションが構築される基盤となるもの(プラットフォーム) ・運用環境を管理するソフトウェア</td> <td></td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>このカテゴリは設定しない</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>構成設定していないソフトウェア</td> <td>商業ベースで販売されている既製のパッケージソフトウェアで、それ自体は業務プロセスに合わせて構成設定していないもの(実行時のパラメータの入力のみで調整されるアプリケーション等は本カテゴリに含まれる)</td> <td>製造設備、分析機器、製造支援設備等に搭載されるシステム 単独のコンピュータシステム</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>構成設定したソフトウェア</td> <td>ユーザの業務プロセスに合わせて構成設定したソフトウェア(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)。但し、プログラムを変更した場合はカテゴリ5とする。</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>カスタムソフトウェア</td> <td>業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア、(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>本ガイドラインの対象外</td> <td colspan="2"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・電卓、電子時計、表示のみの電磁はかり等、商業ベースで販売されている汎用の機器</li> <li>・製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用されない市販のワープロソフト、表計算ソフト等で、社会一般で広く利用されているパッケージソフトウェア及びPC。なお、それらソフトにより製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用する場合は、本ガイドラインの対象とせず、バージョン番号、PCの機種番号、製造番号の記録等をシステム台帳登録することで良い。</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>コンピュータ化システム適正管理ガイドラインに関する質疑応答集 (Q &amp; A)</p>			カテゴリ		内容		1	基盤ソフト	・カテゴリ3以降のアプリケーションが構築される基盤となるもの(プラットフォーム) ・運用環境を管理するソフトウェア		2	このカテゴリは設定しない			3	構成設定していないソフトウェア	商業ベースで販売されている既製のパッケージソフトウェアで、それ自体は業務プロセスに合わせて構成設定していないもの(実行時のパラメータの入力のみで調整されるアプリケーション等は本カテゴリに含まれる)	製造設備、分析機器、製造支援設備等に搭載されるシステム 単独のコンピュータシステム	4	構成設定したソフトウェア	ユーザの業務プロセスに合わせて構成設定したソフトウェア(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)。但し、プログラムを変更した場合はカテゴリ5とする。		5	カスタムソフトウェア	業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア、(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)			本ガイドラインの対象外	<ul style="list-style-type: none"> <li>・電卓、電子時計、表示のみの電磁はかり等、商業ベースで販売されている汎用の機器</li> <li>・製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用されない市販のワープロソフト、表計算ソフト等で、社会一般で広く利用されているパッケージソフトウェア及びPC。なお、それらソフトにより製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用する場合は、本ガイドラインの対象とせず、バージョン番号、PCの機種番号、製造番号の記録等をシステム台帳登録することで良い。</li> </ul>	
カテゴリ		内容																													
1	基盤ソフト	・カテゴリ3以降のアプリケーションが構築される基盤となるもの(プラットフォーム) ・運用環境を管理するソフトウェア																													
2	このカテゴリは設定しない																														
3	構成設定していないソフトウェア	商業ベースで販売されている既製のパッケージソフトウェアで、それ自体は業務プロセスに合わせて構成設定していないもの(実行時のパラメータの入力のみで調整されるアプリケーション等は本カテゴリに含まれる)	製造設備、分析機器、製造支援設備等に搭載されるシステム 単独のコンピュータシステム																												
4	構成設定したソフトウェア	ユーザの業務プロセスに合わせて構成設定したソフトウェア(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)。但し、プログラムを変更した場合はカテゴリ5とする。																													
5	カスタムソフトウェア	業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア、(アプリケーション上で動作するマクロ等を含む)																													
	本ガイドラインの対象外	<ul style="list-style-type: none"> <li>・電卓、電子時計、表示のみの電磁はかり等、商業ベースで販売されている汎用の機器</li> <li>・製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用されない市販のワープロソフト、表計算ソフト等で、社会一般で広く利用されているパッケージソフトウェア及びPC。なお、それらソフトにより製造記録の作成や出荷判定等のGQP省令及びGMP省令に係る業務に使用する場合は、本ガイドラインの対象とせず、バージョン番号、PCの機種番号、製造番号の記録等をシステム台帳登録することで良い。</li> </ul>																													

	<p>について（平成 22 年 10 月 21 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</p> <p>[問 3 9]</p> <p>表計算ソフト及びそれらで作成された計算式、あるいはマクロはどのカテゴリが適用されるか。</p> <p>[回答 3 9]</p> <p>表計算ソフトのような市販の汎用ソフトウェアを、製造記録の作成や出荷判定等の GQP 省令及び GMP 省令に係る業務等に使用する場合には、バージョン番号等をシステム台帳登録するなど適切な処置を行う必要がある。</p> <p>表計算ソフトのセル計算式を設定した場合は、計算式の作成方法や複雑さに応じて、ガイドラインのカテゴリ 3 又は 4 として検証を行う必要がある。具体的なカテゴリについては、「コンピュータ化システム管理規定」に定めた企業の基本方針及びリスクアセスメントの結果等に基づき決定する。</p> <p>また、マクロはプログラムの一種と考えられることからマクロを設定した場合はガイドラインのカテゴリ 5 としてマクロの動作を検証する必要がある。</p> <p>なお、この場合の基盤となる表計算ソフトについては、バージョンを記載するなどカテゴリ 1 として検証を行うことになる。</p>												
<p>補足資料</p>	<p>・コンピュータ化システム適正管理ガイドライン施行対応に向けた緊急提言（平成 24 年 2 月、大阪府医薬品等基準評価検討会）</p> <p>&lt;CSV 対象となるシステムの例&gt;</p> <table border="1" data-bbox="448 965 1441 1977"> <thead> <tr> <th data-bbox="448 965 536 1043">カテゴリー</th> <th data-bbox="536 965 1441 1043">システムの例</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="448 1043 536 1200">1</td> <td data-bbox="536 1043 1441 1200"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ OS</li> <li>・ データベースエンジン</li> <li>・ プログラム言語</li> <li>・ 統計管理パッケージ</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1200 536 1240">2</td> <td data-bbox="536 1200 1441 1240">—</td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1240 536 1435">3</td> <td data-bbox="536 1240 1441 1435"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ パッケージソフトウェア</li> <li>・ 既製のラダーロジック（PLC）</li> <li>・ 既製のファームウェア</li> <li>・ 既製の製造設備、分析機器、製造支援設備、及びそれらに搭載されたシステム</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1435 536 1783">4</td> <td data-bbox="536 1435 1441 1783"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ LIMS</li> <li>・ SCADA</li> <li>・ MRP II</li> <li>・ EDMS（文書管理システム）</li> <li>・ 倉庫管理システム</li> <li>・ 表計算（テンプレート、スプレッドシート等）</li> <li>・ データ収集システム</li> <li>・ ERP</li> <li>・ DCS</li> </ul> </td> </tr> <tr> <td data-bbox="448 1783 536 1977">5</td> <td data-bbox="536 1783 1441 1977"> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ IT アプリケーション</li> <li>・ プロセスアプリケーション</li> <li>・ カスタムラダーロジック（PLC）</li> <li>・ カスタムファームウェア</li> <li>・ 表計算（マクロ）</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	カテゴリー	システムの例	1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ OS</li> <li>・ データベースエンジン</li> <li>・ プログラム言語</li> <li>・ 統計管理パッケージ</li> </ul>	2	—	3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ パッケージソフトウェア</li> <li>・ 既製のラダーロジック（PLC）</li> <li>・ 既製のファームウェア</li> <li>・ 既製の製造設備、分析機器、製造支援設備、及びそれらに搭載されたシステム</li> </ul>	4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ LIMS</li> <li>・ SCADA</li> <li>・ MRP II</li> <li>・ EDMS（文書管理システム）</li> <li>・ 倉庫管理システム</li> <li>・ 表計算（テンプレート、スプレッドシート等）</li> <li>・ データ収集システム</li> <li>・ ERP</li> <li>・ DCS</li> </ul>	5	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ IT アプリケーション</li> <li>・ プロセスアプリケーション</li> <li>・ カスタムラダーロジック（PLC）</li> <li>・ カスタムファームウェア</li> <li>・ 表計算（マクロ）</li> </ul>
カテゴリー	システムの例												
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ OS</li> <li>・ データベースエンジン</li> <li>・ プログラム言語</li> <li>・ 統計管理パッケージ</li> </ul>												
2	—												
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ パッケージソフトウェア</li> <li>・ 既製のラダーロジック（PLC）</li> <li>・ 既製のファームウェア</li> <li>・ 既製の製造設備、分析機器、製造支援設備、及びそれらに搭載されたシステム</li> </ul>												
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ LIMS</li> <li>・ SCADA</li> <li>・ MRP II</li> <li>・ EDMS（文書管理システム）</li> <li>・ 倉庫管理システム</li> <li>・ 表計算（テンプレート、スプレッドシート等）</li> <li>・ データ収集システム</li> <li>・ ERP</li> <li>・ DCS</li> </ul>												
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ IT アプリケーション</li> <li>・ プロセスアプリケーション</li> <li>・ カスタムラダーロジック（PLC）</li> <li>・ カスタムファームウェア</li> <li>・ 表計算（マクロ）</li> </ul>												

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

<p>区分及び表題</p>	<p>共通 - 19 変更の管理におけるランク分け定義</p>
<p>指摘のランク</p>	<p>軽度の不備事項 (minor)</p>
<p>指摘事項</p>	<p>変更の管理に関する手順においては、製品の品質にどの程度影響を与えるかという観点からランク分け (A, B, C) を行っており、製造販売業者への報告についても規定していますが、製造販売業者への報告を必要としないランクCには品質への影響が少ない場合も含まれています。品質に影響があると考えられるものについては全て製造販売業者へ報告するようにランク分けの定義を見直してください。</p>
<p>指摘の背景</p>	<p>当該事例では、変更管理のランク分けの定義に問題があり、製造業者はランクCに含まれる品質への影響が少ない変更については、製造販売業者へ事前連絡しない規定となっていた。このため、実際の運用にあたっては製造販売業者との連携が困難な手順であり、当該手順若しくは製造販売業者との取決めでのランク分け定義の改訂を求めている。</p> <p>なお、製造販売業者はGQP省令第十条第3項の規定では品質に影響を与えるおそれのある製造方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認する必要がある。</p>
<p>根拠省令及び通知等</p>	<p><u>GMP省令第14条(変更の管理)</u> 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、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 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><u>GQP省令第10条(適正な製造管理及び品質管理の確保)</u> 3 医薬品の製造販売業者は、品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造業者等からの連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、必要に応じてその製造所等における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 20 変更の管理における進捗管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	変更管理に係る変更申請書の記録において、他社製造販売業者との一部の記録がファイルに保存されていませんでした。当該記録がどの段階の処理なのかわかるように進捗管理をしてください。
指摘の背景	<p>当該事例では、製造業者は変更管理の一部の文書<sup>(※)</sup>が製造販売業者の事前承認処理中で査察時に記録を提示できず、かつ、その状況を裏付ける資料も所持していなかった。このため、変更管理を適切に実施しているのか記録上で確認できないため、例えば、当該申請書の写しを保管する等の工夫を求めている。</p> <p>※ 医薬品の品質、有効性及び安全性に影響を及ぼす可能性があると考えられる変更を行う場合に、事前に変更の目的、内容を記載した文書 (連絡経路；製造所の担当者 → 品質保証責任者)</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第14条(変更の管理)</u> 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、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 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>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 21 変更の管理に伴う教育訓練実施記録
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	変更管理を実施した際は関係者全員に対し教育訓練を実施してください。
指摘の背景	当該事例では、製造方法の変更に伴い、製品標準書等を変更していたが、当該変更について、関係者への教育訓練を実施していなかったことから指摘に至ったものである。 変更を行った際は、関係者に教育訓練を実施し、その記録を作成して保管することが求められる。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第14条（変更の管理）</u> 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、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。 二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。</p> <p><u>GMP省令第19条（教育訓練）</u> 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。 一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3逐条解説 14. 第14条（変更の管理）関係</u> （5）第2号の規定は、品質部門の承認を受けた変更を実施するに際して、その変更によって影響を受けるすべての文書が確実に改訂され、関連する職員に教育訓練等を通じてその内容が徹底されることを確保することを趣旨とするものであること。</p>
類似事例等	教育訓練は、関係者全員について適切に実施されることが必要である。そのため、欠席者に対するフォローアップも必要であると考えられるため、欠席者への対応が手順書に規定されていない場合には、以下のとおり推奨している。 <推奨事項> 「教育訓練について、欠席者についてのフォローアップを手順書に規定することを推奨します。」

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 22 逸脱処理に伴う手順改訂及び変更管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	オートチェッカーによる計量が済んでいないピロー包装品が、製品に混入していた逸脱事例において、今後の対策として、計量済み品・未計量品を区別する手順を定めているため、製品標準書に添付している旧版の作業手順を最新版に改訂してください。また、変更内容が品質に影響を及ぼす場合には、必要に応じて教育訓練も含めて変更管理も実施してください。
指摘の背景	当該事例では、製造業者は所要の措置として現場の作業手順書を改訂していたが、製品標準書には反映していなかったため、当該内容の改訂を求めている。 また、変更内容が品質に影響を及ぼす場合には、教育訓練も含めて変更の管理を適切に実施することを求めている。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第15条（逸脱の管理）</u> 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> <ul style="list-style-type: none"> <li>一 逸脱の内容を記録すること。</li> <li>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。 <ul style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> <li>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。</li> </ul> </li> </ul> <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><u>GMP省令第14条（変更の管理）</u> 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、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> <ul style="list-style-type: none"> <li>一 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。</li> <li>二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。</li> </ul>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 23 製造業者の回収処理業務
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	回収の手順について、回収品の一時保管、回収処理記録の作成及び原因究明等、製造業者として行うべき内容の手順を作成してください。
指摘の背景	<p>医薬品医療機器法及びGMPにおいて、回収処理等の実行は製造販売業者の業務と位置付けられることとなった。</p> <p>当該事例では、製造業者は製造販売業の回収処理手順をそのまま利用していることから、製造販売業者が当該製造所に原因究明を指示し、その調査結果を報告させることの記載があるが、製造業者としての具体的な実施内容の記載がないため、当該指示に基づいて原因究明し、報告することの記載と、また、製造所での回収品の一時保管の方法及び場所の具体的な記載を求めている。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第17条（回収処理）</u> 製造業者等は、製品の品質等に関する理由により回収が行われるときは、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 回収した製品を保管する場合においては、その製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。</p> <p>二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。ただし、当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかなる場合には、この限りでない。</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3逐条解説 17. 第17条（回収処理）関係</u> （2）医薬品又は医薬部外品の回収処理については、その製造販売を行う製造販売業者が、GMP省令の規定に基づき行うものであり、かかる回収に係る業務については、製造販売業者の指示に従うこと。 （8）第2号の「回収処理記録」とは、次の事項をいうものであること。 ア. 回収の対象となった製品に係る医薬品又は医薬部外品の製造販売業者名 イ. 製造販売業者からの回収に係る業務の指示内容 ウ. 回収の対象となった製品に係る医薬品又は医薬部外品の名称、剤型（原薬に係る製品にあつては不要）、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号 エ. 回収の結果</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	共通 - 24 生物由来製品に係る自己点検記録の保管期間
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	文書及び記録の管理に関する手順において、自己点検記録を一律に5年保管と規定しているが、生物由来製品Aが含まれる当該記録については、生物由来製品としての記録の保管期間を満たせるように当該手順を改訂してください。
指摘の背景	GMPでは、自己点検記録については、製造する医薬品の種類によって保管期間が異なる場合がある。 当該事例では、生物由来医薬品（知事許可区分）の製造所において、製造業者は自己点検記録を教育訓練記録と同様に作成の日から5年間保管と規定していたが、自己点検にAが包括される場合には当該記録の保管期間として、Aの有効期間+10年を満たすように手順の改訂を求めている。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第30条（文書及び記録の管理）</u> 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、第二十条第三号の規定にかかわらず、この省令に規定する文書及び記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間（ただし、教育訓練に係る記録にあっては五年間）保管しなければならない。 二 特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間 三 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品（前号に掲げるものを除く。）にあっては、その有効期間に十年を加算した期間  <u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 30. 第30条（文書及び記録の管理）関係</u> （2）生物由来医薬品等に係る製品については、製品による感染症が万一発生した場合の調査等を可能とするため、特定生物由来医薬品及び人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品については、その有効期間に30年を加算した期間、その他の生物由来・細胞組織医薬品に係る製品については、その有効期間に10年を加算した期間記録を保存するものであること。

(2) **原 薬**

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 — 1 残留溶媒のクラス分類及びその管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	「原薬A」の残留溶媒試験において、アセトンのみで実施し、クロロホルム等他の残留溶媒の確認を省略している根拠を製品標準書等に追記してください。
指摘の背景	<p>当該事例では、製造業者は原薬の製造工程において、アセトン（クラス3）、クロロホルム（クラス2）等の溶媒を使用しているが、アセトンの残留溶媒試験のみで残留溶媒を確認しており、使用量や製造工程の違いにより一概には判断できないが、溶媒リスクの観点からも、自主的な試験項目の設定について、その根拠の記載を求めたものである。特に旧法下で承認審査を経ていない既存原薬（日本薬局方収載品等）においては、測定すべき対象溶媒の試験項目の検討には留意する必要がある。</p> <p>なお、ロットごとに残留溶媒試験を実施する場合もあれば、予測的バリデーション等で残留溶媒が検証済みの場合には、定期的な確認によることも認められる場合もある。</p> <p>一方、残留溶媒の検証については、JP17（一般試験法2.46 残留溶媒）の記載事項であるが、残留溶媒は治療に役立つことはないので、すべての残留溶媒は、製品規格、GMP又はその他の品質基準に適合し得るようなレベル以下に減らすべきで、製剤又は精製の工程の後にも溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要があるとの記載もあり、必要に応じて、製造業者は残留溶媒を管理することが推奨される。</p> <p>また、溶媒がヒトの健康に及ぼし得るリスク評価の分類によると「クラス1の溶媒（医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒）」、「クラス2の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）」及び「クラス3の溶媒（低毒性の溶媒）」の3つに分類されており、医薬品の製造の際には低毒性のクラス3の溶媒を使用することが推奨される。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第7条（製品標準書）</u> 製造業者等は、製品（中間製品を除く。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 7. 第7条（製品標準書）関係</u> （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「その他所要の事項」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>（ア. ～ウ. 記載省略） エ. 製品等の規格及び試験検査の方法 （オ. ～シ. 記載省略）</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>（ア. 記載省略） イ. 製品等（中間製品を除く。）の規格及び試験検査の方法が製造販売承認</p>

	書又は公定書において定められていない場合であって、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 (ウ. 及びエ. 記載省略)
補足資料	・ J P 1 7 一般試験法 2. 46 残留溶媒

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 － 2 再結晶で使用する種結晶の管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	「原薬A」の再結晶で使用する種結晶について、規格等を文書で規定してください。また、トレーサビリティの観点から、製造記録には使用数量だけでなく、ロット番号も記録してください。
指摘の背景	再結晶の際に使用される種結晶は原料の一つであり、品質管理上必要な規格設定を求めている。 当該事例においては、「前ロット（適合品）の一部を種結晶として使用している。」との口頭説明であったが、原料の管理の観点から具体的な種結晶の品質規格等の内容を製品標準書等に規定することを求めたものである。 また、遡及性の観点から品質保証のため、ロット管理（製造記録への記載）を行うことにも言及している。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第7条（製品標準書）</u> 製造業者等は、製品（中間製品を除く。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号） <u>第3章 第3 逐条解説 7. 第7条（製品標準書）関係</u> （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「その他所要の事項」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。 （ア. ～ウ. 記載省略） エ. 製品等の規格及び試験検査の方法 （オ. ～シ. 記載省略）</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。 （ア. 及びイ. 記載省略） ウ. 中間製品及び容器の規格及び試験検査の方法並びに表示材料及び包装材料の規格が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合あるいは定められていても規格又は試験検査の方法が不足している場合であって、それらについ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 （エ. 記載省略）</p> <p><u>GMP省令第10条（製造管理）</u> 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>三 製品の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。）に作成し、これを保管すること。</p> <p>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号） <u>第3章 第3 逐条解説 10. 第10条（製造管理）関係</u> （8）第3号の「製品の製造に関する記録」とは、いわゆる製造記録のことであり、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。（ただし、</p>

	<p>ロットを構成しない血液製剤に係る製品を除く。） （ア. ～イ. 記載省略） ウ. 原料の名称、ロット番号又は製造番号及び配合量又は仕込量（原薬に係る製品の場合においては、仕込量） （エ. ～ソ. 記載省略）</p>
--	--

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 — 3 小分け製造における試験検査の省略
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	原薬に係る製品（生薬）の試験検査結果は、原料受け入れ時の試験検査結果を準用していますが、それらの試験検査結果が同等であることの根拠を製品標準書等に規定してください。
指摘の背景	<p>当該業者は、原薬に係る製品（生薬）の小分け作業を行っており、「実施する製造行為により内容物に変化がない。」との認識から、指摘内容にあるとおり原料受け入れ時の中間製品に対する試験検査結果（小分け前）をもって、最終的な製品の試験項目（内容物に係る事項）の省略をしていた事例である。</p> <p>一般的には、生薬に限らず、原薬での当該製造行為は品質に影響を与える可能性は低いものと考えられるが、小分け前後の品質（理化学等）の同等性の根拠を明確にしておくことを求めている。</p> <p>つまり、最終的な製品について、公定書等で規定される規格をロット毎に保証できていることを明確にし、製品標準書等に合理的な根拠（最終製品に対する試験検査結果と同等である旨）を規定しておく必要がある。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第7条（製品標準書）</u> 製造業者等は、製品（中間製品を除く。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 7. 第7条（製品標準書）関係</u> （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「その他所要の事項」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>（ア. ～ウ. 記載省略）</p> <p>エ. 製品等の規格及び試験検査の方法 （オ. ～シ. 記載省略）</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>（ア. 記載省略）</p> <p>イ. 製品等（中間製品を除く。）の規格及び試験検査の方法が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合であって、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 （ウ. 及びエ. 記載省略）</p> <p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u> 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>一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</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</p>

	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。
--	--

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 - 4 原料受入れ口の清掃手順
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	原料は、タンクローリーから直接原料貯蔵タンクへ受け入れられている。この際の受入れ口の清掃手順や作業員の立会いについて文書化してください。
指摘の背景	当該事例においては、原料をタンクローリーから直接受け入れていたが、貯蔵タンク及びその受け入れ口が屋外にあることもあり、受入れ口の清掃の程度によっては原料の汚染が懸念された。 「受け入れ時にはフタを開ける前に清掃をして、自社の職員が立会います。」との口頭説明であったが、恒常的に衛生面の適正な管理がなされるように衛生管理基準書等への具体的な規定を求めたものである。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第8条（手順書等）</u> 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。  <u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 8. 第8条（手順書等）関係</u> （4）第1項の「構造設備の衛生管理、職員の衛生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。 ア. 構造設備の衛生管理に関する次の事項 （ア）清浄を確保すべき構造設備に関する事項 （イ）構造設備の清浄の間隔に関する事項 （ウ）構造設備の清浄作業の手順に関する事項 （エ）構造設備の清浄の確認に関する事項 （オ）その他構造設備の衛生管理に必要な事項 （イ. 記載省略）

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 - 5 原料の検体採取手順
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	原料の検体採取において、検体や原料が汚染されることがないように、採取場所や採取手順を詳細に規定してください。
指摘の背景	原薬の製造過程における初期段階においては、必ずしも清浄度の高いエリアでの作業が求められているものではないが、試験検査の信頼性を維持する観点や、採取後の開封済みの原料自体は製品の製造を行うための原料となるため、検体採取の際には汚染を防止する必要がある。 当該事例においては、恒常的に適正な検体採取がおこなわれるように、採取場所を含めてより具体的な手順を規定するよう求めたものである。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第8条（手順書等）</u> 3. 製造業者等は、製造所ごとに、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を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。  <u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 8. 第8条（手順書等）関係</u> （9）第3項の「品質管理基準書」は、第11条、第21条（第32条において準用する場合を含む。）及び第28条に規定する業務を適切に遂行することができる内容であること。 （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。 ア. 製品等（ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合においては、原料とする血液を除く。）及び資材の試験検査についての検体の採取等に関する事項（採取場所の指定を含む。） イ. 採取した検体の試験検査に関する事項 ウ. 試験検査結果の判定等に関する事項 （エ. ～ス. 記載省略）

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 — 6 リテスト日が設定されている原薬に係る参考品の保管期間
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	参考品の保管期間は、リテスト日が設定されている原薬においては、出荷が完了した日から3年間であることを品質管理基準書等に規定してください。
指摘の背景	当該事例では、参考品の保管期間は出荷が完了してから当該製品の有効期間に1年を加算した期間と規定されていたが、リテスト日が設定されている原薬についての規定が明確化されていない状態であったことから指摘に至ったものである。 また、リテスト日の設定については必ずしも求めているものではないが、消費者保護や製品の供給責任の観点から、品質保証可能な期限の設定が推奨される。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第21条（品質管理）</u> 製造業者等（原薬に係る製品の製造業者等に限る。次条において同じ。）は、第11条第1項第3号の規定にかかわらず、原薬に係る製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。 一 有効期間に代えてリテスト日（製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。）が設定されている製品にあっては、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から3年間 二 前号に掲げるもの以外の製品にあっては、当該製品の有効期間に1年を加算した期間  <u>原薬GMPのガイドラインに関するQ&amp;Aについて</u> Q 11.4 製造業者から当該ロットの出荷が完了した後、参考品・保存品を3年間保管することと[ICH Q7, 11.71]に記載があるが、「出荷が完了」とは何を意味するか。 A 11.4 「出荷が完了」とは、1つの原薬ロットが原薬の製造業者によってサプライチェーン上の次の者に全て出荷されることをいう。これは、原薬の物理的加工処理又は再包装を行う全ての業者に適用されることに留意すること[ICH Q7, 20 の用語集「生産」の定義を参照]。 ICH Q7 の意図するところは、発生する全ての問題や製品苦情の調査のため、その原薬が市場にある期間、検体を保管することである。ICH Q7 が作成された当時許容されていた業界の慣行（industry practice）では、製造業者が3年を越えてリテスト日を設定することは想定されていなかった。原薬が市場で入手できる全期間にわたり参考品が保管されていることがGMPの原則である。例えば、企業がリテスト日を5年に設定した原薬について生産後すぐに出荷が完了する場合に、5年のリテスト日が来る前に参考品を廃棄しても良いということ在意図するものではない。
補足資料	・原薬GMPのガイドライン（平成13年11月2日、医薬発第1200号） ・原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて（平成28年3月8日、事務連絡） ・安定性試験ガイドラインの改訂について（平成15年6月3日、医薬審発第

	0603001 号)
--	------------

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 - 7 原薬に係る文書及び記録の保管期間
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	文書及び記録の保管期間については、作成の日から当該製品の有効期間に1年間を加算した期間 (リテスト日が設定されている原薬は、出荷完了日から3年間) の規定にしてください。
指摘の背景	当該事例では、作成の日から一律5年間保管と規定していたが、取扱い製品 (原薬) には使用の期限が5年を超えるものがあつた。GMPに規定する原薬に係る文書及び記録の保管期間としては、作成の日 (手順書については使用しなくなった日) から当該製品の有効期間に1年を加算した期間 (有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品にあつては、出荷が完了した日から3年間) を満たす必要がある。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第22条(文書及び記録の管理)</u> 製造業者等は、第20条第3号の規定にかかわらず、原薬に係る製品に係るこの省令に規定する文書及び記録については、作成の日 (手順書等については使用しなくなった日) から当該製品の有効期間に1年を加算した期間 (有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品にあつては、当該文書及び記録に係るロットの当該製造所からの出荷が完了した日から3年間) 保管しなければならない。
補足資料	・原薬GMPのガイドライン (平成13年11月2日、医薬発第1200号) ・安定性試験ガイドラインの改訂について (平成15年6月3日、医薬審発第0603001号)

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	原薬 - 8 ロット混合した場合の使用期限の設定
指摘のランク	中程度の不備事項 (major)
指摘事項	ロットを混合した場合の使用期限は、混合したロットのうちもっとも古いロットに基づいて設定すること。
指摘の背景	<p>当該事例は、製造業者では、最終製品の半端を別ロットと混合して出荷している。最終製品については使用期限を設定しており、使用期限の起算日は充てん日として運用しているため、ロット混合した製品の使用期限についても、混合品を充てんした日を起算日として設定しており、混合に用いたロットそれぞれの使用期限を考慮した設定としていなかったため指摘に至ったものである。</p> <p>混合されたロットの有効期間、使用期限又はリテスト日は、当該統合又は混合を構成した各ロットのうち最も古いものの製造年月日に基づくことが求められる。</p>
根拠省令及び通知等	<p>原薬GMPのガイドライン（平成13年11月2日付け医薬発第1200号厚生労働省医薬局長通知）</p> <p>8.4 中間体・原薬のロット混合</p> <p>8.47 混合ロットの使用期限又はリテスト日は、混合に用いたロット又は端数品のうち最も古いものの製造日に基づくこと。</p> <p><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u></p> <p>〔問〕GMP2-32（ロットの混合等）原薬に係る製品のロットについて、GMP2-20の「均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」のモデルを示してほしい。</p> <p>〔答〕次に「ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」の例と「ロットの混合の可否の考え方」を示す。</p> <p>（ロットが均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠の例記載省略）</p> <p>ロットの混合の可否の考え方</p> <p>前提条件（一のロットからの分画物をあらかじめ定められた手順に従って工程内で混ぜる（当該工程に係るロット番号が決められる時点）こと（例：一のロットを複数に分けて遠心分離を行い乾燥後1ロットに統合する。）は、ここでいう「混合」とは考えない。）</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 試験検査の結果、規格外にあることが判明したロットを規格に適合させる目的で混合を行ってはならないこと。</li> <li>2. 混合される各ロットは、あらかじめ定められた工程により製造され、試験検査がなされ、規格に適合していることが確認されていること。</li> <li>3. 混合の工程は、十分に管理及び文書化を行うこと。混合されたロットについては、必要に応じ、あらかじめ定められた規格に適合しているか否かについて試験検査を行うこと。</li> <li>4. 混合の工程に係る製造記録は、当該混合を構成した各ロットへの追跡を可能とするように作成すること。</li> <li>5. 製品の物理学的特性が重要なものである場合には、混合されたロットの均質性を示すために、混合の工程についてバリデーションを行うこと。当該バリデーションは、混合の工程が影響を及ぼしうる重要な特性（例：粒度分布、かさ密度等）の検証を含むこと。</li> <li>6. 混合されたロットの有効期間、使用期限又はリテスト日は、当該統合又</li> </ol>

は混合を構成した各ロットのうち最も古いものの製造年月日に基づくこと。

可となる場合	
内容	根拠資料及びデータ
(1)適品どうしの混合(「端数処理」を含む。)	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 混合前の試験検査成績</li> <li>・ 混合条件の設定資料 (採取手順を含む。)</li> <li>・ 混合前ロットのリテスト期間の設定</li> <li>・ 混合後の使用期限の設定</li> <li>・ 混合前ロットの保存条件</li> </ul>
(2)製造過程の中間体どうしの混合 (偶発的繰返し) 例:遠心分離機に残存する先行ロットの湿った結晶層	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造記録 (ただし、ロット構成の均質性を有する合理的な根拠があること)</li> <li>・ 非専用の設備器具の場合には清浄化の手順及びその評価の方法が必要</li> </ul>
(3)異なる物理的パラメータ (かさ比容、粒度等)を持つ中間体の混合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 規格に適合していること。</li> <li>・ (1)の条件を満足していること。</li> </ul>

(3) **無菌**

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	無菌 - 1 高圧蒸気滅菌機の载荷（ローディング）パターン
指摘のランク	軽度の不備事項（minor）
指摘事項	高圧蒸気滅菌において、バリデーションで検証した载荷パターンを手順書に反映すること。
指摘の背景	当該事例では、無菌操作法により製する製品の充填器具等（分配管～充填ポンプ～充填針）の滅菌工程について、バリデーション時に载荷パターンについても検証を行っていたが、標準操作手順等に記載がなく、製造現場にて適切な载荷パターンが不明瞭であったために指摘に至ったものである。 バリデートされた手順に従って適切に滅菌を行うことができるよう、充填器具等の载荷パターンについては手順書等に記載し、製造現場で確認できるようにすることが求められる。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第8条（手順書等）</u></p> <p>4 製造業者等は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」という。）を製造所ごとに作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>（一～九 記載省略）</p> <p>十 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順</p> <p><u>無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成23年4月20日、事務連絡）</u></p> <p>13. 滅菌工程</p> <p>13.2.3 滅菌バリデーション</p> <p>高圧蒸気滅菌サイクルのバリデーションは滅菌チャンバーの熱分布、滅菌負荷に関する熱浸透性、及びB Iを使用する滅菌能力の検証からなり、滅菌装置の稼働性能適格性評価を兼ねる。</p> <p>（1） 記載省略</p> <p>2）熱浸透性試験は最大負荷を含む各载荷パターンに対して、最低3回ずつ行うこと。最小負荷形態に対する評価は、必要に応じて行うこと。検証を行った各負荷形態が分かる図又は写真を記録として残すこと。</p> <p>（3）～13） 記載省略</p> <p>13.2.4 日常管理</p> <p>1）バリデーションの結果に基づき、日常の滅菌工程管理に必要な工程パラメータ及び管理項目を文書化し、これに基づき個々の滅菌対象物毎に所定の滅菌条件が有効に再現されていることを実証すること。</p> <p>（以下、記載省略）</p> <p><u>最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成24年11月9日、事務連絡）</u></p> <p>11. 湿熱滅菌工程</p> <p>11.2.5 稼働性能適格性評価（PQ）</p> <p>高圧蒸気滅菌装置の稼働性能適格性評価は、滅菌負荷に関する熱浸透性、滅菌チャンバーの熱分布、及びB Iを使用する滅菌能力の検証からなる。これらの評価項目は、ひとつの試験運転の中で同時に検証することが望ましい。</p> <p>（1） 記載省略</p>

2) 最大負荷形態毎に最低3回ずつ行い安定して滅菌状態が再現できることを示すこと。最小負荷形態に対する評価は、必要に応じて行うこと。検証を行った各負荷形態が分かる図又は写真を記録として残すこと。  
(3) ~ 11) 記載省略)

### 11.3 日常管理

製造を行う中でプロセスがバリデートされた状態あることを継続的に保証するために日常管理が求められる。日常管理の基本原則、一般要件及び方法に関しては、3章の要件に従うこと。加えて、高圧蒸気滅菌工程に特有の事項として、以下に留意すること、製造管理方針には、原材料と滅菌機のモニタリングについて含めること。

(以下、記載省略)

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	無菌 - 2 培地充てん試験における記録
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	「凍結乾燥注射剤」の培地充てん試験において、通常製造工程に準じたシミュレーションを実施することから、その作業が適切に実施されたことを確認できるような作業記録を作成してください。
指摘の背景	<p>無菌操作指針によると、無菌操作法で製造される医薬品の無菌性保証の適切性を検証するためには、無菌操作で行う全工程についてプロセスバリデーションを行わなければならないという記載がある。</p> <p>当該事例では、製造業者は培地充てんの作業記録を作成していなかったため、当該作業のシミュレーションが最大作業人数等のワーストケースも包含して適切に実施された記録（凍結乾燥製品の場合は模擬凍結乾燥条件であること等）の作成を求めたものである。特に、充てん容器数、培養容器数、培養しなかった充てん容器数（理由も付記）、陽性容器数については、一連の記録での整合性が重要となる。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第13条（バリデーション）</u> 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><u>無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針</u> 20 プロセスシミュレーション 20.1 概要と範囲 プロセスシミュレーションとは、「培地充てん試験法」の考え方を全無菌工程に広めたものである。無菌製品は、複数の無菌化工程、無菌原料及び無菌資材の組合せによる複合的な工程により製造されるものであり、充てん工程は無菌製品を製造するための一工程である。無菌操作法により製造される製品の無菌性保証の適切性を検証するためには、無菌操作により行う工程の全てについてバリデーションを行わなければならない。プロセスシミュレーションはその一方法であり、製品の代わりに培地又は菌の増殖を保持する物質を用い、無菌充てん工程にとどまらず、無菌医薬品に係る製品の製造工程全般の評価を行う方法である。その対象範囲は、「ろ過」、「晶出」、「乾燥」、「粉碎」、「混合」、「粉末のトレイ凍結乾燥工程」、「乾燥工程」等無菌原薬に係る製品の製造工程、「充てん」、「閉そく」等の無菌製剤に係る製品の製造工程全般が包含されている。</p> <p>また、作業を行う職員、作業環境、作業及び操作は、実際の製品の製造工程に可能な限り準じることとし、かつ、実用的な範囲内でワーストケースを想定して行う。実施にあたっては、日本薬局方 参考情報「培地充てん試験（プロセスシミュレーション）」を参考にすること。</p> <p>20.3 プロセスシミュレーションの留意事項 プロセスシミュレーションでは製品の無菌性保証に影響を与える全ての工程、設備、操作等を評価の対象としなければならない。そのため、プロセスシミュレーションを行う際には、次の点に留意する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 施設、装置等の清掃、製造設備、容器、栓、トレイ等の洗浄・滅菌は標準操作手順書に従って行う。</li> <li>2) 通常実施する製造段階及び一時的な介在作業は全てシミュレートする。</li> <li>3) 日常的に発生することが分かっている一時的な介在作業（例えば、重量調整、無菌原料、容器や栓の供給、環境モニタリング等）及び想定される無</li> </ol>

	<p>菌操作中の突発的な作業（ライン修正、設備の調整、部品の修理又は交換など）については、実用的な範囲でワーストケースを考慮してシミュレートする。</p> <p>4) 設備の運転条件（ライン速度等）や使用する容器等は、汚染の機会の高い条件を設定する。</p> <p>5) プロセスシミュレーションを行う時間は最長製造時間を考慮して実施する。</p> <p>6) 関係する全ての職員はプロセスシミュレーションに参加し、職員は最多職員数及び作業シフトを考慮して実施する。</p> <p>7) 容器に培地を充てんする場合の培地充てん量は、旋回や反転させることで容器内全面に接触し、微生物の生育を確実に判別できる量とする。</p> <p>8) 不活性化ガスを日常的な製造で使用している場合でも、嫌気的な条件でのシミュレーションを目的としていない限り、不活性化ガスを空気に換える。</p>
補足資料	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成 23 年 4 月 20 日、事務連絡）</li> <li>・ J P 1 7 参考情報 培地充填試験</li> </ul>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	無菌 - 3 無菌医薬品製造区域における環境管理
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	環境モニタリングにおいて、浮遊菌及び付着菌のサンプリングポイントを衛生管理基準書等で規定してください。
指摘の背景	無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、製品の種類、剤型、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理する必要がある。 環境モニタリングプログラムについては、環境汚染のリスクについて適切に監視測定を行うことができるよう作業室（廊下及び建具も含む。）及び製造機器（必要に応じて工程監視装置）において潜在的リスクの高いポイントを考慮して設定すべきである。 当該事例では、手順書に基づく環境モニタリングは実施されていたが、設定した浮遊菌及び付着菌のサンプリングポイントについては規定されていなかったため、適切に規定することを求めたものである。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第24条（製造管理）</u> 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第10条に規定する業務のほか、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。 一 作業区域については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。  <u>無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針</u> 1 1. 環境モニタリング 11.1 一般要求事項 2) 環境モニタリングプログラム 環境モニタリングプログラム及び実施するための手順書を作成すること。また実施に当たって適切な記録が作成されるようにすること。モニタリングプログラムの作成に当たっては、環境汚染のリスクを適切にモニタリングすることができるよう、対象物、頻度、サンプリング場所及び、処置基準などを考慮し作成する。 3) モニタリングの対象物 モニタリングの対象物は微生物及び浮遊微粒子とする。 (ア) 微粒子は粒径0.5 $\mu$ m以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、適宜、他の粒子径（例：5 $\mu$ m以上）の計測を行う。 (イ) モニタリングの対象微生物は細菌及び真菌とする。 (ウ) モニタリングの対象微生物は浮遊微生物、壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等に付着している付着微生物とする。 4) 環境モニタリングプログラム作成 環境モニタリングプログラムは稼働性能適格性評価の実施に先立ち策定し、稼働性能適格性評価終了後に最終版とする。この最終版とは、稼働性能適格性評価で設定した環境モニタリングプログラムを再度評価し、日常的な管理プログラムの手順書に定め運用に移行することをいう。稼働性能適格性評価においてはワーストケースの設定も含むため、試料採取箇所及び測定頻度は多くなりがちであるが、稼働性能適格性評価の終了後に日常管理として制定するプログラムにおいては簡略化も可能である。また、アイソレータ、RA

	<p>BS、ブローフィルシールなど、無菌汚染リスクの堅牢な設備を採用している場合、設備の適切な定期・非定期の点検整備監視により、微生物測定を簡略化も可能である。</p> <p>また、ISO DIS 14644-1 に掲載されているサンプリングポイント数など、ISO規格に掲載されている情報を参考にしてもよい。</p> <p>5) モニタリングの対象物及び箇所</p> <p>モニタリングを実施する対象物には、作業室、製造機器（必要に応じて工程制御装置）、無菌環境に接触する空気、無菌環境を維持するための空気及び接触する圧縮空気又はガスを含むこと。</p> <p>ただし、製造装置や工程で用いる圧縮空気やガスなどはろ過滅菌フィルターの完全性試験などにより保証される場合は、本項の環境モニタリング頻度の一覧表とは別途定めること。</p> <p><u>JP17</u>（厚生労働省告示第64号）</p> <p><u>参考情報 無菌医薬品製造区域の環境モニタリング法</u></p> <p>3. 環境モニタリングプログラム</p> <p>無菌医薬品の製造においては、製造環境の悪化を事前に予知し、製品品質への悪影響を未然に防止しなければならない。そのため、環境モニタリングプログラムには、製造区域に要求されている清浄度が日常的に保持されていることを検証できるように、必要な全ての事項を含むこと。環境モニタリングプログラムに含まれる項目は、3.1～3.6項を参考に決定する。環境モニタリングプログラムは施設ごとに作成すること。環境モニタリングを実施する職員は、衛生管理、微生物学、測定原理、測定手順、更衣手順などについて十分な教育訓練を受けること。</p>
補足資料	<p>・無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成23年4月20日、事務連絡）</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

<p>区分及び表題</p>	<p>無菌 - 4 高圧蒸気滅菌工程における日常管理</p>
<p>指摘のランク</p>	<p>軽度の不備事項 (minor)</p>
<p>指摘事項</p>	<p>無菌製造エリア等で環境菌を検出した場合に、当該検出菌が耐熱性菌かどうかの調査方法を手順化してください。</p>
<p>指摘の背景</p>	<p>最終滅菌法を用いて製造される無菌医薬品については、最終滅菌工程を十分にバリデートし、包括的かつ一貫した工程管理を行うことにより、製品の高い無菌性を保証できるが、その日常管理として、当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物の検出方法や、当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物を検出した場合の処置方法を定め文書化しておく必要がある。 当該事例では、絶対バイオーバーデン法により滅菌条件を設定しており、無菌製造エリアで環境菌を検出した場合に当該検出菌の耐熱性試験等を行っていたが、その手順が定められていなかったため、あらかじめ手順化しておくことを求めたものである。</p>
<p>根拠省令及び通知等</p>	<p><u>GMP省令第24条（製造管理）</u> 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第10条に規定する業務のほか、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。 二 製品等及び資材については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理すること。</p> <p><u>最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針</u> 11. 湿熱滅菌工程 11.3 日常管理 製造を行う中でプロセスがバリデートされた状態あることを継続的に保証するために日常管理が求められる。日常管理の基本原則、一般要件及び方法に関しては、3章の要件に従うこと。加えて、高圧蒸気滅菌工程に特有の事項として、以下に留意すること。製造管理方針には、原材料と滅菌機のモニタリングについて含めること。 A1. パラメトリックリリース A1.1 パラメトリックリリースの一般要件 A1.4 日常管理 A1.4.1 日常管理の一般要件 1) 滅菌対象製品については、未滅菌のものと滅菌済のものが混同されることがないように適切な措置を講じること。 2) 滅菌済みの製品については、再汚染を防止するための措置を講じること。 3) 滅菌に関連する工程管理、保守管理、ガス、空気、水などの供給、滅菌確認等に関する手順や管理項目等は全て文書化すること。 4) 最終滅菌条件を定めるために行われたバリデーションの結果に基づき、滅菌工程の実施に関する詳細な手順を定めて文書化し、これを遵守すること。これらの手順書には、以下の項目を含むこと。 ① 日常の滅菌管理に必要な工程パラメータ、管理項目とその許容値 ② 滅菌工程がその要求事項に合致していることの判定方法と判断条件 ③ 各種記録とその保管に関する手順を規定すること ④ 逸脱が発生した場合の処置方法 ⑤ バッチ式滅菌装置の場合は、製品ごとの載荷形態 5) 定期的再バリデーション、保守管理、校正、装置のテスト項目等をその</p>

	<p>具体的な手順及び頻度と共に文書化すること。</p> <p>6) バイオバーデン試験方法および当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物の検出方法を定め文書化すること。</p> <p>7) 当該滅菌方法に対して抵抗性が強い微生物を検出した場合の処置方法を定め文書化すること。</p> <p>8) 工程の確認に参照負荷を使用する場合は、仕様、有効性、使用方法の妥当性等を検証し、文書化すること。</p>
補足資料	<p>・最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成 24 年 11 月 9 日、事務連絡）</p>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	無菌 - 5 グレードAブース内におけるプローブの設置位置
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	充てんにおける浮遊微粒子のプローブ設置位置の妥当性について検討してください。
指摘の背景	<p>当該事例では、充てん室内のグレードAのブース内において、浮遊性微粒子測定（連続モニタリング）のプローブを充てん部よりもかなり離れた位置に設置されていたが、その妥当性に関して明確な根拠が示されなかったために指摘に至ったものである。</p> <p>製品の無菌性を確保する上で、充てん部等の特に重要な箇所については、プローブを設置し、浮遊微粒子数のモニタリングを実施することが求められる。製品品質への影響を考慮すると、作業域にできるだけ近い位置で微粒子を測定することが望ましく、プローブの設置位置については明確な根拠に基づき設定を行う必要がある。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第24条（製造管理）</u></p> <p>製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第10条に規定する業務のほか、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>一 作業区域については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。</p> <p><u>無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成23年4月20日、事務連絡）</u></p> <p>7. 無菌医薬品に係る製品の作業所</p> <p>7.1.1 重要区域（グレードA）</p> <p>4) 製品の無菌性を確保する上で特に重要な箇所については、浮遊微粒子数及び微生物数について適切な方法及び頻度によりモニタリングを行うこと。浮遊微粒子数は、滅菌した接液パーツの組立て作業など重要な準備作業を含め無菌操作を行っている時間を通して連続的に測定することが望ましい。また、作業域にできるだけ近い位置で(30cm以内が望ましい)、測定を行うこと。微生物モニタリングの頻度と方法については、その行為自体が製品の無菌性を損なうことがないように注意すること。</p> <p>11. 環境モニタリング</p> <p>11.1 一般要求事項</p> <p>2) 環境モニタリングプログラム</p> <p>環境モニタリングプログラム及び実施するための手順書を作成すること。また実施に当たって適切な記録が作成されるようにすること。モニタリングプログラムの作成に当たっては、環境汚染のリスクについて適切にモニタリングすることができるよう、対象物、頻度、サンプリング場所及び、処置基準などを考慮し作成する。</p> <p>3) モニタリングの対象物</p> <p>モニタリングの対象物は微生物及び浮遊微粒子とする。</p> <p>(ア) 微粒子は粒径0.5<math>\mu</math>m以上の浮遊微粒子とする。環境モニタリングをより適切に行うために、必要に応じて、適宜、他の粒子径（例：5<math>\mu</math>m以上）の計測を行う。</p> <p>(イ) モニタリングの対象微生物は細菌及び真菌とする。</p>

	(ウ) モニタリングの対象微生物は浮遊微生物、壁、床、建具及び製造設備並びに作業衣等に付着している付着微生物とする。
--	--

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	無菌 — 6 無菌試験法における試験記録								
指摘のランク	推奨事項 (recommend)								
指摘事項	無菌試験の試験記録において、最少抜き取り個数を満たす試験であることを保証する観点から、試料溶液の数量を反映した記録様式を検討してください。								
指摘の背景	<p>無菌試験に供する医薬品の個数は、当該ロットからロット全体を代表するように採取する必要がある。</p> <p>当該事例では、無菌試験の試験記録によりロット当たりの製造容器数が読み取れなかったため、当該ロットにおいて最少抜き取り個数を満たしていることを明確にすることを推奨したものである。</p> <p>なお、試験記録以外に試験記録生データ、製造記録並びに製品標準書等を併せて確認することにより、無菌試験の結果を判定することを否定するものではない。</p>								
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u>          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>一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</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><u>J P 1 7（厚生労働省告示第 64 号）</u>  <u>4.06 無菌試験法</u>          8. 最少供試個数          最少供試個数は、ロット当たりの製造個数に応じて、表 4.06-3 に示す個数を用いる。</p> <p>表 4.06-3 最少供試個数</p> <table border="1" data-bbox="454 1391 1412 2051"> <thead> <tr> <th data-bbox="454 1391 933 1473">ロット当たりの製造個数※<sup>1</sup></th> <th data-bbox="933 1391 1412 1473">他に規定されていない限り、それぞれの培地当たりの最少供試個数※<sup>2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="454 1473 933 1704">                     注射剤                      100 容器以下                      101 容器以上 500 容器以下                      501 個以上                 </td> <td data-bbox="933 1473 1412 1704">                     10%又は 4 容器のうち多い方                      10 容器                      2%又は 20 容器*（表示量が 100mL 以上の製剤の場合は、10 容器）、のうち少ない方                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1704 933 1899">                     眼軟膏剤、点眼剤等の非注射剤                      200 容器以下                      201 容器以上                      単回使用製品の場合は、上欄の注射剤についての規定を適用する                 </td> <td data-bbox="933 1704 1412 1899">                     5%又は 2 容器のうち多い方                      10 容器                 </td> </tr> <tr> <td data-bbox="454 1899 933 2051">                     固形バルク製品                      4 容器以下                      5 容器以上 50 容器以下                      51 容器以上                 </td> <td data-bbox="933 1899 1412 2051">                     各容器                      20%又は 4 容器のうち多い方                      2%又は 10 容器のうち多い方                 </td> </tr> </tbody> </table>	ロット当たりの製造個数※ <sup>1</sup>	他に規定されていない限り、それぞれの培地当たりの最少供試個数※ <sup>2</sup>	注射剤 100 容器以下 101 容器以上 500 容器以下 501 個以上	10%又は 4 容器のうち多い方 10 容器 2%又は 20 容器*（表示量が 100mL 以上の製剤の場合は、10 容器）、のうち少ない方	眼軟膏剤、点眼剤等の非注射剤 200 容器以下 201 容器以上 単回使用製品の場合は、上欄の注射剤についての規定を適用する	5%又は 2 容器のうち多い方 10 容器	固形バルク製品 4 容器以下 5 容器以上 50 容器以下 51 容器以上	各容器 20%又は 4 容器のうち多い方 2%又は 10 容器のうち多い方
ロット当たりの製造個数※ <sup>1</sup>	他に規定されていない限り、それぞれの培地当たりの最少供試個数※ <sup>2</sup>								
注射剤 100 容器以下 101 容器以上 500 容器以下 501 個以上	10%又は 4 容器のうち多い方 10 容器 2%又は 20 容器*（表示量が 100mL 以上の製剤の場合は、10 容器）、のうち少ない方								
眼軟膏剤、点眼剤等の非注射剤 200 容器以下 201 容器以上 単回使用製品の場合は、上欄の注射剤についての規定を適用する	5%又は 2 容器のうち多い方 10 容器								
固形バルク製品 4 容器以下 5 容器以上 50 容器以下 51 容器以上	各容器 20%又は 4 容器のうち多い方 2%又は 10 容器のうち多い方								

- |  |  |
|--|--|
|  | <p>※1 ロット当たりの製造個数が不明の場合には、本欄に示した最大数を用いること。</p> <p>※2 1 容器の容量が二つの培地を接種するのに十分な場合は、本欄は両培地合わせて必要な供試容器数を示す。</p> |
|--|--|

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	無菌 - 7 無菌医薬品に係る製品の製造に従事する職員の教育訓練
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	無菌医薬品区分の清浄区域での作業に従事する職員に対する教育訓練においては、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関して実施した内容についても記録を作成してください。
指摘の背景	人は無菌区域等における最大の微生物汚染源であるので、無菌医薬品に係る製品の製造においては、人に起因する汚染を排除することが重要である。無菌医薬品に係る製品の製造に従事する職員には、その業務を行うために必要な考え方及び実際の作業内容に関する手順について教育訓練を行うことにより、その能力及びモラルを維持する必要がある。 当該事例では、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する内容の教育訓練が実施されていることがわかる記録を作成していなかったため、当該記録の作成を求めたものである。
根拠省令及び通知等	GMP省令第25条（教育訓練） 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第19条に規定する業務のほか、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。 一 製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他必要な教育訓練を実施すること。 二 清浄区域及び無菌区域等での作業に従事する職員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する教育訓練を実施すること。
補足資料	・無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成23年4月20日、事務連絡） ・最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成24年11月9日、事務連絡）

(4) **製造販売業者との連携**

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	製販連携 - 1 変更の管理に係る製造販売業者への報告
指摘のランク	推奨事項 (recommend)
指摘事項	変更管理において、変更時の再バリデーションを実施し製造販売業者に報告しているが、報告した事実が分かる記録がないので、報告日を記載する等、報告の事実が分かるような記録を検討してください。
指摘の背景	当該事例では、製造業者は変更管理の報告事実が確認できない記録であったため、変更管理処理記録等に製造販売業者への報告日を記載できる様式への改訂を推奨している。 なお、製造販売業者はGQP省令第10条第3項の規定では品質に影響を与えるおそれのある製造方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認する必要がある。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第14条（変更の管理）</u> 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、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。 一 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。  <u>GQP省令第10条（適正な製造管理及び品質管理の確保）</u> 3 医薬品の製造販売業者は、品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更について製造業者等から連絡を受けたときは、品質管理業務手順書等に基づき、品質保証部門のあらかじめ指定した者に次に掲げる業務を行わせなければならない。 一 製造業者等からの連絡の内容を評価し、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えないことを確認し、必要に応じてその製造所等における製造管理及び品質管理が適正かつ円滑に実施されていることを実地に確認し、その結果に関する記録を作成すること。

大阪府における指摘事項ノート

<p>区分及び表題</p>	<p>製販連携 - 2 逸脱に係る製造販売業者への報告</p>
<p>指摘のランク</p>	<p>推奨事項 (recommend)</p>
<p>指摘事項</p>	<p>逸脱の事例について、製造販売業者に対し適切に情報提供する体制を整備することを検討してください。</p>
<p>指摘の背景</p>	<p>当該製造所では原薬製造時に製造販売業者に連絡すべき逸脱が発生したが、当該原薬は出荷先の製造所で小分けされた後、製剤化を行う複数の製造所に出荷されており、当該製造所では逸脱事例の原薬を使用する最終製品を特定することができなかった。このため、GQP省令に基づく取決めを締結していた個々の製造販売業者には連絡せず、小分けを行う製造所のみ連絡していたものである。</p> <p>上記事例のように、対象ロットを使用した製品が特定できない場合、製造所は取決めに従って、考えられる全ての製造販売業者に連絡する必要がある。連絡対象を限定するには、出荷先の製造所と連携し、最終製品の製造販売業者を特定して連絡するか、或いは、より現実的な対応をするため、出荷先の製造所を介して連絡する旨を取決めに明記しておくべきであった。</p> <p>本来、製造業者と製造販売業者との連絡体制の整備は製造販売業者が管理すべき事項であるが、製造販売業者は製造所で生じた情報の取扱いを把握できない場合も考えられること、また、情報を伝達しなかったことが最終製品の市場への出荷の可否の決定に影響を与えるおそれもあることから、当該事例では製造所側にも対応を推奨した。</p>
<p>根拠省令及び通知等</p>	<p><u>GMP省令第15条（逸脱の管理）</u> 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。 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。 イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、<u>所要の措置</u>を採ること。 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。 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2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><u>GQP省令第7条（製造業者等との取決め）</u> 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>（一～五 記載省略） 六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者 イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報 ロ その他当該製品の品質等に関する情報 七 その他必要な事項</p>

(5) **包装等**

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	包装等 - 1 製品標準書の記載事項
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	製品標準書において、当該製造所が行う製造工程を明確にしてください。
指摘の背景	同一製造業者の、一般区分の製造所と包装等区分の製造所を一体化して運用している場合には、両製造所で同一内容の製品標準書を使用している事例が多く見受けられる。 当該製造所でもこのような運用をしていたが、包装等区分の製造所での工程が製品標準書上不明確であったため、指摘に至ったものである。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第7条（製品標準書）</u> 製造業者等は、製品（中間製品を除く。以下この条において同じ。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項 （二 記載省略） 三 製造手順（第一号の事項を除く。） （四～五記載省略）</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 第3 逐条解説 7. 第7条（製品標準書）関係</u> （3）製品標準書に記載する事項については、当該製造所等が行う製造工程（保管を含む。）に係る製造・品質管理業務の適切な実施に支障がない内容及び範囲で足りるものであり、必ずしも当該製品に係る医薬品又は医薬部外品のすべての製造工程についての記載を求めるものではないこと。 （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「その他所要の事項」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。 （ア. ～カ. 記載省略） キ. 製造方法及び製造手順（工程検査を含む。） （ク. 記載省略） ケ. 中間製品の保管条件 コ. 製品（中間製品を除く。）の保管条件及び有効期間又は使用期間 （サ. ～シ. 記載省略）</p>

(6) **6つのギャップ**

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	6ギャップ - 1 保存品の保管
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	保存品について、手順書に規定した上で、保管してください。
指摘の背景	当該事例では、保存品の保管をしておらず、また、保存品の保管方法について手順書に規定されていなかったため指摘に至ったものである。 保存品は、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あり、最終製品のロットから採取する必要がある。保管方法等については手順書等にあらかじめ規定しておく必要がある。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第11条 (品質管理)</u> 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。 (一～五 省略) 六 その他品質管理のために必要な業務 (以下、省略)  <u>一部改正施行通知 (薬食監麻発 0830 第1号)</u> <u>第3章 第3 逐条解説 11. 第11条 (品質管理) 関係</u> (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。) ア. 参考品等の保管 (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。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。

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	6ギャップ - 2 製品品質の照査
指摘のランク	中程度の不備事項 (major)
指摘事項	製品品質の照査について必要な項目や、実施頻度等を手順書に規定するとともに照査を実施すること。
指摘の背景	当該事例では、製品品質の照査の手順を作成していたが、照査の実施項目や実施頻度等については規定されておらず、また、製品品質の照査を一度も実施していなかったために指摘に至ったものである。 製品品質の照査は、バリデートされた工程であっても、製造実績を重ねるにつれて、より製品品質を向上させるために改善すべき事項が見出される場合があるために実施することが求められる。製品品質の照査の実施に当たっては、手順を定め、通例、年1回は実施することが求められる。
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第5条（製造管理者）</u> 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。 一 製造管理及び品質管理に係る業務（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><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第2 製造・品質管理業務について</u> 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。</p> <p><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u> [問] GMP 5-11（製品品質の照査） 製品品質の照査はどのように行うべきか。 [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。 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。 [問] GMP 5-12（製品品質の照査） 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。 [答] 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（GMP 5-14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。 [問] GMP 5-14（製品品質の照査） 製品品質の照査項目にはどのようなものがあるか。 [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。 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</p>

	<p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</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. 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>補足資料</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・製品品質の照査報告書記載例について（平成26年6月13日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</li> <li>・「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（平成29年8月9日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</li> </ul>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	6ギャップ - 3 製品品質の照査における重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査の評価方法
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	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おいて、有効成分Aの定量値の平均値+3σが、規格値上限付近を推移していたことに対して、増仕込みの状況や、製造工程における逸脱の有無等、原因の考察も含めて、評価するようにしてください。また、その結果、製造工程の見直し等の必要があると判断した場合には、適切に対応してください。
指摘の背景	当該事例では、有効成分の増仕込みの影響もあり、定量値の平均値+3σが、規格値上限付近を推移していたことに対しても、製造業者は評価結果が適合というだけで、判断した状況が不明な結果であった。製品品質の照査とはバリデートされた工程であっても、製造実績を重ねるにつれて、より製品品質を向上させるために改善すべき事項を見出すために実施するものであり、本来の目的に立ち返ると、実測値における「平均値±3σ」の幅が承認規格内に収まることのみを確認するのでは不十分であり、必要に応じて、X-Rの管理図等で傾向分析も行い、統計的管理状態であることも含めて総合的に評価し、もし、異常傾向があれば、原因の把握状況等も記載することを求めている。特に流通過程における経時変化等に対処するため、必要以上に有効成分を増仕込みとしている場合には、長期安定性試験の結果等も勘案し、適切な標準的仕込み量及びその根拠について再検討を推奨する。
根拠省令及び通知等	<p>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</p> <p><u>第2 製造・品質管理業務について</u></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><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u></p> <p>[問] GMP 5-10（製品品質の照査）製品品質の照査は、なぜ必要なのか。</p> <p>[答] 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に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> <ol style="list-style-type: none"> <li>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。</li> <li>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。</li> </ol> <p>[問] GMP 5-11（製品品質の照査）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"> <li>1. 通例、年1回は実施すること。</li> <li>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。</li> <li>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、</li> </ol>

科学的な妥当性を示すこと。

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	6ギャップ - 4 安定性モニタリングの実施ロット
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	安定性モニタリングについて、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についても実施する旨規定してください。
指摘の背景	当該事例は、安定性モニタリングの手順を確認したところ、年1回1ロットずつ実施すると規定されており、安定性に影響を及ぼす変更や逸脱等が発生したロットについて行う手順となっていなかったため指摘に至ったものである。 安定性モニタリングの主旨を考慮すると、年間1ロットについてモニタリングすれば良いというわけではなく、安定性に影響を及ぼす変更や逸脱等が発生したロットについてもモニタリングの対象とすることが求められる。
根拠省令及び通知等	<u>GMP省令第11条（品質管理）</u> 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。 （一～五 省略） 六 その他品質管理のために必要な業務 （以下、省略）  <u>一部改正施行通知（薬食監麻発 0830 第1号）</u> <u>第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 11. 第11条（品質管理）関係（8）</u> イ. 安定性モニタリング （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。  <u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u> [問] GMP 11-66（安定性モニタリング）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。

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	6ギャップ - 5 安定性モニタリングの実施項目
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	安定性モニタリングの実施項目について、経時的な変化を考慮した項目とし、すべての製造品目において、安定性モニタリングを計画的に実施してください。
指摘の背景	<p>当該事例は、安定性モニタリングを実施しており、性状、崩壊について確認していたが、温度、湿度等に影響を受けやすく経時変化を伴う項目は試験を行っていなかった。また、現在、安定性モニタリングを実施できているのは、一部の品目のみであり、全ての製造品目については実施できていなかったため指摘に至ったものである。</p> <p>安定性モニタリングは、製造した最終製品等が、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、規格内に留まっていること、また留まり続けることが期待できることを監視するために実施するものであり、経時変化が起こりうる試験項目は特にモニタリングする必要がある。また、少なくとも年間1ロット以上製造する品目すべてについては、安定性モニタリングを実施することが求められる。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u> 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。 （一～五 省略） 六 その他品質管理のために必要な業務 （以下、省略）</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 11. 第11条（品質管理）関係（8）</u> <u>イ. 安定性モニタリング</u> （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><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u> [問] GMP 11-65（安定性モニタリング）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。 [答] 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。 [問] GMP 11-66（安定性モニタリング）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</p>

	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。
--	--------------------------------------

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	6ギャップ - 6 原料等の供給者管理における品質部門の承認
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	原料等の供給者管理について、品質部門に承認された供給者から購入してください。
指摘の背景	<p>当該事例では、原料等の供給者管理について確認したところ、製品標準書等に供給者を規定しておらず、品質部門により承認された供給者から原料等を購入しているかどうか不明確な状況であったため、指摘に至ったものである。</p> <p>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が求められる。個別の原料及び資材については、特定の供給者を製品標準書等に記載し、品質部門から承認を得る必要がある。</p> <p>なお、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ことが求められる。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u>          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。          （一～五 省略）          六 その他品質管理のために必要な業務          （以下、省略）</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u>  <u>第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 11. 第11条（品質管理）関係（8）</u>          ウ. 原料等の供給者管理          （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。          （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。          （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ないことをリスクに応じて適切に確認すること。</p> <p><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u>          [問] GMP 11-82（原料等の供給者管理）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。          [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>

大阪府におけるGMP指摘事項ノート

区分及び表題	6ギャップ - 7 原料等の供給者管理における結果の準用
指摘のランク	軽度の不備事項 (minor)
指摘事項	原料等の供給者管理について、製造販売業者の確認結果を準用していましたので、当該結果をGMP組織として確認してください。
指摘の背景	<p>当該事例は、原料等の供給者に対する定期的な確認については、製造販売業者が実施しており、その結果を製造業者として準用する運用としていたが、GQPとして実施した記録がなく、GMP組織として確認したことが不明確であったために指摘に至ったものである。</p> <p>原料等の供給者管理は、本来製造業者が実施すべき業務であるが、製造販売業者が直接取決めを行い、確認を行っており、必要な品質情報が的確に把握できる体制になっている場合には、重複して製造業者が取決めや確認を行う必要はない。但し、製造業者として、原料等の供給者管理の確認を行ったことが明確となるようにしておくことが求められる。</p>
根拠省令及び通知等	<p><u>GMP省令第11条（品質管理）</u> 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。 （一～五 省略） 六 その他品質管理のために必要な業務 （以下、省略）</p> <p><u>一部改正施行通知（薬食監麻発0830第1号）</u> <u>第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 11. 第11条（品質管理）関係（8）</u> ウ. 原料等の供給者管理 （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。 （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。 （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><u>GMP事例集（2013年版）について（平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）</u> [問] GMP 11-86（原料等の供給者管理）一部改正施行通知第3章第3の11（8）のウ（イ）及び（ウ）において、重要な原料及び資材については、供給者との取決めに対してリスクに応じて適切に確認をすることが求められているが、製造販売業者が取決めを行い、確認を行っている場合に、製造業者が重複して取決めや確認を行う必要があるか。 [答] 製造業者として、供給者の管理が求められるものであって、取決めは必要であるが、製造販売業者が直接取決めを行い、確認を行っており、必要な品質情報が的確に把握できる体制になっている場合には、重複して製造業者が取決めや確認を行う必要はない。なお、的確に把握できる体制とは、製造業者が、製造販売業者の行った確認の記録及び製造販売業者が得た必要な品質情報の写しを入手する等、可否の結論だけでなく内容について把握することをいう。</p>

### 3. 用語集

GMP	<p>【 Good Manufacturing Practice 】</p> <p>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 厚生労働省令第179号)</p>
GMP I	<p>【 Good Manufacturing Practice for Imported Drugs 】</p> <p>医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則 (平成11年 厚生省令第62号)</p> <p>・平成17年3月31日限りで廃止されている。</p>
GQP	<p>【 Good Quality Practice】</p> <p>医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令 (平成16年 厚生労働省令第136号)</p> <p>・平成17年4月1日施行の省令である。</p>
MRA	<p>【 Mutual Recognition Agreement 】</p> <p>日本－E C相互承認協定</p> <p>・日本とE Uの間で輸出入する場合、日本とE U加盟各国の規制当局は、相手側当局によるGMP適合性確認結果を相互に受け入れることとなり、また、該当する輸入製品を扱う国内製造業者は、輸出元の外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することで、輸入製品の試験検査に代えることができる協定である。</p>
MOU	<p>【 Memorandum of Understanding 】</p> <p>法的拘束力を持たないGMP調査等協力覚書</p> <p>・日本と医薬品製造所へのGMP査察結果等の相互受け入れに関する政府間覚書である。</p>
ICH	<p>【International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 】</p> <p>日米E U医薬品規制調和国際会議</p> <p>・ICHの目的は、各地域の規制当局（日本では厚生労働省）による新薬承認審査の基準を国際的に統一し、医薬品の特性を検討するための非臨床試験・臨床試験の実施方法やルール、提出書類のフォーマットなどを標準化することにより、製薬企業による各種試験の不必要な繰り返しを防いで医薬品開発・承認申請の非効率を減らし、結果としてよりよい医薬品をより早く患者のもとへ届けることである。</p>

## 4. 改訂履歴

履 歴	改 訂 事 項 等
平成19年6月1日	・「大阪府におけるGMP指摘事項ノート」を作成する。
平成19年11月13日	・構成内容として、「補足資料」の項目を追加する。
平成20年04月11日	・構成内容として、「改訂履歴」の項目を追加する。 ・事例集に共通－2 4、原薬－2～7、無菌－2～5の事例を追加する。
平成22年04月13日	・事例集の区分として、「包装等」の項目を追加し、包装等－1の事例を追加する。 ・事例集に共通－2 5の事例を追加する。 ・事例集に製販連携－2の事例を追加する。
平成31年03月20日	・事例集の区分として、「6つのギャップ」の項目を追加し、6ギャップ－1～7の事例を追加する。 ・事例集に共通－1、7、9～11、16～18、21の事例を追加する。 ・事例集に原薬－8の事例を追加する。 ・事例集に無菌－1、5の事例を追加する。 ・第4版事例集から共通－1、6、8、13～16、20、22、25の事例を削除する。 ・全般的な記載内容の見直しを行う。

## 5. 委員名簿

### 平成18・19年度大阪府医薬品等基準評価検討会委員（五十音順）

有田 昌彦	藤本製薬株式会社
伊井 義則	小野薬品工業株式会社
河野 容介	丹平製薬株式会社
下温湯 勇	扶桑薬品工業株式会社
徳永 大輔	参天製薬株式会社
西山 謙一	健栄製薬株式会社
宮井 信嘉	ニプロファーマ株式会社
山本 豊	株式会社栃本天海堂

### 平成21年度大阪府医薬品等基準評価検討会委員（五十音順）

伊井 義則	小野薬品工業株式会社
小原 賢治	株式会社ハイサム技研
近藤 昌代	森下仁丹株式会社
杉江 正継	小林製薬株式会社
中坂 剛志	大日本住友製薬株式会社
西山 謙一	健栄製薬株式会社
八重 隆敏	米田薬品株式会社
山本 豊	株式会社栃本天海堂

### 平成29年度大阪府医薬品等基準評価検討部会委員（五十音順）

伊井 義則	小野薬品工業株式会社
川合 保	日本粉末薬品株式会社
坂根 紀子	桶屋製薬株式会社
杉江 正継	森下仁丹株式会社
長尾 宗彦	大日本住友製薬株式会社
西山 謙一	健栄製薬株式会社
長谷川 寿一	東和薬品株式会社
八重 隆敏	米田薬品株式会社

### 平成30年度大阪府医薬品等基準評価検討部会委員（五十音順）

伊井 義則	小野薬品工業株式会社
川合 保	日本粉末薬品株式会社
坂根 紀子	桶屋製薬株式会社
杉江 正継	森下仁丹株式会社
土屋 啓子	東和薬品株式会社
長尾 宗彦	大日本住友製薬株式会社
西山 謙一	健栄製薬株式会社
八重 隆敏	米田薬品株式会社

### 平成18年度 事務局（大阪府健康福祉部薬務課）

王前 幸夫	医薬品生産グループ	参 事
-------	-----------	-----

菱谷	博次	同	上	総括主査
島田	敦生	同	上	主査
嶋田	慎一	同	上	技師
吉井	公彦	同	上	技師
中川	善嗣	同	上	技師
村西	泰法	同	上	技師
中嶋	覚子	同	上	技師
門	智子	同	上	技師

### 平成19年度 事務局（大阪府健康福祉部薬務課）

王前	幸夫	医薬品生産グループ		参事
寺本	正己	同	上	総括主査
嶋田	慎一	同	上	副主査
吉井	公彦	同	上	副主査
貞徳	奈美子	同	上	副主査
知敷	智子	同	上	技師
村西	泰法	同	上	技師
中嶋	覚子	同	上	技師

### 平成21年度 事務局（大阪府健康医療部薬務課）

寒川	裕士	医薬品生産グループ		課長補佐
寺本	正己	同	上	総括主査
新木	知宏	同	上	副主査
貞徳	奈美子	同	上	副主査
平田	真吾	同	上	副主査
久米	克佳	同	上	副主査
北野	貴士	同	上	副主査
岡本	智子	同	上	技師

### 平成29年度 事務局（大阪府健康医療部薬務課）

熊内	敦一	製造調査グループ		課長補佐
平田	真吾	同	上	総括主査
八重津	智彦	同	上	副主査
谷口	めぐみ	同	上	副主査
岩田	未来	同	上	技師
岡田	真依	同	上	技師
太田垣	健人	同	上	技師

### 平成30年度 事務局（大阪府健康医療部薬務課）

松岡	秀幸	製造調査グループ		課長補佐
中嶋	覚子	同	上	総括主査
米田	ゆか	同	上	副主査
阿久根	真人	同	上	副主査
岩田	未来	同	上	副主査
岡田	真依	同	上	技師

太田垣 健人      同    上                    技 師  
服部 友加子      同    上                    技 師

【お問い合わせ先】大阪府健康医療部薬務課製造調査グループ

〒540-8570 大阪府中央区大手前2丁目1番22号  
TEL : (06) 6941-9079 (直通)  
FAX : (06) 6944-6701