

令和 3 年度

GXP 研究会活動報告書

令和 4 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

令和3年度岐阜県医薬品等GXP研究会活動報告について

岐阜県医薬品等GXP研究会は、医薬品等製造販売業者が遵守すべき製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者が遵守すべき製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、平成18年8月に発足いたしました。当研究会では、これまで、GVP、GQP及びGMPの他、医薬品の適性流通基準（GDP）や労働安全など幅広いテーマの研究を行ってきたところです。

さて、新型コロナウイルス感染症（COVID-19）の患者が令和元年12月に中国で初めて報告されてから、瞬く間に世界的な流行となりました。日本国内においてもまだ収束の兆しが見えない状況にあります。その余波は当研究会の活動にも及び、令和2年度は発足後初めてとなる活動の中止を余儀なくされました。

一方、令和2年に福井県で発生した抗真菌薬に睡眠導入剤の有効成分が混入した事案を始め、近年、医薬品製造業者の不適切事例が多発し、相次いで行政処分がされています。これに対して厚生労働省は令和3年2月9日付けで「医薬品の製造業者におけるGMP省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について」の通知を发出し、医薬品製造業者に対する監視強化が図られています。

また、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等の一部を改正する法律（令和元年法律第63号）が令和3年8月1日に施行され、医薬品製造業者等に対する法令遵守体制の整備等が義務化されました。さらに、国際整合を図る観点から、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一部を改正する省令（令和3年厚生労働省令第90号）が、令和3年8月1日に施行されました。

このように、医薬品を取り巻く環境は、目まぐるしく変化しており、ますます厳しいものとなっています。

このような状況の中、令和3年度は、「改正GMP省令への対応」をテーマとして、改正GMP省令と逐条解説との対比表の作成や各企業での事例等を報告書に取りまとめました。コロナ禍での実施となり、手探りではありましたが、リモート等の通信機器を利用してなんとか取りまとめることができました。会員企業の皆様におかれましては御協力をいただきましたこと厚くお礼申し上げます。

当研究会では、今後も会員企業が直面する課題等への技術的支援の一助となるよう、御要望、御意見を伺いながら、さらに研究を重ねていきたいと考えております。

最後になりましたが、県内の医薬品等関係業界の益々の御発展を祈念し、本年度の活動報告とさせていただきます。

令和4年3月

岐阜県医薬品等GXP研究会
会長 中村 源次郎

目 次

まえがき	1
改正 GMP 省令への対応	1
(1) GMP の歴史	1
(2) 研究目的及び方法	2
(3) 参考・引用資料	3
(4) 研究結果	4
第 3 条の 2 承認事項の遵守	4
第 3 条の 3 医薬品品質システム	6
第 3 条の 4 品質リスクマネジメント	11
第 4 条 第 3 項 品質保証に係る業務を担当する組織	14
第 5 条 第 1 項 第 2 号 第 3 号 製造管理者の業務	17
第 8 条 手順書等	20
第 8 条の 2 交叉汚染の防止	34
第 9 条 第 1 項 第 5 号、第 2 項 構造設備	36
第 11 条 第 1 項 第 6 号 品質管理（原料等の参考品）	41
第 11 条の 2 安定性モニタリング	44
第 11 条の 3 製品品質の照査	48
第 11 条の 4 原料等の供給者の管理	51
第 11 条の 5 外部委託業者の管理	55
第 14 条 変更の管理	60
第 15 条 逸脱の管理	65
第 19 条 第 4 号 教育訓練（実効性の定期的評価）	70
第 20 条 第 2 項 文書及び記録の管理（記録の完全性）	72
令和 3 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴	76
あとがき	76
岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領	77

ま え が き

令和3年4月28日、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）の一部を改正する省令（改正 GMP 省令）が公布され、同年8月1日に施行されました。一方、これに先立ち、令和元年12月4日、「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）の一部を改正する法律」が公布され、令和3年8月1日、同法の一部「法令遵守体制の整備について」の薬機法が施行されました。内容は、近年発生している薬機法違反事案を踏まえ、許可等業者に対して法令を遵守して業務を行う体制の整備を義務付けるほか、法令遵守に責任を有する者を明確にするため、薬事に関する業務に責任を有する役員（責任役員）を法律上位置付けるなど、許可等業者の法令遵守体制を強化するものです。

改正 GMP 省令においては、ICH Q10 に準じた医薬品品質システム（PQS）も導入され、経営者の責任が GMP の仕組みの中に取り込まれました。また、承認書と製造実態の整合性確保も織り込まれ、改正 GMP 省令と法令遵守体制の整備は密接な関係があります。

このような状況を踏まえ、今年度は改正 GMP 省令について、主な改正点の変更内容を GMP 業務に反映させるため、必要な情報を収集しました。

改正 GMP 省令への対応

(1) GMP の歴史

GMP は、医薬品の汚染で多くの犠牲者を出した米国から発せられた。米国におけるキーフォーバー・ハリス医薬品改正法（Kefauver Harris Amendment, 1962）が始まりで、その法令の中に医薬品の製造に対して GMP 遵守を求める規定が盛り込まれた。これに基づいて、米国 FDA が 1963 年に医薬品の GMP に関する規則（21CFR210-226）を公示した。1969 年には WHO が米国版 GMP に基づき WHO-GMP を作成、国連総会は加盟国に対して GMP の採用、さらに医薬品貿易において GMP に基づく証明制度を採用することを勧告した。また、1989 年には EU GMP ガイドラインが制定された。

日本においては、1974 年に厚生省薬務局長通知「医薬品の製造及び品質管理に関する基準」が発出され、1980 年に「医薬品の製造管理及び品質管理規則」として省令化され、医薬品製造業者の遵守事項となった。その後、薬事法の改正に伴い 1994 年に GMP が医薬品製造業の許可要件になり、2005 年には製造販売承認の要件になった。

このように GMP は世界的に時代とともに変化して発展してきたが、ICH（医薬品規制調和国際会議）及び PIC/S（医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）により GMP をまとめる動きが始まった。即ち、ICH の「医薬品承認申請事項の世界標準化」、PIC/S の「GMP 査察と GMP の世界標準化」である。日本においても

国際的な協力や情報交換等の必要性が高まっていることを理由に、GMP の実施に関する国際整合性の観点から、PIC/S の GMP ガイドラインを踏まえ、2013 年 8 月 30 日に GMP 施行通知が改正された。

日本（厚生労働省、PMDA 及び都道府県）は 2015 年 7 月に PIC/S に加盟したことから、国際標準の製造管理及び品質管理の運用が求められるようになった。PIC/S に加盟以降、PIC/S の GMP ガイドラインの改訂、また、「GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究」（平成 29 年度医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業）の研究成果を踏まえ、一層の国際整合を図る観点等から、GMP 省令は改正され、2021 年 8 月 1 日施行された。

(2) 研究目的及び方法

今回の改正 GMP 省令には、PIC/S 加盟対応として GMP 施行通知（2013 年）で実施を求められたギャップも含まれており、これらの厳格な実施が求められることになった。このギャップを含めた主な改正事項について、業務に反映しなければならない課題を抽出し、具体的な対応事例をまとめた。なお、研究対象とした主な改正事項は以下のとおりである。

主な改正事項

第 3 条の 2	承認事項の遵守
第 3 条の 3	医薬品品質システム
第 3 条の 4	※品質リスクマネジメント
第 4 条 第 3 項	品質保証に係る業務を担当する組織
第 5 条 第 1 項 第 2 号 第 3 号	製造管理者の業務
第 8 条	手順書等
第 8 条の 2	交叉汚染の防止
第 9 条 第 1 項 第 5 号、第 2 項	構造設備
第 11 条 第 1 項 第 6 号	※品質管理（原料等の参考品）
第 11 条の 2	※安定性モニタリング
第 11 条の 3	※製品品質の照査
第 11 条の 4	※原料等の供給者の管理
第 11 条の 5	外部委託業者の管理
第 14 条	変更の管理

第 15 条	逸脱の管理
第 19 条 第 4 号	教育訓練（実効性の定期的評価）
第 20 条 第 2 項	文書及び記録の管理（記録の完全性）

※：GMP 施行通知（平成 25 年 8 月 30 日）で追加（ギャップ）

研究は 2 つの班に分けて実施し、各改正事項を各社に割り振り、個別に検討を行った。コロナ禍の活動であったことから、Web 会議等で実施した。

改正事項については、条文ごとに「改正 GMP 省令」と「薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説」を対比表とし、比較できるようにした。また、課題及び具体的な対応事例については、各社で検討した内容を反映させた。

(3) 参考・引用資料

- 1) 医薬品の研究開発にかかる規制：倫理、ガイドライン、法令の基礎、保健医療科学 2015
- 2) 図解で学ぶ PIC/S GMP ガイド（第 3 版）
- 3) 薬食監麻発 0830 第 1 号（平成 25 年 8 月 30 日）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
- 4) 厚生労働省令第 90 号（令和 3 年 4 月 28 日）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一部を改正する省令
- 5) 薬生監麻発 0428 第 2 号（令和 3 年 4 月 28 日）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一部改正について
- 6) 平成 30 年度マスターファイル講習会（PMDA）
- 7) GMP 事例集（2013 年版）

(4) 研究結果

第 3 条の 2 承認事項の遵守

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 3 条の 2 法第 14 条第 1 項に規定する医薬品または医薬部外品に係る製品の製造業者等は、当該製品を法第 14 条第 1 項若しくは同条第 15 項（法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。以下この条において同じ。）または法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた事項（以下「承認事項」という。）に従って製造しなければならない。ただし、法第 14 条第 15 項の軽微な変更を行う場合においては、同条第 16 項（法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。）の規定による届出が行われるまでの間は、この限りでない。</p>	<p>4. 第 3 条の 2（承認事項の遵守）関係 （1）「承認事項」とは、医薬品又は医薬部外品について、法第 14 条第 1 項若しくは第 15 項 法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。以下同じ。）又は法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた事項をいうものであること。なお、成分及び分量又は本質、製造方法、規格及び試験方法等について、日本薬局方等の公定書、原薬等登録原簿等が参照されている場合には、それらの内容も承認事項に含まれることから、当該公定書、原薬等登録原簿等の改正、変更等について留意が必要であること。 （2）上記の承認を受けた医薬品又は医薬部外品に係る製品は、その承認事項に従って製造することを要するものであること。なお、承認事項のうち、製品の成分若しくは分量（成分が不明なものにあっては、本質又は製造方法）又は性状若しくは品質が異なる場合には、法第 56 条（医薬部外品について、法第 60 条において準用する場合を含む。）の規定に違反することになりうるものであること。 （3）法第 14 条第 15 項の承認事項の軽微な変更を行う場合に、同条第 16 項（法第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。）及び施行規則第 48 条の規定により、当該変更をした後 30 日以内に届出が行われることとされており、当該届出が行われるまでの間における承認事項の遵守については、GMP 省令第 3 条の 2 ただし書により免除しているものであること。</p>

課題 1

GMP 事例集により認められていたいわゆる代替試験法について、どのように対応したらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 代替試験を行っていた品目に関して試験法を承認法に戻した。今後の方針として代替試験法を承認書に追加し、正式な試験法として実施できるよう一部変更申請を行う。
- ・ 代替試験法は MF（マスターファイル）に記載している。逐条解説（①第 7 条第 1 号及び第 3 号関係イ）に記載の通り、MF 添付資料に妥当性を示す根拠を記載している。

課題 2

品質管理試験で使用する試薬・試液の調製量が承認書に記載されている場合、その調製量の取扱いをどのようにしたらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 試薬・試液の調製については、QC（品質管理）試験手順書に〇倍調製と記載して調整スケールを変動している。
- ・ サンプルの調製は医薬品製造販売承認書のとおり調製している。移動相等は、医薬品製造販売承認書に記載の量の 1～3 倍くらいまでの量を調製できるように、「試薬等調製指図兼記録書」で指図している。

第 3 条の 3 医薬品品質システム

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 3 条の 3 製造業者等は、実効性のある医薬品品質システムを構築するとともに、次に掲げる業務を行わなければならない。</p>	<p>5. 第 3 条の 3 (医薬品品質システム) 関係 製造業者等 は、実効性のある医薬品品質システムの構築を要するものであること。第 3 条の 3 各号は、医薬品品質システムの実施に必要な業務を規定するものであること。 医薬品規制調和国際会議 (以下「ICH」という。)との整合性を考慮して、PIC/S の GMP ガイドラインにおいて「医薬品品質システム Pharmaceutical Quality System)」という用語が使われているところであり、ICH の 医薬品品質システムに関するガイドライン (以下「ICH の Q10 ガイドライン」という。「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」平成 22 年 2 月 19 日付け薬食審査発 0219 第 1 号、薬食監麻発 0219 第 1 号 厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長 連名 通知) 参照。) は、その Q&A (「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集 (Q&A) について」(平成 22 年 9 月 17 日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課事務連絡) 参照。) 等とともに、実効性のある医薬品品質システムの構築において参考になるものであること。 法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員は、ICH の Q10 ガイドライン及び PIC/S の GMP ガイドラインにおける上級経営陣 (Senior Management) に相当し、実効</p>

	<p>性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関しても責任を負うものであること。</p>
<p>一 製品品質を確保するための基本的な方針（以下「品質方針」という。）を文書により定め、当該文書に医薬品品質システムの手続等の構成要素を示すこと。</p>	<p>（1）第3条の3第1号関係 品質方針は、法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員による全社的なコミットメントとして、製品品質に関する取組み姿勢及び方向性を記述するものであり、その製造所における製造工程等に応じて GMP 省令の要求事項等を満たすとともに、その製造業者等における医薬品品質システムの継続的な改善を推進する内容であることが求められる。 品質方針を定め、医薬品品質システムの手続き等の構成要素を示す文書は、ICH の Q10 ガイドライン及び PIC/S の GMP ガイドラインにおける品質マニュアル（Quality Manual）に相当するものであること。 なお、当該文書について、必ずしも1つの文書ファイルに収められていることを要するものでなく、例えば、複数の文書ファイルで構成する等は差し支えないものであること。</p>
<p>二 法第17条第6項に規定する医薬品製造管理者および法第68条の16第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者（外国製造業者にあつては、法第13条の3第1項の認定を受けた製造所の責任者または当該外国製造業者があらかじめ指定した者）（以下「製造管理者」と総称する。）または第4条第3項第1号に規定する品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。</p>	<p>（2）第3条の3第2号関係 品質目標は、品質方針に基づいたものとするとともに、法第17条第6項に規定する医薬品製造管理者及び法第68条の16第1項に規定する生物由来製品の製造を管理する者（外国製造業者にあつては法第13条の3第1項の認定を受けた製造所の責任者又は当該外国製造業者があらかじめ指定した者）（以下「製造管理者」と総称する。）又は GMP 省令第4条第3項第1号に規定する品質保証に係る業務を担当する組織の下で文書により定めることを要するものであること。</p>

<p>三 製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織および職員に対し、品質方針および品質目標を周知すること。</p>	<p>(3) 第3条の3第3号関係 品質方針及び品質目標について、その製造所において医薬品品質システムに関わる全ての組織及び職員への周知を要するものであること。</p>
<p>四 品質方針および品質目標を達成するため、必要な資源（個人の有する知識および技能並びに技術、設備その他の製造所における製造管理および品質管理に活用される資源をいう。）を配分するとともに、定期的に医薬品品質システムを照査し、その結果に基づいて所要の措置を講ずること。</p>	<p>(4) 第3条の3第4号関係 品質方針及び品質目標を達成するため、法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員の主導により、製造所における製造管理及び品質管理に要する人材、設備、物品その他の資源を配分するとともに、定期的な医薬品品質システムの照査（その製造業者等の医薬品品質システムについて、品質目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することを指し、ICHのQ10ガイドライン及びPIC/SのGMPガイドラインにおけるマネジメントレビュー（Management Review）に相当するもの。）を要するものであること。 また、当該照査の結果に基づいて所要の措置、GMP省令第6条第2項に規定する責任者の適切な配置、同条第3項に規定する人員の十分な確保、同条第4項に規定する管理体制の整備、その他必要な資源の配分等）を要するものであること。</p>
<p>五 前2号の業務に係る記録を、あらかじめ指定した者に作成させ、これを保管させること。</p>	<p>(5) 第3条の3第5号関係 あらかじめ指定した者において、上記(3)及び(4)の業務に係る記録の作成及び保管を要するものであること。あらかじめ指定した者については、医薬品品質システム及びその照査に係る業務を熟知している職員を当該記録の作成及び保管の責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。</p>

課題 1
上級経営陣については、実効性のある医薬品品質システムの構築及び実施に関して責任を負うこととなっているが、具体的にどのように関与させるべきか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 上級経営陣の責任や役割を明確に規定することで関与させる。 （規定する項目の事例：品質方針の確立、品質目標の設定と周知及び評価、適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供、マネジメントレビューの実施、情報伝達の仕組みの構築／維持、医薬品品質システム（PQS）の確立・実施、実効性に責任を負い業務を行う、PQSの文書化等）

課題 2
社内教育（上級経営陣への周知を含めて）と人員の確保をどうすべきか。組織改編含む管理体制の整備をどうすべきか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 上級経営陣を含めた教育訓練を定期的実施する。 ・ 組織改編などの管理体制の整備については、システムを適切に管理するための最低限の人員を確保する必要があるが、役割を割り振るなどして整備する。

課題 3
品質方針や品質目標はどれくらいのタイミングで見直すべきか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 品質方針（8社回答） 不定期：2社、1回／年：4社、2回／年：2社 ・ 品質目標（8社回答） 1回／年：6社、2回／年：2社

課題 4
品質目標を立てる時期はいつが適切か。
具体的な各社対応事例及び意見等
（8社回答） <ul style="list-style-type: none"> ・ 期首：3社 ・ マネジメントレビュー実施時期：5社

課題 5

品質方針及び品質目標の適切な周知方法はどのような方法か。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 教育訓練にて周知する。
- ・ 従業員が確認しやすい場所（居室など）へ掲示する。
- ・ 各階への掲示及びカードを全従業員に配布する。

課題 6

品質目標が適切に実施されているか、どのように確認すべきか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 品質目標を基に、部署ごとの目標を定め、1回／月の定例会（GMP委員会）で進捗確認する。
- ・ 対象期間の最後に達成度を算出し、その成果について評価する。

課題 7

責任役員の主導により「製造所における製造管理及び品質管理に要する人材、設備、物品、その他の資材を配分する」となっていますが、これに関する評価はどのように行えばよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 品質システムが適切に機能していることを評価することで、製造管理及び品質管理に要する人員、設備、その他の資材の配分が適切であったと評価する。
- ・ 事業所単位のマネジメントレビュー時に『経営資源の必要性』というレビューを実施し、結果を記載することで評価している。

第3条の4 品質リスクマネジメント

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第3条の4 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用して医薬品品質システムを構築した上で、医薬品に係る製品について、製造所における製造管理および品質管理を行わなければならない。</p>	<p>6. 第3条の4(品質リスクマネジメント)関係 (1) 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用して医薬品品質システムを構築した上で、医薬品に係る製品について製造所における製造管理及び品質管理を要するものであること。 ①品質リスクマネジメントは、医薬品品質システムを構成する要素であるとともに、製造所において、医薬品に係る製品の品質リスクを特定し、製造手順等に対する科学的な評価及び管理を確立するために、製造業者等が主体的に取り組むものであること。製造工程の稼働性能及び製品品質の継続的な改善を促進するため、品質リスクマネジメントが有効な手法であることを考慮するものであること。 ②ICHの品質リスクマネジメントに関するガイドライン(Q9ガイドライン) (「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」(平成18年9月1日付け薬食審査発第0901004号、薬食監麻発第0901005号厚生労働省医薬食品局審査管理課長、監視指導・麻薬対策課長連名通知)参照。)は、PIC/SのGMPガイドラインにアネックス20として組み入れられているところであり、そのQ&A(「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集(Q&A)について)平成22年9月17日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課、監視指導・麻薬対策課 連名事務連絡)</p>

	<p>参照。)及び「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントの活用について」平成29年7月7日付け厚生労働省 医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡、PIC/Sの関連ガイダンス文書 PI 038“ASSESSMENT OF QUALITY RISK MANAGEMENT IMPLEMENTATION”等とともに、品質リスクマネジメントの活用において参考になるものであること。</p>
<p>2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に品質リスクマネジメントの実施の手続その他の必要な事項に係る文書および記録を作成させ、これらを保管させなければならない。</p>	<p>(2) 医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる品質リスクマネジメントの実施の手続きその他の必要な事項に係る文書及び記録の作成及び保管について規定するものであること。</p> <p>あらかじめ指定した者については、品質リスクマネジメントに関して熟知している職員を当該文書及び記録の作成及び保管の責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。</p>

<p>課題 1</p>
<p>品質リスクマネジメントについて、具体的にどのようなことをすべきか。</p>
<p>具体的な各社対応事例及び意見等</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 品質リスクマネジメントは医薬品品質システムの構築要素の一つとして手順書に定め、医薬品の製造管理及び品質管理業務に運用している。 ・ 品質リスクマネジメントに熟知している職員を、当該文書・記録の作成及び保管の責任者として、社内手順書「品質リスクマネジメント実施手順書」において指定し、定めている。リスクレビューの経営陣の報告は、リスクレベルの高いものについて行っている。リスクレビュー後、新たな知見や経験を考慮し、品質リスクマネジメントプロセスの結果を見直している。リスクレビューでは、計画的なレビュー項目だけでなく、突発的に発生した苦情、回収等も必要に応じ含めることと定めている。 ・ 変更管理手続きに付随してリスクマネジメントを行う仕組みとなっている。 ・ 品質リスクマネジメント手順書の他に、リスクマネジメントが必要な変更管理や

バリデーション等の手順書にも反映させて対応している。研究会の中で挙げられた「リスクアセスメント実施者の思ったようにリスクをコントロールできてしまうのではないか」という課題については、一担当者だけでなく様々な部署の責任者を関与させることが重要だと考えている。新製品の工場導入、製造品目の他工場への移管等、変更の重要度が高く、変更に伴う影響評価が多岐にわたる場合はリスクアセスメントを実施している。

- ・ 一般的なリスクマネジメントプロセスに沿って部署ごとにリスク管理表を作成、起こり得るリスクを挙げ、それに対する評価（予想される影響、原因、発生確率等）、対応を実施し、リスクを低減させている。通常は年1回確認しているが、逸脱、不適合、苦情等が発生した場合は、直接当該部署に関係が無くても、同様の事例が起きうる場合、その都度リスクとして追加し対応している。マネジメントレビューに関しては、年1回、QMSの手法に従って上級経営陣に医薬品試験関係を含む各種インプット情報を提供し、改善指示（アウトプット）を得ている。なお、改善指示については、月例会議で対応状況をレビューしている。

第4条 第3項 品質保証に係る業務を担当する組織

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
3 品質部門は、次に掲げる組織を置かなければならない。	(3) 品質部門の各組織には、その製造所における製造工程等に応じて、適切な人数の職員の配置を要するものであること。なお、品質部門における品質保証に係る業務及び試験検査に係る業務について、それぞれ業務に支障がない限りにおいて、従事する職員の兼任は差し支えないものであること（ただし、GMP 省令第 6 条の規定により、業務を適切に実施しうる人員を十分に確保しなければならないものであること。）
一 品質保証に係る業務を担当する組織	
二 試験検査（製造業者等の他の試験検査設備を利用しまたは第 11 条の 5 の規定に従って他に委託して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用または委託につき支障がないと認められるものを含む。以下この章において同じ。）に係る業務を担当する組織。	(4) 「製造業者等の他の試験検査設備を利用し又は第 11 条の 5 の規定に従って他に委託して自己の責任において行う試験検査」とは、製造所から外部において試験検査を行う施設（以下「外部試験検査機関」という。）に検体を搬送し、その製造業者等の自らの責任で結果の判定を行う試験検査を指すものであること。通常、外部試験検査機関に依頼して試験検査を適切に行うには、①GMP 省令第 11 条第 1 項第 3 号の規定による文書（以下「試験検査指示書」という。）について、検体が採取された製造所及び外部試験検査機関の双方において適切に保管することが求められる。 ②試験検査に際して、試験検査指示書とともに、次に掲げる事項が表示等された検体を必要量送付することが求められる。試験検査指示書の内容に変更が生じたときは、品質部門の責任者が適切に修正等するとともに、外部試験検査機関へ速やかに送付することが求められる。 ア. 検体の名称（又は検体たる原料、資

	<p>材若しくは製品の規格に関連付ける参照番号)及び検体識別番号(同じロット、製造番号又は管理単位から採取された検体であっても採取場所、日時等により区別することができるよう付された当該検体に固有の番号をいう。以下同じ。)</p> <p>イ. 検体が採取された製造所の名称</p> <p>ウ. 検体の取扱い及び保管上の注意事項</p> <p>その他適切な試験検査に必要な事項</p>
--	--

課題 1
<p>逐条解説において「品質部門における品質保証に係る業務及び試験検査に係る業務について、それぞれ業務に支障がない限りにおいて、従事する職員の兼任は差し支えないものであること」とされているが、業務に支障がないことの具体的な線引きはどのように考えるべきか。また、試験検査に係る組織と品質保証に係る組織について、組織・業務をどのように分け、対応していくべきか。</p>
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品製造業における「品質保証に係る業務を担う組織」とは、製造所における製造手順等が適切であることを管理するために、製造部門及び品質管理に係る業務を担う組織が行う業務を保証する組織の設置を求めているものであるとのPMDAによる講演がなされている。製造管理者の監視下に「品質部門」として設置する組織中の一組織である。品質保証に係る業務と試験検査に係る業務は別々に分けて管理することが求められているので相互の組織で業務が重複してはいけない。ただし、職員については状況に応じて兼任が必要な場合には、製造管理者が適格者を任命すればよい。 <p>参考文献「平成 30 年度 マスターファイル講習会『GMP 省令改正案のポイント』 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部」</p>

課題 2
<p>品質保証部門の業務が各箇条に分散していて、理解し難い。</p>
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 改正 GMP 省令にて新たに設置が求められた「品質部門における品質保証に係る業務を担当する組織」が管理しなければならない業務内容と重要ポイントは以下の通りである。 <p>① 品質目標の設定</p> <p>第 3 条の 3 医薬品品質システム</p> <p>製造業者等は、医薬品製造管理者又は品質保証に係る業務を担当する組織に、品質方針に基づいた製造所における品質目標を、文書により定めさせること。</p>

② 製造販売承認事項の遵守

第 5 条 製造管理者

製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。

③ 製造管理

第 10 条 製造管理

製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

④ 製品品質の照査

第 11 条の 3 製品品質の照査

製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、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：製品品質の照査を行うこと等。

⑤ 原料等の供給者の管理

第 11 条の 4 原料等の供給者管理

製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、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：原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること等。

⑥ 出荷判定

第 12 条 製造所からの出荷の管理

製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、(中略)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。

⑦ バリデーション

第 13 条 バリデーション

製造業者等は、バリデーションの計画及び結果を品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告すること。

⑧ 変更の管理

第 14 条 変更の管理

変更による製品品質及び製造販売承認事項への影響評価、変更の承認。

⑨ その他、GMP 上の重要なシステムを文書にて報告を受け確認することとして以下が挙げられる。

第 15 条 逸脱管理の結果

第 16 条 品質情報及び品質不良等の処理

第 17 条 回収に係る記録

第 18 条 自己点検結果

第 19 条 教育訓練

参考文献「平成 30 年度 マスターファイル講習会『GMP 省令改正案のポイント』
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理部」

第5条 第1項 第2号 第3号 製造管理者の業務

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>二 医薬品品質システムの運用状況を確認するとともに、その改善を要するかどうかについて製造業者等に対して文書により報告すること。</p>	<p>②第5条第1項第2号関係 製造管理者は、医薬品品質システムの運用状況を確認するとともに、その改善を要するかどうかについて、製造業者等への文書による報告を要するものであること。 ア. 製造管理者からの当該文書（製造管理者が自らの責任で作成したもの）による報告を踏まえ、法人たる製造業者等の代表者を含む薬事に関する業務に責任を有する役員の主導により、GMP 省令第3条の3第4号の規定による必要な資源の配分がなされるものであること。 イ. 法第17条第6項に規定する医薬品製造管理者にあつては、同条第7項の規定により、医薬品の製造の管理を公正かつ適正に行うために必要があるときは、製造業者に対し、意見を書面により述べなければならないものであること。</p>
<p>三 原料、資材および製品の規格並びに製造手順等が承認事項と相違することのないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させること。</p>	<p>③第5条第1項第3号関係 製造管理者は、原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の規格並びに製造手順等が承認事項と相違することのないよう、品質保証に係る業務を担当する組織に管理させるものであること。</p>

課題 1

どのように製造管理者に医薬品品質システムの運用管理を行わせ、必要により改善提案を行うことのできる体制をとればよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 医薬品品質システムの適切な管理、実施のために、月次の「品質戦略」、「GMP マネジメント委員会」、「トップレビュー」を運用している。
品質戦略とは：品質部門を主体として、全社全体格の中で品質にかかわる課題、中長期戦略、経営層への提案や相談案件を協議する。
GMP マネジメント委員会とは：委員会メンバーは医薬品製造管理者、各部門の GMP 関連部署責任者、責任役員とする。頻度は月 1。委員会の中で製造管理者から各工場の GMP 管理状況を（文書により）報告する。資料の添付、議事録を作成する。
法令遵守に関して意見がある場合は、医薬品製造管理者から責任役員へ上申するように定めている。
- ・ 医薬品品質システムは、その要素として、①製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、②是正措置及び予防措置（CAPA）システム、③変更マネジメントシステム、④マネジメントレビューからなっており、達成のための手法として、⑤知識管理、⑥品質リスクマネジメントがある。（※薬食審査発 0219 第 1 号、薬食監麻発 0219 第 1 号医薬品品質システムに関するガイドラインについて 付属書 2）。この①～⑥がほぼ品質保証担当部門の仕事となり、これを統括するのが製造管理者の仕事になっている。また、品質保証担当部門はこのシステムを活用して規格や手順が承認事項と相違することがないように管理を行っていく。

その他参考情報

- ・ 製造管理者の業務を考えるにあたって、「どうやってその業務を行うか」の前に「その業務の範囲」を明確にすることに苦戦している様子が見て取れた。そのためには条文にもある「医薬品品質システム」と「品質保証担当部門」の業務を先に明確にすることが必要である。
- ・ 「医薬品品質システム」は ICHQ10 ガイドライン及び PIC/S の GMP ガイドライン、「品質保証に係る業務を担当する部門」の業務は GMP 省令や関連通知から拾い出して業務範囲を決めていくことになると思われる。特に「医薬品品質システム」はすぐにイメージがしにくいのが、国内でも「品質管理監督システム」（医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 2 条 13 項）など似た概念は存在しており、これらを参考にして必要な要素を洗い出してみるのもよい。
- ・ ICHQ10 を参考に「医薬品品質システム」の構成要素を出していた企業もあったが、GMP 省令内で「品質保証に係る業務を担当する部門」の業務とされている。

る製品品質の照査は ICHQ10 の「医薬品品質システム」には含まれておらず、複数のガイドラインを参照し漏れがないか確認し、製造現場の実態に合った「医薬品品質システム」を構築し、製造責任者が運用をしていくことが必要である。

第 8 条 手順書等

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 8 条 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順について記載した文書（以下「手順書」という。）を作成し、これを当該製造所に適切に備え置かなければならない。</p>	<p>11. 第 8 条（手順書等）関係 （1）製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行うため、製造所ごとに所定の手順について記載した文書の作成等について規定するものであること。当該文書（以下「GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書」という。）は、当該製造所において必要な関連部門、組織及び職員に配付、周知等を行った上で備え置くことを要するものであること。なお、当該製造所において該当しない業務に関する手順（例えば、当該製造所の製造・品質関連業務を他に委託することのない場合における GMP 省令第 8 条第 1 項第 7 号の手順）については、GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書を要しないものであること。また、必ずしも GMP 省令第 8 条第 1 項の各号に 1 対 1 対応させて作成することを要するものでなく、例えば、当該業務を行う職員、組織、部門等で適宜まとめて作成する等は差し支えないものであること。改正省令による改正前の GMP 省令第 8 条第 1 項の衛生管理基準書、同条第 2 項の製造管理基準書及び同条第 3 項の品質管理基準書として既に作成され、製造所に備え置かれている各文書については、改正省令による改正後の GMP 省令第 8 条第 1 項第 1 号から第 3 号までの各手順について記載した文書とみなすものとし、当該文書の名称等を形式的に変更するためだけの改廃等は要しないものであること。</p>
<p>一 構造設備及び職員の衛生管理に関する手順</p>	<p>①第 8 条第 1 項第 1 号関係 ア. 構造設備及び職員の衛生管理に関する手順は、それら衛生管理に係る業務を適切に遂行できる内容であることが求め</p>

	<p>られる。製造衛生に係る内容に限らず、試験検査に係る業務等において衛生管理が必要な場合には、当該衛生管理に関する手順も含むものであること。</p> <p>イ. 職員の衛生管理は、職員が微生物等により原料、資材及び製品（中間製品を含む。）を汚染することの防止を目的とするものであること。</p> <p>ウ. 構造設備及び職員の衛生管理に関する手順として、その製造所における製造工程等に応じて、次に掲げる手順のうち該当するものについて記載するものであること。</p> <p>（ア）構造設備の衛生管理に関する手順</p> <p>㊦構造設備の清掃、保守、滅菌等に関する手順（当該清掃、保守、滅菌等の方法、間隔、確認方法等を含む。）</p> <p>①GMP 省令第 9 条第 2 項ただし書による清浄化に関する手順（当該清浄化の方法、間隔、確認方法等を含む。）</p> <p><無菌医薬品区分製造所の場合></p> <p>㊧作業室又は作業管理区域の清浄度の維持管理に関する手順</p> <p>㊨無菌操作を行う区域における空気の管理に関する手順</p> <p>㊩注射剤に係る製品を製造する場合における、GMP 省令第 23 条 第 3 号ニの規定による配管部等の洗浄及び滅菌に関する手順（当該洗浄及び滅菌の方法、間隔、確認方法等を含む。）</p> <p><生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合></p> <p>㊪生物学的製剤（ロットを構成しない血液製剤を除く。）に係る製品を製造する場合における、GMP 省令第 26 条第 1 号に規定する構造設備の衛生管理に関する手順</p> <p>㊫ロットを構成しない血液製剤に係る製</p>
--	---

	<p>品を製造する場合における、GMP 省令第 26 条第 2 号に規定する構造設備の衛生管理に関する手順</p> <p>㊦人の血液又は血漿を原料とする製品を製造する場合における、GMP 省令第 26 条第 3 号に規定する製造区域、設備及び器具の衛生管理に関する手順</p> <p>(イ) 職員の衛生管理に関する手順</p> <p>㊧製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入り制限に関する手順</p> <p>① 作業所における、入退時の更衣及び手洗い、防護具の着用等に関する手順</p> <p>㊨ 職員の健康状態の把握に関する手順</p> <p>㊩作業所における、所持品及び化粧の制限、飲食喫煙の禁止等に関する手順 <無菌医薬品区分製造所の場合></p> <p>㊪GMP 省令第 24 条第 6 号及び第 7 号に規定する職員の衛生管理に関する手順 <生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合></p> <p>㊫GMP 省令第 27 条第 1 項第 5 号及び第 6 号に規定する職員の衛生管理に関する手順</p> <p>㊬細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合における、GMP 省令第 27 条第 2 項第 4 号に規定する衛生管理に関する手順</p>
<p>二 製造工程、製造設備、原料、資材及び製品の管理に関する手順</p>	<p>②第 8 条第 1 項第 2 号関係</p> <p>ア. 製造工程（保管を含む。）、製造設備、原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の管理に関する手順は、その製造所における製造工程等に応じて、製造設備について GMP 省令第 9 条第 1 項、第 23 条及び第 26 条に適合させる業務を適切に、製造管理について同令第 10 条、第 24 条並びに第 27 条第 1 項及び第 2 項の各号の業務（構造設備及び職員の衛生管理に係る業務を除く。）を適切に遂行できる内容であることが求められる。</p>

	<p>イ. 製造工程（保管を含む。）、製造設備、原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の管理に関する手順として、その製造所における製造工程等に応じて、次に掲げる手順のうち該当するものについて記載するものであること。</p> <p>（ア）GMP 省令第 9 条第 1 項第 5 号イ及びロの場合における、製品等の漏出防止に関する手順</p> <p>（イ）交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響が及ぶおそれのある製品等を取り扱う場合における、交叉汚染の防止に関する手順</p> <p>（ウ）GMP 省令第 10 条第 1 号に規定する製造指図書を作成、承認、配付等に関する手順</p> <p>（エ）製造部門の責任者による製造作業の指示に関する手順</p> <p>（オ）ロットを構成する製品の製造作業に関して、当該製品の一群が均質性を有するように製造されるための手順</p> <p>（カ）製造に関する記録の作成等に関する手順</p> <p>（キ）原料、資材及び製品（中間製品を含む。）が適正である旨の確認等に関する手順</p> <p>㊦重要な秤量、計量及び小分け作業については、作業員以外の職員の立会又はそれと同等以上の管理に関する手順を含むものであること。</p> <p>①法第 50 条から第 52 条までの規定による事項が記載されている資材及び製品については、当該記載が適正である旨の確認に関する手順を含むものであること。</p> <p>㊧人又は動物由来の原料を使用して医薬品に係る製品を製造する場合には、当該原料が生物由来原料基準の該当する規定に照らして適正である旨の確認に関する</p>
--	--

	<p>手順を含むものであること。</p> <p>(ク) 原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の保管、出納等に関する手順</p> <p>㊦原料、資材及び製品（中間製品を含む。）のバーコード管理システム又はそれと同等以上の管理に関する手順</p> <p>①原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の取違い防止のため手順</p> <p>(ケ) 製造設備の清浄の確認等に関する手順</p> <p>(コ) 製造設備の点検整備、製造に関する計器の校正等に関する手順（当該点検整備、校正等の方法、間隔、確認方法等を含む。）</p> <p>(サ) 製造管理が適切に行われていることの確認及び品質保証に係る業務を担当する組織への当該確認の結果の報告に関する手順</p> <p>(シ) その他製造工程等の管理に関する手順</p> <p>㊦作業所における事故の防止、発生時の対応等に関する手順</p> <p>①作業環境の管理に関する手順</p> <p>㊦工程管理のために必要な管理に関する手順</p> <p>㊦製造用水（製造設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）の管理に関する手順 <無菌医薬品区分製造所の場合></p> <p>(ス) 無菌医薬品に係る製造設備の管理に関する手順</p> <p>(セ) 無菌医薬品に係る原料、資材及び製品（中間製品を含む。）、製造工程（無菌性保証に係る重要工程を含む。）並びに製造用水（製造設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）の管理に関する手順 <生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合></p> <p>(ソ) GMP 省令第 26 条に規定する構造</p>
--	--

	<p>設備のうち製造設備の管理に関する手順</p> <p>(タ) 製造に使用する生物由来原料の管理に関する手順</p> <p>(チ) 製造に使用する動物及び微生物の管理に関する手順</p> <p>(ツ) 生物由来医薬品等に係る製造工程の管理に関する手順</p> <p>㉞製品等を不活化する場合又は製品等に含まれる微生物等を不活化若しくは除去する場合における、GMP 省令第 27 条第 1 項第 1 号に規定する製造工程の管理に関する手順</p> <p>㉟発酵等の生物化学的な技術を用いる場合における、GMP 省令第 27 条第 1 項第 2 号に規定する製造工程の管理に関する手順</p> <p>㊱カラムクロマトグラフ装置等を用いる場合における、GMP 省令第 27 条第 1 項第 3 号に規定する製造工程の管理に関する手順</p> <p>㊲培地を培養槽中に連続的に供給し、連続的に排出させる培養方式を用いる場合における、GMP 省令第 27 条第 1 項第 4 号に規定する製造工程の管理に関する手順</p> <p>(テ) 製造の過程において微生物に汚染された物品及び使用動物（製造又は試験検査に使用する動物（ドナー動物を含む。）をいう。以下同じ。）の死体の処理に関する手順</p> <p>(ト) 痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う場合における、GMP 省令第 27 条第 1 項第 10 号に規定する管理に関する手順</p> <p>(ナ) 細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合における、GMP 省令第 27 条第 2 項各号の業務に関する手順</p>
三 試験検査設備及び検体の管理その他	㉓第 8 条第 1 項第 3 号関係

<p>適切な試験検査の実施に必要な手順</p>	<p>ア. 試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施に必要な手順は、その製造所における製造工程等に応じて、GMP 省令第 11 条第 1 項各号、第 21 条並びに第 28 条第 1 項、第 2 項各号及び第 3 項各号の業務を計画的かつ適切に遂行ができる内容であることが求められる。試験検査を外部試験検査機関に依頼して行う場合には、検体の受渡し方法、試験検査の結果の伝達方法等を明確に定めておくことが求められる。</p> <p>イ. 試験検査設備及び検体の管理その他適切な試験検査の実施に必要な手順として、その製造所における製造工程等に応じて、次に掲げる手順のうち該当するものについて記載するものであること。</p> <p>(ア) 原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の検体の採取等に関する手順（当該検体を採取する場所の特定を含む。）</p> <p>(イ) 採取した検体及び試験検査用の標準品の保管に関する手順</p> <p>(ウ) 試験検査指示書の作成、承認、配付等に関する手順</p> <p>(エ) 品質部門の責任者による試験検査の作業指示に関する手順</p> <p>(オ) 試験検査に関する記録の作成等に関する手順</p> <p>(カ) 最終製品の参考品及び保存品の保管及び試験検査に関する手順</p> <p>(キ) GMP 省令第 11 条第 1 項第 6 号に規定する原料等の参考品の保管及び試験検査に関する手順</p> <p>(ク) 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手順（当該点検整備、校正等の方法、間隔、確認方法等を含む。）</p> <p>(ケ) 試験検査の結果の判定等に関する手順</p>
-------------------------	--

	<p>(コ) 試験検査について、規格に適合しない結果（いわゆる“Out of Specification”。以下「OOS」という。）となった場合における原因の究明、是正措置及び予防措置等に関する手順</p> <p>(サ) 原薬たる医薬品を製造する場合における、GMP 省令第 21 条に規定する参考品の保管及び試験検査に関する手順</p> <p>(シ) 特定生物由来医薬品（法第 2 条第 11 項に規定する特定生物由来製品たる医薬品をいう。以下同じ。）又は細胞組織医薬品の最終製品を製造する場合における、GMP 省令第 28 条第 1 項に規定する参考品の保管及び試験検査に関する手順</p> <p>(ス) 生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合における、GMP 省令第 28 条第 2 項各号の業務に関する手順</p> <p>(セ) 細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合における、GMP 省令第 28 条第 3 項各号の業務に関する手順</p> <p>(ソ) その他適切な試験検査の実施に必要な手順</p> <p>㊦ 試験検査用の標準品、試薬試液及び試験用水等の管理に関する手順</p> <p>① 再度の試験検査を行う場合の取扱いに関する手順</p>
<p>四 安定性モニタリングに関する手順</p>	<p>④ 第 8 条第 1 項第 4 号関係</p> <p>安定性モニタリングに関する手順は、最終製品たる医薬品を製造する場合には GMP 省令第 11 条の 2 第 1 項各号の業務を計画的かつ適切に、同条第 2 項の業務を適切に、原薬たる医薬品を製造する場合には同令第 21 条の 2 第 1 項各号の業務を計画的かつ適切に、同条第 2 項の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。</p>
<p>五 製品品質の照査に関する手順</p>	<p>⑤ 第 8 条第 1 項第 5 号関係</p> <p>製品品質の照査に関する手順は、GMP</p>

	省令第 11 条の 3 第 1 項各号及び第 2 項の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。
六 原料及び資材(以下「原料等」という。)の供給者の管理に関する手順	⑥第 8 条第 1 項第 6 号関係 原料等の供給者の管理に関する手順は、GMP 省令第 11 条の 4 第 1 項各号及び第 2 項の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。
七 製造業者等の委託を受けて試験検査その他の製造・品質関連業務の一部を行う他の事業者(以下「外部委託業者」という。)の管理に関する手順改正	⑦第 8 条第 1 項第 7 号関係 外部委託業者の管理に関する手順は、GMP 省令第 11 条の 5 第 1 項及び第 2 項各号の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。
八 製造所からの出荷の管理に関する手順	⑧第 8 条第 1 項第 8 号関係 製造所からの出荷の管理に関する手順は、GMP 省令第 12 条第 1 項の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。
九 バリデーションに関する手順	⑨第 8 条第 1 項第 9 号関係 バリデーションに関する手順は、GMP 省令第 13 条第 1 項各号及び第 2 項の業務を適切に遂行できる内容であるとともに、その製造所におけるバリデーションに関して、次に掲げる事項及び手順をあらかじめ文書としておくことが求められる。 ア. その製造所におけるバリデーションに関する全体的な方針 イ. その製造所においてバリデーションに係る業務に従事する職員の責務及び管理体制(なお、GMP 省令第 6 条第 4 項の規定による文書を適宜参照することは差し支えないものであること。) ウ. その製造所においてバリデーションにより検証する事項(本通知の第 4 の 2. のバリデーション指針の(2)の事項のうち該当するもの) エ. バリデーションに関する手順及びバ

	<p>リレーションの計画に関する文書の変更の管理に関する手順（なお、GMP 省令第 14 条の変更の管理に関する手順を適宜参照することは差し支えないものであること。）</p> <p>オ. バリレーションに関する手順及びバリレーションの計画に関する文書からの逸脱の管理に関する手順（なお、GMP 省令第 15 条の逸脱の管理に関する手順を適宜参照することは差し支えないものであること。）</p> <p>カ. バリレーションの計画に関する文書及びバリレーションの結果に関する文書について、それぞれ作成、改訂、承認、報告、保管等に関する手順（なお、GMP 省令第 20 条第 1 項各号の業務に関する手順を適宜参照することは差し支えないものであること。）</p> <p>キ. その他バリレーションを適正かつ円滑に行うため必要な手順</p>
<p>十 第 14 条の変更の管理に関する手順</p>	<p>⑩第 8 条第 1 項第 10 号関係 GMP 省令第 14 条の変更の管理に関する手順は、同条第 1 項各号及び第 2 項各号の業務（当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者（以下「外国製造医薬品等特例承認取得者」という。）への連絡・確認を含む。）を適切に遂行できる内容であることが求められる。</p>
<p>十一 第 15 条の逸脱の管理に関する手順</p>	<p>⑪第 8 条第 1 項第 11 号関係 GMP 省令第 15 条の逸脱の管理に関する手順は、同条第 1 項各号及び第 2 項の業務（関連する製品に係る製造販売業者への連絡を含む。）を適切に遂行できる内容であることが求められる。</p>
<p>十二 第 16 条の品質情報及び品質不良等の処理に関する手順</p>	<p>⑫第 8 条第 1 項第 12 号関係 GMP 省令第 16 条の品質情報及び品質不良等の処理に関する手順は、同条第 1 項</p>

	各号及び第2項の業務（当該品質情報に関連する製品に係る製造販売業者への連絡・情報提供を含む。）を適切に遂行できる内容であることが求められる。
十三 回収等の処理に関する手順	⑬第8条第1項第13号関係 回収等の処理に関する手順は、GMP 省令第17条第1項各号の業務（同条第2項において準用する場合を含む。）を適切に遂行できる内容であることが求められる。
十四 自己点検に関する手順	⑭第8条第1項第14号関係 自己点検に関する手順は、GMP 省令第18条第1項各号及び第2項の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。
十五 教育訓練に関する手順	⑮第8条第1項第15号関係 教育訓練に関する手順は、その製造所における製造工程等に応じて、GMP 省令第19条各号、第25条各号及び第29条各号の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。 職員の従事する業務の種類、内容等に応じて、教育訓練の責任者が定めた教育訓練プログラムを含むものであること。
十六 文書及び記録の作成、改訂及び保管に関する手順	⑯第8条第1項第16号関係 文書及び記録の作成、改訂及び保管に関する手順は、その製造所における製造工程等に応じて、GMP 省令第20条第1項各号、第22条、第27条第3項、第28条第4項、第30条及び第31条の業務を適切に遂行できる内容であることが求められる。
十七 その他適正かつ円滑な製造・品質関連業務に必要な手順	⑰第8条第1項第17号関係 ア. その他適正かつ円滑な製造・品質関連業務に必要な手順としては、例えば、品質保証に係る GMP 省令第11条第2項各号及び第3項の業務に関する手順、製造する製品に係る製造販売業者、外国

	<p>製造医薬品等特例承認取得者及び他の製造業者等との円滑な連携に関する手順等が考えられるものであること。イ. 施行規則第 25 条第 1 項第 2 号の区分の製造所（以下「放射性医薬品区分製造所」という。）においては、次に掲げる製造・品質関連業務に必要な手順を含めることで差し支えないものであること。</p> <p>（ア）構造設備及び職員について、製造取扱規則第 2 条第 1 項第 1 号、第 2 号、第 4 号、第 7 号、第 9 号等の規定による衛生管理</p> <p>（イ）製造取扱規則第 2 条第 3 項、第 4 項及び第 6 項の規定による製造工程等の管理</p> <p>（ウ）製造取扱規則第 2 条第 2 項から第 4 項までの規定による試験検査（放射性物質たる検体の保管を含む。）</p> <p>（エ）放射性医薬品に係る製品の製造所からの出荷及び出庫における運搬に関して、製造取扱規則第 2 条第 7 項及び放射性物質等の運搬に関する基準（平成 17 年厚生労働省告示第 491 号。以下「運搬基準」という。）の規定による放射性輸送物の適格性の確認</p> <p>（オ）回収され、又は使用若しくは出荷に不相当とされた製品（中間製品を含む。）、原料及び資材のうち放射性物質又は放射性物質によって汚染された物を廃棄処分する場合について、製造取扱規則第 2 条第 5 項及び第 3 条の規定による廃棄</p> <p>（カ）製造取扱規則第 10 条の規定による危険時の措置</p> <p>（キ）製造取扱規則第 11 条の規定による帳簿の作成等</p>
<p>2 製造業者等は、医薬品製品標準書及び手順書（以下この章において「手順書等」</p>	<p>(2) 医薬品製品標準書及び GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書並びに同令第 2 章に</p>

<p>と総称する。)並びに この章に規定する記録について、その信頼性を継続的に確保するため、第 20 条第 2 項各号に掲げる業務の方法に関する事項を、文書により定めなければならない。</p>	<p>規定する記録について、継続的に信頼性（いわゆるデータ・インテグリティ）を確保するため、同令第 20 条第 2 項各号の業務の方法に関する事項を文書により定めることを要するものであること。この場合の継続的とは、それらの文書及び記録の作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続するとの趣旨であること。</p>
--	--

<p>課題 1</p>	
<p>データ・インテグリティについて、その手順等を文書により定めなければいけないが、第二十条との関係性を保ち、別文書とするか 1 つの文書とするかどのようにすればよいか。</p>	
<p>具体的な各社対応事例及び意見等</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 自社で制定している複数の基準書・手順書に取り入れている。その他の基準書には“データ・インテグリティの内容が記載している基準書名を参照“としている。 ・ 第二十条は文書そのものの取り扱いについてである。第 2 項第 1 号はデータ・インテグリティのうちの「完全性」や「見読性」について言及されているが、これらを守るための適切な文書や記録の管理方法を規定するという指示だと解釈し、データ・インテグリティの手順書とは別文書で設定する。データ・インテグリティの手順書ではデータの定義（生データ、メタデータ…etc）、用語の定義、アクセス等のデータの管理や取り扱い方法について記載している。 ・ データ・インテグリティに関する包括的な管理手順を作成した。個々の作業のデータ・インテグリティは、それぞれ対応する作業手順書（含む様式・書式等）に落とし込んでいる。 ・ 1 つの文書ではなく、然るべき各文書で管理している。主な内容は、文書管理に関する手順書に取り入れており、品質部門では新たに監査証跡に関する手順書を制定した。 ・ 以前より「生データ取扱い手順書」を運用していたため、見直しを行い、GMP 事例集（2013 年版）に基づき、生データを定義し、その管理方法を定めた。 ・ データ・インテグリティだけの特化した手順書の新規立ち上げは不要と考えている。各システム・各手順書に、DI に関する考え、方針を示すべきと考えており、対応をしている。 	

課題 2

バーコード管理システムと同等以上の管理とは具体的にどのような管理方法か。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 必要な情報を個装に紐づけ、管理する方法と推察する。保管・出納に関して、製品は専用の倉庫システムを導入し、製品の品名やステータスに応じた管理を行っている。原料・資材はQA発行の台帳（紙）で出納管理を行っている。原料・資材・製品それぞれの個装にはラベルを貼付し、内容やステータスを表示し識別している。
- ・ バーコード管理システムと同等以上の管理とは、誤った品目を引き当てしないように入出庫及び在庫管理することと考える。バーコード管理システムはないが、在庫管理表や入出庫伝票（出納に関する記録書）の発行、ステータス表示及び生産管理システム等を使用し、誤った品目を引き当てないように管理している。
- ・ 原料は、持ち込み時に名称をダブルチェック、秤量時に秤量値をダブルチェックにて確認している。資材は、持ち込み時に資材名及び数量をダブルチェック、製造後に使用量をダブルチェックにて確認している。在庫は原料・資材ともに出納簿にて管理している。

第 8 条の 2 交叉汚染の防止

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 8 条の 2 製造業者等は、医薬品に係る製品の交叉汚染を防止するため、製造手順等について所要の措置をとらなければならない。</p>	<p>12. 第 8 条の 2（交叉汚染の防止）関係 （1）医薬品に係る製品の交叉汚染を防止するため、製造手順等について所要の措置をとらなければならないものであること。当該措置をとるに当たっても、GMP 省令第 3 条の 4 第 1 項の規定による品質リスクマネジメントの活用を要するものであること。 （2）医薬品に係る製品への交叉汚染の防止には、製造所の構造設備に係る GMP 省令第 9 条、第 23 条及び第 26 条、製造管理に係る同令第 10 条、第 24 条及び第 27 条等の遵守が不可欠なものであること。</p>

課題 1

医薬品を製造していない場合は、交叉汚染防止策をとらなくてもよいのか。

具体的な各社対応事例及び意見等

・ 薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説

第 3 章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理および品質管理
医薬部外品の製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理について規定するものであること。製造業者等が医薬部外品に係る製品と医薬品に係る製品を同じ製造施設で製造する場合等において、当該製造業者等が自主的に、医薬部外品に係る製品の製造について GMP 省令第 2 章の規定に準じた製造管理及び品質管理を行うことは差し支えないものであること。

上記の記載があるため、医薬部外品を製造する場合でも交叉汚染防止策を設けるのがよい。

- ・ 医薬部外品であろうともヒトが使う/ヒトに使用してもらう製品であれば、交叉汚染の防止は必要であると考えられる。そのレベルについては、交叉汚染のリスクをどうとらえるかという会社判断になる。その判断材料としては、例えば、使用する原料の SDS（safety data sheet）から判断するとよい。

課題 2

交叉汚染の防止措置を取る場合、品質リスクマネジメントを活用した手順を定めるべきか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 品質リスクマネジメントの実施細則（手順書）に交叉汚染の文書を追加し、交叉汚染が手順書の適応範囲であることを定めている。

課題 3

交叉汚染の対応（更衣、原料等の受入手順、清掃）をそれぞれ別の手順書にしている場合、どのようにまとめればよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 特に一つの手順書としてまとめる必要はない。それぞれ別の手順書で運用してもよいが、交叉汚染に係る文言が必要な場合、“***手順書参照”と表記してもよい。
- ・ 各個別手順書で汚染リスクの軽減 SOP（標準作業手順書）が規定されていれば、無理やり一つの手順にまとめる必要はない。

第9条 第1項 第5号、第2項 構造設備

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第2号 逐条解説
<p>第9条 医薬品に係る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。</p>	<p>13. 第9条（構造設備）関係 （1）医薬品に係る製品の製造所の構造設備に関して、その製造所における製工程等に応じて要否を判断する事項を規定するものであり、それらに鑑みて製造所の構造設備が適合しているかどうかを判断するものであること。</p>
<p>五 次に掲げる場合においては、製品等を取り扱う作業室（密閉容器に収められた製品等のみを取り扱う作業室および製品等から採取された検体のみを取り扱う作業室を除く。次項において同じ。）を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にする等の当該製品等の漏出を防止する適切な措置がとられていること。 イ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を取り扱う場合 ロ 交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響が及ぶおそれのある製品等（強い薬理作用または毒性を有するものを含む。）を取り扱う場合であって、交叉汚染を防止する適切な措置をとることができない場合</p>	<p>⑤ 第9条第1項第5号関係 医薬品に係る製品等を取り扱う作業室（密閉容器に納められた製品等のみを取り扱う作業室及び製品等から採取された検体のみを取り扱う作業室を除く。）に関して、当該製品等に専用とすること及び当該製品の漏出を防止する措置（いわゆる封じ込め措置）を要する場合について規定するものであること。 ア. 密閉容器に納められた製品等のみを取り扱う作業室及び製品等から採取された検体のみを取り扱う作業室については、医薬品に係る製品等が交叉汚染し難い状態にあることから、適用しないこととするものであること。 イ. 微量で過敏症反応を示す製品等とは、例えば、ペニシリン類、セファロsporin類等の強い感作性を有する成分を含有する製品等を指すものであること。 ウ. 交叉汚染することにより他の製品等に重大な影響が及ぶ製品等として、例えば、細胞毒性を有する抗がん剤等の劇薬又は毒薬のように、強い薬理作用又は毒性を有する製品等を含むものであること。当該製品等を取り扱う作業室において、交叉汚染を防止する適切な措置をとることができない場合には、当該作業室を当該製品等に専用とするとともに、当</p>

	<p>該製品等の漏出を防止する措置（いわゆる封じ込め措置）を要するものであること。</p> <p>エ. 交叉汚染を防止する適切な措置に関しては、次に掲げる内容であることが求められる。</p> <p>（ア）薬理学的・毒性学的評価による科学的データに基づいて、当該製品等の成分の残留管理が可能である旨が裏付けられること。また、当該成分の残留管理のための限度値について、薬理学的・毒性学的評価に基づいて設定され、検証された分析法により適切に定量することができること。</p> <p>（イ）上記（ア）を踏まえ、当該成分の不活化又は製造設備の清浄化（洗浄）について、GMP 省令第 13 条に規定するバリデーションが適切に行われること。</p> <p>（ウ）その他当該作業室における医薬品に係る製品への交叉汚染の防止に関して、品質リスクマネジメントを活用して製品の製造管理及び品質管理（上記（イ）の不活化又は清浄化が行われた後の再汚染を防止する必要な措置をとることを含む。）が行われること。</p> <p>製造設備を共用する場合における交叉汚染の防止については、PIC/S の関連ガイダンス文書 PI 043 “CROSS-CONTAMINATION IN SHARED FACILITIES”、PI 046 Annex “GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES”、PI 009 “INSPECTION OF UTILITIES”等が参考になるもので</p>
--	---

	<p>あること。</p> <p>オ. 当該製品等の漏出を防止する措置に関して、空気処理システムを別システムにする場合には、作業室内の空気が当該システムを通して外気中へ放出されるまでに終末処理を要するものであること。</p>
<p>2 製品等を取り扱う作業室で、この省令が適用されない物品の製造作業を行ってはならない。ただし、あらかじめ検証された工程または清浄化によって当該物品の成分を適切に不活化または除去し、医薬品に係る製品との交叉汚染を防止する適切な措置をとる場合（次に掲げる場合を除く。）においては、この限りでない。</p>	<p>（2）GMP 省令第 9 条第 2 項の規定は、同令が適用されない物品と医薬品に係る製品との交叉汚染の防止の見地から、医薬品に係る製品等を取り扱う作業室（密閉容器に納められた製品等のみを取り扱う作業室及び製品等から採取された検体のみを取り扱う作業室を除く。）で、当該物品の製造作業を行うことを制限するものであること。なお、医薬品に係る製品を製造する場合であって、当該製品を GMP 省令が適用されない物品（例えば、動物用医薬品、治験の対象とされる薬物等）に併用又は転用することは差し支えないものであること。</p> <p>①GMP 省令第 9 条第 2 項ただし書に関して、同令が適用されない物品と医薬品に係る製品との交叉汚染を防止する適切な措置については、次に掲げる対応が求められる。</p> <p>ア. 薬理学的・毒性学的評価による科学的データに基づいて、当該物品の成分の残留管理が可能である旨が裏付けられること。また、当該成分の残留管理のための限度値について、薬理学的・毒性学的評価に基づいて設定され、検証された分析法により適切に定量することができること。</p> <p>イ. 当該成分を不活化又は除去するため、上記ア. を踏まえ、あらかじめ検証された工程又は清浄化が適切に行われること。</p> <p>ウ. 当該作業室における医薬品に係る製</p>

	<p>品への交叉汚染の防止（GMP 省令第 8 条の 2 参照。）に関して、品質リスクマネジメントを活用して、製造管理及び品質管理（上記イ. の不活化又は清浄化が行われた後の再汚染を防止する必要な措置をとることを含む。）が行われること。</p> <p>②GMP 省令第 9 条第 2 項第 1 号及び第 2 号については、同令が適用されない物品と医薬品に係る製品との交叉汚染を防止する適切な措置をとることが困難と考えられるものであること。これらの場合において、医薬品に係る製品等を取り扱う作業室で当該物品の製造作業を行ってはならないものであること。</p>
<p>一 当該物品の製造作業において、飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す物質を取り扱う場合</p>	<p>ア. 第 9 条第 2 項第 1 号関連 微量で過敏症反応を示す物質に関して、GMP 省令が適用されない物品のうち、例えば、治験の対象とされる薬物の製造作業においてペニシリン類、セファロスポリン類等の強い感作性を有する物質を取り扱う場合が考えられるものであること。</p>
<p>二 当該物品が人の身体に使用されることが目的とされていないものであって、かつ、その成分が強い薬理作用および毒性を有しないことが明らかでない場合</p>	<p>イ. 第 9 条第 2 項第 2 号関連 GMP 省令が適用されない物品のうち、人の身体に使用されることが目的とされていないものは、その成分について必ずしも人に対する薬理作用及び毒性が明らかでない場合があり、当該成分の薬理的・毒性学的評価による科学的データに基づいて交叉汚染を防止する適切な措置が困難と考えられるものであること。</p>

課題 1

微量で過敏症反応を示す製品等ではないが、食品と共用の設備がある。清浄化が適切に行われているか評価するため検査を実施したいが、指標成分等を特定できない食品について、どのように検査したらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 特定できない製品について検査することが困難であれば、別設備で対応したほうがよい。そのため、医薬品の製造設備においては、専用化設備が望ましい。
- ・ 化学合成の原薬では、残留量測定のために指標物質を選定している。なお、原則 HPLC や GC 分析で残留量を見積もっているが、検出が難しい化合物などの場合は TLC や TOC を使う場合もある。
- ・ 食品衛生法の改正により、健康食品を含む食品製造において HACCP が義務化されており、その基準を適用する。
- ・ TOC（有機炭素測定）などの有機物を検出する方法を利用するなど、成分に寄らない方法で交叉汚染を否定する。
- ・ あらゆる分析手法（HPLC、GC、IR、元素分析法等）を駆使して指針成分を特定もしくは見積もることで対応する必要がある。

第 11 条 第 1 項 第 6 号 品質管理（原料等の参考品）

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 11 条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる品質保証及び試験検査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>15. 第 11 条（品質管理）関係 医薬品の製造業者等の製造所において品質部門に行わせる品質保証及び試験検査に係る業務について規定するものであること。 （1）品質部門（試験検査に係る業務を担当する組織）の行う試験検査（外部試験検査機関に依頼して行う場合を含む。）は、その製造所において取り扱う原料、資材及び製品（中間製品を含む。）について、医薬品製品標準書（承認事項、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試験検査に関する事項を含む。）及び GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書に基づくものであること。輸入製品について、その外国製造業者の製造所における製造工程（保管を含む。）が適切に行われていることを確認するために試験検査を行うとしても、外国製造業者による製造管理及び品質管理を代替するものではない。</p>
<p>六 医薬品に係る製品の製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を及ぼすものについて、原料にあっては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、資材にあっては管理単位ごとに所定の試験検査に必要な量を、それぞれ参考品として、当該製品の出荷を判定した日から 2 年間（放射性医薬品に係る製品の原料にあっては当該原料の安定性に基づく適切な期間）適切な保管条件の下で保管すること。</p>	<p>⑥第 11 条第 1 項第 6 号関係 医薬品に係る製品の製造に使用した原料等のうち当該製品の品質に影響を及ぼすものについて、参考品の保管を規定するものであること。 ア. 各原料等が製品品質に影響を及ぼすものかどうかについては、製造業者等において各原料等の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべきものであること。 イ. 当該原料等について、原料にあっては当該原料のロットごと（ロットを構成しない原料については製造番号ごと）に</p>

	<p>所定の試験検査（当該原料の試験検査）に必要な量の2倍以上の量の、資材にあつては当該資材の管理単位ごとに所定の試験検査（当該資材の試験検査）に必要な量の参考品の保管を要するものであること。</p> <p>ウ. 所定の試験検査とは、医薬品製品標準書（承認事項、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試験検査に関する事項を含む。）及びGMP省令第8条第1項の手順書に基づく試験検査を指すものであること。適切な保管条件については、当該原料等の供給者によって設定された保管条件を考慮の上、製造業者等において当該原料等の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて設定することが求められる。また、混同するおそれがなく、好ましくない保存状態を避ける方法によるほか、当該参考品を試験検査に用いた履歴（試験検査に用いた日付、数量等を記録したもの）とともに保管する等、適切な保管が求められる。</p> <p>エ. 当該原料等の参考品の保管期間については、それぞれ当該原料等が使用された製品についてGMP省令第12条第1項の規定による出荷判定が行われた日から、放射性医薬品に係る製品の原料にあつては当該原料の安定性に基づく適切な期間、その他の原料等にあつては2年間とするものであること。</p> <p>オ. 当該原料等の供給者については、GMP省令第11条の4第2項の規定による適切な管理を要するものであること。</p>
--	---

課題 1

保管スペースの問題ですべての原料等の参考品が保管できない場合どうしたらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 製品品質に影響を及ぼすものかどうかという点から、骨格原料や出発物質を重要原料と位置づけ、これらを保管する。
- ・ 原料（主薬及び賦形剤）について、原料製造会社との取決め書において、原料保管を委託する。
- ・ GMP 事例集 10 - 21 によると、例えば原料の保管場所を一時的に製品の保管場所として利用することは一定の条件下で認められていることから、交叉汚染防止、混同汚染対策と実施し、適切な文書で規定（品質部門承認）して運用する。

課題 2

改正 GMP 省令では、原料を製品の出荷を判定した日から 2 年間、一律に参考品として保管することを求めている。安定性データが 2 年未満しかない原料について取り扱いをどのようにすればよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

各社意見交換を行ったが、明確な回答を見つけることができなかった。以下は各社から出された意見である。

- ・ メーカーで定められた期限を延ばすために自社で再検を実施する。使用期限内の再検期間は各原料の安定性データを見て定めている。
- ・ 条文に「適切な保管条件の下で保管すること」、逐条解説に「適切な保管条件については、当該原料等の供給者によって設定された保管条件を考慮の上、製造業者等において当該原料等の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて設定することが求められる。」とあるので、特に容易に分解するような重要原料であれば冷蔵保管等を検討する。
- ・ 定期的なリテストを行い、品質に問題ないことを確認している。
- ・ 「原料の長期在庫期限一覧表」を作成し、特性を代表する試験項目を定め、試験を実施している。

その他参考情報

- ・ GMP 事例集（2013 年版）」GMP11-57（参考品保管）には、「なお、この保存期間は安定性期間がより短い場合には短縮してもよい」との記載がある。
- ・ 保管すべき原資材の参考品は、製造販売業者と十分に協議し、リスクベース、製剤特性を考慮し判断されるべきと考えられる。

第 11 条の 2 安定性モニタリング

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 11 条の 2 最終製品たる医薬品の製造業者等は、当該医薬品について、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安定性モニタリングに係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p>	<p>16. 第 11 条の 2（安定性モニタリング）関係 （1）最終製品たる医薬品の製造所において品質部門に行わせる当該医薬品（最終製品たる医薬品）の安定性モニタリングに係る業務について規定するものであること。</p>
<p>一 品質リスクを特定し、評価を行った結果に基づいて、安定性モニタリングを行う医薬品を適切に選定し、必要量の検体を採取すること。</p>	<p>①第 11 条の 2 第 1 項第 1 号関係 安定性モニタリングを行う医薬品（最終製品たる医薬品）を適切に選定し、必要量の検体の採取を要するものであること。 ア. 品質リスクを特定し、評価を行った結果に基づいて適切に選定する限りにおいて、必ずしも全ての包装形態、全てのロットについて安定性モニタリングを行うことを要しないが、その選定の妥当性を示す根拠も含めて、下記⑤の記録の作成が求められる。 イ. 安定性モニタリング用の検体を採取する時点において、当該検体を採取するロットについて必ずしも GMP 省令第 12 条第 1 項の規定による出荷判定が完了していることを要しないものであること。</p>
<p>二 当該医薬品の規格のうち保存により影響を受けやすい項目および当該規格に適合しない場合に当該医薬品の有効性または安全性に影響を及ぼすと考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること。</p>	<p>②第 11 条の 2 第 1 項第 2 号関係 上記①の医薬品（最終製品たる医薬品）の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び OOS となった場合に当該医薬品（最終製品たる医薬品）の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目について、試験検査の項目として選定を要するものであること。必ずしも最終製品の規格の項目全てについて試験検査を行うことを要しないが、その選定の妥当性を示す根拠も含めて、下記⑤の記録</p>

	の作成が求められる。
三 第 1 号の検体を保管し、前号の項目について、適切な間隔で試験検査を行うこと。	③第 11 条の 2 第 1 項第 3 号関係 上記①の検体を保管し、上記②の試験検査の項目について、適切な間隔で試験検査（外部試験検査機関に依頼して行う場合を含む。）を要するものであること。当該試験検査を行う間隔については、その医薬品（最終製品たる医薬品）が有効期間にわたって規格に適合しているかどうかを継続的に確認できるよう適切に設定することが求められる。
四 前号の試験検査の結果に基づき、当該医薬品の品質への影響を評価すること。	④第 11 条の 2 第 1 項第 4 号関係 上記③の試験検査の結果に基づき、当該医薬品（最終製品たる医薬品）の品質への影響の評価を要するものであること。また、上記①の検体のほか、GMP 省令第 11 条第 1 項第 5 号又は第 6 号の参考品について当該製品の出荷後に試験検査を行った場合も同様の対応が求められる（下記⑤及び（2）において同じ。）。
五 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。	⑤第 11 条の 2 第 1 項第 5 号関係 上記①の検体の採取については GMP 省令第 11 条第 1 項第 1 号に規定する検体の採取と同様に、上記③の試験検査については同項第 4 号に規定する試験検査と同様に、記録の作成及び保管を要するものであること。また、安定性モニタリングを行う医薬品（最終製品たる医薬品）及び試験検査の項目の選定、検体の保管並びに試験検査の結果に基づく品質への影響評価に関する記録の作成及び保管を要するものであること。
2 最終製品たる医薬品の製造業者等は、前項第 4 号の評価の結果から、当該医薬品の規格に適合しない場合またはそのおそれがある場合においては、当該医薬品に係る製造販売業者に対する速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の	(2) 上記 (1) ④の評価の結果から OOS 又はそのおそれ（例えば、有効期間中に OOS を生じる可能性を示唆する傾向）がある場合には、最終製品たる医薬品の製造業者等は、所要の措置（当該医薬品（最終製品たる医薬品）に係る製造販売業者

<p>提供等、所要の措置をとるとともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>への速やかな連絡、医薬品（最終製品たる医薬品）の回収の判断に必要な情報の提供等）をとるとともに、当該措置に係る記録の作成及び保管を要するものであること。なお、当該製造販売業者への連絡、情報の提供等については、GQP 省令第 7 条第 6 号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。</p>
---	--

<p>課題 1</p>	
<p>保存により影響を受けやすい項目及び当該医薬品の有効性または安全性に影響を及ぼすと考える項目を選定することとあるが、選定根拠を示すことが難しい。</p>	
<p>具体的な各社対応事例及び意見等</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 変更等発生時は、品質への影響を考慮し、リスクに応じて安定性試験を追加するよう安定性の手順に記載し、実施している。 ・ 年次安定性モニタリングにおいて、保存により影響を受けやすい規格項目を特定し、ハイリスクな製品をリストアップしている。このうち、水分や乾燥減量の上限逸脱リスクがあるものに対して、包材の変更を進めている。 	

<p>課題 2</p>	
<p>試験検査の結果に基づき、当該医薬品の品質への影響を評価するための有効な評価手段としてはどのようなものが考えられるのか。</p>	
<p>具体的な各社対応事例及び意見等</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 試験終了時の規格への適合確認と、定期的に年次照査時（製品品質照査）において評価している。 ・ 自己点検規定を改訂し、品質管理の点検事項に「安定性モニタリングを適切に実施しているか」を追加した。 	

<p>課題 3</p>	
<p>全ての包装形態、全てのロットについて安定性モニタリングを行うことを要しない妥当性のある根拠とはどのようなものか。</p>	
<p>具体的な各社対応事例及び意見等</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 全ての包装形態、全てのロットについて安定性モニタリングを行うことを要しない妥当性のある根拠としては、グルーピングの仕方が重要であり、本グルーピングにより対応することは可能と考える。 	

- ・ 安定性試験の減数化として、科学的な正当性がある場合には、含量違いや入れ目違いの製剤や一次包装の異なる製剤などの同一の有効成分を含有する複数の製剤の長期保存試験に対して、ブラケット法及びマトリキシング法を適用することができる。ただし、長期保存試験を省略した分の安定性試験参考品は採取し保管が必要であり、実施にあたっては、「安定性試験の減数計画書」を作成し、関係部門の合議の後、品質部門長の承認を受けることとしている。

第 11 条の 3 製品品質の照査

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 11 条の 3 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p>	<p>17. 第 11 条の 3（製品品質の照査）関係 （1）医薬品の製造業者等の製造所において品質保証に係る業務を担当する組織に行わせる製品品質の照査に係る業務について規定するものであること。</p>
<p>一 製造工程並びに原料、資材および製品の規格の妥当性を検証することを目的として、定期的または随時に、製品品質の照査を行うこと。</p>	<p>①第 11 条の 3 第 1 項第 1 号関係 製造工程（保管を含む。）並びに原料、資材及び製品（中間製品を含む。）の規格（医薬品製品標準書又は GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書に記載されているもの。原料等の規格については、同令第 11 条の 4 第 1 項第 1 号の規定による。）の妥当性（GMP 省令第 3 条の 3 第 2 号の品質目標を達成する上での妥当性）を検証することを目的として、定期的（過去に行われた製品品質の照査の結果を考慮した上で、通常 1 年ごと）又は随時に、製品品質の照査を要するものであること。随時に行う製品品質の照査としては、例えば、ある製品（中間製品を含む。）の試験検査について OOS となることが頻発する場合において、当該製品の製造工程（保管を含む。）及び規格並びに使用する原料等の規格について妥当性を再検証することを目的として、随時に製品品質の照査を行うなどが考えられるが、そうした場合のみに限定されるものではない。</p>
<p>二 前号の照査の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。</p>	<p>②第 11 条の 3 第 1 項第 2 号関係 製品品質の照査を行った結果について、製造管理者への文書による報告を要するものであること。 ア. 品質保証に係る業務を担当する組織からの当該報告書を踏まえ、製造管理者により GMP 省令第 5 条第 1 項第 1 号及び第 2 号の業務が行われるものであること。</p>

	<p>と。</p> <p>イ. 当該報告書を作成し、承認を行う業務については、品質保証に係る業務を担当する組織の職員のうち、製品品質の照査に関して熟知している職員を作成及び承認の責任者に選任し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第 6 条第 4 項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。</p>
<p>2 製造業者等は、前項第 1 号の照査の結果に基づき、製造管理若しくは品質管理に関して改善を要する場合またはバリデーションを行うことを要する場合においては、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(2) 製品品質の照査の結果から、その製造所における製品の製造管理若しくは品質管理に関して改善を要する場合又は GMP 省令第 13 条に規定するバリデーションを行うことを要する場合において、製造業者等は、同令第 5 条第 1 項第 2 号の規定による製造管理者からの報告を踏まえ、所要の措置（GMP 省令第 6 条第 2 項に規定する責任者の適切な配置、同条第 3 項に規定する人員の十分な確保、同条第 4 項に規定する管理体制の整備、その他必要な資源の配分、同令第 13 条に規定するバリデーションを行うこと等）をとるとともに、当該措置の記録の作成及び保管を要するものであること。なお、法第 18 条第 4 項の規定により、医薬品の製造業者は、法第 17 条第 7 項の規定により述べられた医薬品製造管理者の意見を尊重するとともに、法令遵守のために措置を講ずる必要があるときは当該措置を講ずること等を要するものであること。</p>

課題 1

製品品質照査の項目及び内容について、非常に多くの時間、及び人間的なコストもかかる。多くの製品品目数がある場合にどのように効率化したらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ グループ分けをする、一定の期間に照査が集中しないように照査対象期間をずらして年間計画を作成する、などの工夫をしている。製造部門、試験検査部門、品質保証部門で分担して対応している。
- ・ 環境やユーティリティなど製品に特化せず、施設で共通の評価項目について共通項目としてまとめ、それぞれの製品品質照査ではそれらの結果をリンクすることで作業量をできるだけ減らす。各製品についてもグループ化することにより作成しなければいけない文書数を減らす。

課題 2

少ないロット／バッチ数において、適切に統計学的に評価するためにはどのようにしたらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 少ないロット数の品目においては、統計解析可能なロット数とするため、前回の照査対象期間のロットを入れることで対象ロット数を増やし対応している。
- ・ ロット数がある程度揃うまでは各個々の値を基に評価し、数年間でロット数が増えた段階でまとめて統計学的評価を実施する。事前に何ロット揃った段階で評価を実施するのは最初の製品品質照査報告書において明言しておく必要がある。

第 11 条の 4 原料等の供給者の管理

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 11 条の 4 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p>	<p>18. 第 11 条の 4 原料等の供給者の管理) 関係 (1) 医薬品の製造業者等の製造所において品質保証に係る業務を担当する組織に行わせる原料等の供給者の管理に係る業務について規定するものであること。</p>
<p>一 原料等の品質の確保のために適切な規格を定めること。</p>	<p>① 第 11 条の 4 第 1 項第 1 号関係 原料等について、その品質の確保のために適切な規格を定めることを要するものであること。当該規格については、医薬品製品標準書の記載事項となるものであること。</p>
<p>二 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定すること。</p>	<p>② 第 11 条の 4 第 1 項第 2 号関係 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定することを要するものであること。</p>
<p>三 原料等の製造管理および品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的に確認すること。</p>	<p>③ 第 11 条の 4 第 1 項第 3 号関係 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われているかどうかについて定期的な確認を要するものであること。承認医薬品に係る製品の原料等について、その原料等の製造所が承認事項となっている場合には、その製造所が承認事項に従っている旨の確認を含むものであること。その原料等を使用する製品に係る製造販売業者との取決めに基づき、当該製造販売業者が GQP 省令第 10 条第 1 項第 1 号の規定により定期的に確認した結果を共有することは差し支えないものであること。</p>
<p>四 前 3 号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>④ 第 11 条の 4 第 1 項第 4 号関係 上記①から③までの業務に係る記録の作成及び保管を要するものであること。</p>
<p>2 製造業者等は、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料</p>	<p>(2) 原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理</p>

等の製造管理および品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者または法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者と当該供給者との間において締結されている場合においては、この限りでない。

及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決め（品質保証に係る業務を担当する組織が GMP 省令第 11 条の 4 第 1 項各号の業務を適切に行うため必要な事項を含む。）の締結を要するものであること。ただし、当該取決めが、当該原料等を使用する製品に係る製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者と当該供給者との間において締結されている場合は、この限りでないものであること。例えば、医薬品の有効成分として使用する原料について、その医薬品の製造販売業者と当該原料の供給者との間において GQP 省令第 7 条の規定により必要な取決めが締結されている場合は、当該原料を使用する製造業者等と当該原料の供給者との間での取決めの締結を要しないものであること。

①各原料等が製品品質に影響を及ぼすものかどうかについては、GMP 省令第 11 条第 1 項第 6 号と同様に、製造業者等において各原料等の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべきものであること。

②医薬品の有効成分として使用される原料の供給者の管理については、PIC/S の関連ガイダンス文書 PI 047

Annex“GUIDELINE ON THE PRINCIPLES OF GOOD DISTRIBUTION PRACTICE OF ACTIVE SUBSTANCES FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE”等が参考になるものであること。また、有効成分以外の原料の供給者の管理については、PIC/S の関連ガイダンス文書 PI 045 “GUIDELINES ON THE FORMALISED RISK ASSESSMENT FOR ASCERTAINING

	<p>THE APPROPRIATE GOODMANUFACTURING PRACTICE FOR EXCIPIENTS OFMEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE” 等が参考になるものであること。</p> <p>③製品品質に影響を及ぼす原料等について、その供給者を変更するときには、当該変更に関してGMP省令第14条の規定による適切な管理を要するほか、必要に応じて、変更後の供給者からの原料等を使用して同令第13条に規定するバリデーションを行うことが求められる。</p>
--	---

課題 1	
原料等の供給者の管理について、具体的にどのような手順で管理を行うべきか。	
具体的な各社対応事例及び意見等	
<ul style="list-style-type: none"> 定期的な監査を含め、供給者との品質取決めや納入仕様書など契約締結などが重要であり、ベンダー管理のリストをもって一元的に管理すべきである。 	

課題 2	
原料等の供給者について、どのように適格性を評価したうえで選定すればよいか。	
具体的な各社対応事例及び意見等	
<ul style="list-style-type: none"> 評価の要件は大きく分けて「供給者の適格性の評価」（安定的に供給可能であることを評価）及び「品質評価」（適切な品質であることを評価）の2点に絞られる。「供給者の適格性の評価」では、アンケートの実施、「品質評価」では、品質実績の評価、分析評価、ユーステストなどの行い、総合的に判断する。（参考資料：平成27年度 岐阜県医薬品等GXP研究会活動報告書） 	

課題 3	
<p>「定期的」な確認として、原材料の製品品質への影響を考慮し、供給業者をクラス分けし、クラス及び購入実績での異常苦情・安定供給などのリスクに応じて監査頻度を定めている。新型コロナウイルス感染症流行後、実地監査が困難となり、リモート監査へと切り替えが必要となった例があるが、リモート監査は実地監査と同一ではないため、このリモート監査における監査頻度や取扱いをどのようにすべきか。</p>	
具体的な各社対応事例及び意見等	
<ul style="list-style-type: none"> 基本的には実地監査が望ましいと考えられるが、コロナ禍という事情の中で実地 	

調査が困難な場合に、リモート監査・書面監査で対応している。

- ・ 頻度に関して「〇年（回）に1回は実施監査」という規定や頻度は変えずに緩和された際にできるだけ早期に実地監査ができる体制を整えておくのみの対応としている。

課題 4

製造販売業者による原料支給品に関して、製造業はどこまで原料を保証すべきか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 原料の責任は支給する製造販売業者によって保証されるべきと考える。製造業者は輸送中に問題が発生していないことを確認するために箱の破損などの外観検査を実施すればよい。ただし、製造販売業者とは適切な仕様のものとなるようにあらかじめ品質仕様については協議し、取決め書の締結等の検討を行う。

課題 5

製品品質に影響を及ぼすものについては取決めを締結しなければならないが、製造販売業者と製造業者が別法人である場合や海外メーカーの場合など、取決めを締結することが困難な場合がある。このような場合に、どのように取決めを締結したらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 海外メーカーや大手メーカーを相手に中小企業から取り決めの内容などを提案することは非常に難しい。また、海外メーカーでは変更は連絡してから実施するように伝えていても結局連絡なしに勝手に変更していることもある。これらの理由から管理することは非常に困難であるができるだけ努力をすべきである。
- ・ 海外メーカーと取決めを交わした時に、日本の代理店を通して3者契約となり完了までに2年程度の期間が掛かった事例がある。
- ・ 供給業者に記入してもらった「納入品調査書」において、CSR（企業の社会的責任）活動の聞き取りを追加した。環境活動や人権・労働に関する法令順守について聞き取りを追加した。元素不純物、ニトロソアミンの調査を追加した。主原料メーカー（国内・海外）との品質取決めを締結・改訂している。進捗状況をGMPマネジメント委員会にて報告している。

第 11 条の 5 外部委託業者の管理

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 11 条の 5 製造業者等は、試験検査その他の製造・品質関連業務の一部（他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められるものに限る。）を外部委託業者に委託する場合においては、当該外部委託業者と文書により必要な取決めを締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者または法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない（次項第 1 号において同じ。）。</p>	<p>19. 第 11 条の 5（外部委託業者の管理）関係 （1）製造・品質関連業務の一部を外部委託業者に委託する場合には、当該外部委託業者と文書により必要な取決めの締結を要するものであること。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者と当該外部委託業者との間において締結されている場合には、この限りでないものであること。例えば、GMP 省令第 11 条第 1 項第 4 号に規定する試験検査を外部委託業者（外部試験検査機関）に委託して行う場合であって、当該試験検査が行われる製品に係る製造販売業者と当該外部委託業者（外部試験検査機関）との間において GQP 省令第 7 条の規定により必要な取決めが締結されているときは、当該試験検査に係る製品の製造業者等と当該委託業者（外部試験検査機関）との間での取決めの締結を要しないものであること。 ①GMP 省令第 11 条第 1 項第 4 号に規定する試験検査を外部委託業者（外部試験検査機関）に委託して行う場合には、外部委託業者（外部試験検査機関）とあらかじめ、同項第 3 号の文書による作業の指示、同項第 4 号の記録の作成及び信頼性確保の方法（試験検査の結果の伝達等の相互の連絡方法を含む。）、試験検査を行うに当たって必要な技術的条件及び検体の運搬時における管理の方法、外部委託業者（外部試験検査機関）が委託された試験検査に係る業務（試験検査に関する設備及び器具の定期的な点検整備並び</p>

	<p>に計器の校正を含む。)を適正かつ円滑に行っているかどうかについて同条第2項第2号の定期的な確認の方法等、必要な事項について取り決めておくことが求められる。</p> <p>②外部委託業者に委託しうる製造・品質関連業務としては、GMP省令第11条第1項第4号に規定する試験検査のほか、例えば次に掲げる業務が考えられるが、これらの業務のみに限定されるものではなく、また、いずれも他の事業者に行わせることにつき支障がないと認められる範囲に限られるものであること。</p> <p>ア. GMP省令第9条第1項第1項に規定する構造設備（同令第23条及び第26条に規定する構造設備を含む。）の清掃及び保守イ. GMP省令第11条第1項第2号に規定する検体及び試験検査用標準品の保管</p> <p>ウ. GMP省令第11条第1項第5号に規定する最終製品の参考品並びに同項第6号に規定する原料等の参考品の保管及び試験検査</p> <p>エ. GMP省令第11条第1項第7号に規定する設備及び器具の点検整備並びに計器の校正</p> <p>オ. GMP省令第11条の2第1項第3号に規定する安定性モニタリングに係る検体の保管及び試験検査</p> <p>カ. GMP省令第18条第1項第1号に規定する自己点検</p> <p>キ. GMP省令第20条第1項第3号に規定する文書及び記録の保管</p> <p>ク. GMP省令第21条第1項に規定する原薬たる医薬品の参考品の保管及び試験検査</p> <p>ケ. GMP省令第21条の2第1項第3号に規定する安定性モニタリングに係る検</p>
--	---

	<p>体の保管及び試験検査</p> <p>コ. GMP 省令第 22 条第 1 号に規定する文書及び記録の保管</p> <p>サ. GMP 省令第 27 条第 1 項第 7 号及び第 28 条第 2 項第 3 号に規定する使用動物の飼育</p> <p>シ. GMP 省令第 27 条第 1 項第 8 号及び第 28 条第 2 項第 4 号に規定する汚染物及び動物死体の処置</p> <p>ス. GMP 省令第 27 条第 1 項第 12 号に規定する生物由来原料に関する記録の保管</p> <p>セ. GMP 省令第 28 条第 1 項に規定する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品の最終製品の参考品又は生物由来原料の保管及び試験検査</p> <p>ソ. GMP 省令第 30 条に規定する文書及び記録の保管</p> <p>タ. GMP 省令第 11 条第 1 項第 4 号に規定する試験検査並びに上記ウ.、オ.、ク.、ケ. 及びセの試験検査のうち委託されたものについて、当該外部試験検査機関における試験検査の方法が期待される結果を与えることを検証するバリデーションに係る GMP 省令第 13 条第 1 項各号の業務</p> <p>なお、上記ウ.、オ.、ク.、ケ. 及びセの試験検査に係る外部試験検査機関について、必ずしも当該試験検査に係る医薬品の承認事項になっていることは前提としないが、GMP 省令第 11 条の 5 の規定による適切な管理を要するものであること。</p>
<p>2 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、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p>	<p>(2) 医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる外部委託業者の管理に係る業務について規定するものであること。あらかじめ指定した者については、当該委託に係る製造・品質関連業務を熟</p>

	<p>知している職員を当該外部委託業者の管理の責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第 6 条第 4 項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。</p>
<p>一 外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力について確認すること。</p>	<p>①第 11 条の 5 第 2 項第 1 号関係 外部委託業者との取決めの締結に際して、当該外部委託業者の適性及び能力の確認を要するものであること。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は外国製造医薬品等特例承認取得者と当該外部委託業者との間において締結されている場合には、この限りでないものであること。</p>
<p>二 外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適正かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて改善を求めること。</p>	<p>②第 11 条の 5 第 2 項第 2 号関係 外部委託業者が当該委託に係る製造・品質関連業務を適切かつ円滑に行っているかどうかについて定期的に確認するとともに、必要に応じて当該外部委託業者への改善請求を行うものであること。当該委託に係る製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者との取決めに基づき、当該製造販売業者が GQP 省令第 10 条第 1 項第 1 号の規定により定期的に確認した結果及び同条第 2 項第 1 号の規定により指示した結果を共有することは差し支えないものであること。</p>
<p>三 前 2 号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>③ 第 11 条の 5 第 2 項第 3 号関係 上記①及び②の業務に係る記録の作成及び保管を要するものであること。</p>

課題 1
書面監査やリモート監査について、具体的にどのように監査したらよいか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> 外部業者を分類分けして、分類ごとにそれぞれの監査頻度を設定し、監査等を実施する。書面監査については、疑問点がある場合、メールベースで質問や必要書類の提出を求めている。リモートについては、今年経験したが、出来る限りリアルタイムの映像をカメラ（ビデオ）にて撮影しながら監査を実施した。撮影等困難である場合は、事前に撮影したものを提示して対応した。 現在は書面調査後、リモートでの委託業者評価を行っている。ただし、リモートでの評価は実施評価に代わるものではないため、本来であれば実施での監査を行う手順となっている。また業務によるが評価は定期的に行うこととしている。
課題 2
外部委託業者の範囲について、どのレベル（清掃業者、校正業者等）まで管理したらよいか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> GMP 業務に携わる全ての外部委託先を管理している（例えば、GMP 作業室以外を清掃する清掃業者等の場合は、管理不要と判断している）。 清掃業者、クリーニング業者及び校正業者についても取決めを行う必要があると思われるが、リスクに応じて内容を軽減することは可能と思われる。 承認書記載に記載されている原料製造会社の外部試験検査機関も対象であると聞いたことがあるため、この業者については取決め書において、当該原料製造会社に管理を委託することで対応を検討している。 「外部委託業者管理手順書」で、検査・分析、機器校正、清掃・消毒、作業服のクリーニング、防虫対策、機械設備保守点検に関する業者を対象としている。
その他参考情報
<p>平成 30 年度マスターファイル講習会『GMP 省令改正案のポイント』より一斉点検で見つかった承認書との相違に、外部試験検査機関における試験方法の変更が多く含まれていた。</p> <ul style="list-style-type: none"> 製造業者は、外部試験検査機関における変更管理も把握する必要がある。 その他に、製品品質に影響のある業務を委託する業者の管理も必要である。 <p>「ICH Q10 ガイドライン」に示される、「外部委託作業（2.7）」を基に条文を新設。原料等の供給者は、原料等の供給者管理（案第 17 条）で規定。本条項の対象外と整理。</p>

第 14 条 変更の管理

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 14 条 製造業者等は、原料、資材若しくは製品の規格または製造手順等について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>22. 第 14 条（変更の管理）関係 （1）医薬品の製造業者等の製造所において原料、資材若しくは製品（中間製品を含む。）の規格又は製造所の構造設備、手順、工程等について変更（原料等の供給者又は外部委託業者を変更する場合を含む。以下同じ。）を行おうとする場合にあらかじめ指定した者に行わせる業務について規定するものであること。あらかじめ指定した者については、変更を行おうとする原料、資材若しくは製品（中間製品を含む。）の規格又は製造所の構造設備、手順、工程等に関して熟知している職員を当該変更の管理の責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第 6 条第 4 項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。</p>
<p>一 当該変更による製品品質および承認事項への影響を評価すること。</p>	<p>第 14 条第 1 項第 1 号関係 当該変更による製品品質及び承認事項への影響の評価を要するものであること。承認事項が変更されることに伴う変更の場合には、変更後の承認事項に従っているかどうか（GMP 省令第 3 条の 2 参照。）についての評価を要するものであること。</p>
<p>二 前号の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合またはそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者および法第 19 条の 2 第 1 項の承認を受けた者に対して連絡し、確認を受けること。</p>	<p>②第 14 条第 1 項第 2 号関係 上記①の評価の結果から、当該変更が製品品質若しくは承認事項に影響を及ぼす場合又はそのおそれがある場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び外国製造医薬品等特例承認取得者への事前の連絡及び確認を要するものであること。なお、当該製造販売業者への事前の連絡及び確認については、GQP 省</p>

	令第7条第5号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。
三 前2号の評価および確認の結果に基づき、当該変更を行うことについて品質保証に係る業務を担当する組織の承認を受けること。	③第14条第1項第3号関係 上記①及び②の評価及び確認の結果に基づき、当該変更を行うことについて品質保証に係る業務を担当する組織における承認を要するものであること。品質保証に係る業務を担当する組織の職員から、当該変更の承認の責任者をあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP省令第6条第4項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。
四 前号の承認を受けて変更を行うに際して、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とること。	④第14条第1項第4号関係 上記③の承認を受けて変更を行うに際して、当該変更が反映されるべき全ての関連文書（医薬品製品標準書及びGMP省令第8条第1項の手順書のほか、製造指図書、試験検査指示書等を含む。）が確実に改訂され、関連する職員への教育訓練等を通じて当該変更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。なお、当該文書の改訂についても、GMP省令第20条第1項の規定による適切な管理を要するものであること。
五 前各号の業務の実施状況を、品質保証に係る業務を担当する組織および製造管理者に対して文書により報告すること。	⑤第14条第1項第5号関係 上記①から④までの業務の実施状況について、品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者への文書による報告を要するものであること。当該文書による報告を踏まえ、品質保証に係る業務を担当する組織においてGMP省令第5条第1項第3号の業務、製造管理者により同令第5条第1項第1号の業務が行われるものであること。
六 前各号の業務に係る記録を作成し、こ	⑥第14条第1項第6号関係

<p>れを保管すること。</p>	<p>上記①から⑤までの業務に係る記録の作成及び保管を要するものであること。</p>
<p>2 前項の変更を行った製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p>	<p>(2)医薬品の製造業者等の製造所において品質保証に係る業務を担当する組織に行わせる上記(1)の変更(原料、資材若しくは製品(中間製品を含む。))の規格又は製造所の構造設備、手順、工程等についての変更)を行った後の業務について規定するものであること。</p>
<p>一 製品品質への影響を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価を行うこと。</p>	<p>第14条第2項第1号関係 製品品質への影響(製品品質に好ましくない又は意図しない影響が生じていないかどうか等)を再確認し、当該変更の目的(GMP省令第3条の3第2号の品質目標を含む。)が達成されていることを確認するための評価を要するものであること。 ア. 製造業者等において当該変更の品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価に要する製品のロット数、製造期間等をあらかじめ定めた上で、当該評価を行うことが可能となり次第、遅滞なく製品品質への影響を再確認することが求められる。 イ. 製造手順等について製品品質に大きな影響を及ぼす変更が行われた場合には、GMP省令第13条に規定するバリデーションの結果(同条第1項第2号の規定による品質保証に係る業務を担当する組織への報告書)の評価を含むものであること。</p>
<p>二 製品品質または承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合においては、当該製品に係る製造販売業者および法第19条の2第1項の承認を受けた者に対して連絡すること。</p>	<p>②第14条第2項第2号関係 製品品質又は承認事項に影響を及ぼす変更を行った場合には、当該変更に関連する製品に係る製造販売業者及び外国製造医薬品等特例承認取得者への連絡を要するものであること。なお、当該連絡につ</p>

	いて、上記(1)②の確認を受けていることをもって代替しうるものではないこと。なお、当該製造販売業者への連絡については、GQP 省令第 7 条第 2 号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。
三 前 2 号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。	③第 14 条第 2 項第 3 号関係 上記①及び②の業務に係る記録の作成及び保管を要するものであること。

課題 1	
変更の管理について、具体的にどのようなことを行ったらよいか。	
具体的な各社対応事例及び意見等	
<ul style="list-style-type: none"> ・ 変更管理について、変更管理手順書で手順や様式を定めている。具体的には次のとおり。 <ul style="list-style-type: none"> ① 現状、品質に影響を及ぼす変更について変更管理を行う手順となっており、あらかじめ変更による品質の評価を行う手順を追加するよう手順書の改訂が必要。 ② 変更による製品品質及び承認事項への影響を評価する様式になっており、また、変更検討段階で品質に影響を与える可能性がある場合又は承認事項に影響を及ぼす場合には製造販売業者に連絡することを定めている。 ③ 変更を行うことについての承認は現状 QC となっているため、QA に変更する予定。 ④ 変更に伴う文書の改訂及び教育訓練等について規定している。また、様式で製造管理者及び品質保証責任者に報告し保管することとしている。 ⑤ 品質保証に係る業務を担当する組織については、組織追加に伴い GMP 総則内の業務規定に追記中。 ⑥ 製品品質への影響を再確認し、当該変更の目的が達成されていることを確認するための評価について規定し、変更後実生産規模で 3 ロット以上評価することとしている。 ⑦ 変更実施時には製造販売業者に連絡することと規定している。 ⑧ 上記の業務は実施しているが、記録の作成ができていないものについては準備中である。 ・ 「変更管理規定」において、事前確認事項が定められている。 例；製販への事前連絡の必要性検討、MF 一変・軽微変更などの申請・届け出の 	

必要性の検討など。

変更管理責任者として、責任者（正）、（副）、（代行）を定めている。

- ・ 変更管理責任者は QA 担当者が行っている。責務は変更管理規程に従い、品質への影響を評価し、承認することとしている。
- ・ 変更管理に関する規程では、変更を実施する場合は、変更内容と理由を提出し、承認の後変更を行う。変更後にはその状況を確認し、品質に影響を及ぼす変更の場合は一定期間後変更の有効性（評価）を確認する。必要に応じて変更実施について依頼者等に通知している。
- ・ 主に GMP 係（品質保証担当組織）が変更管理を行っており、その上司の品質管理課長が変更管理責任者となっている。変更管理票（＝計画）、作業完了申請書（＝完了報告）に運用開始申請書（工程の変更など複数の変更管理が必要な時のみ、全体の完了報告）の 3 つで行っている。
- ・ 製造販売業者への連絡が必要な場合は、取決め書に従って動いている。（責任者は社内で完結する変更管理責任者と区別するため、連絡責任者となっている。）

第 15 条 逸脱の管理

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>第 15 条 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、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p>	<p>15 条(逸脱の管理)関係 (1)医薬品の製造業者等の製造所において構造設備、手順、工程等からの逸脱が生じた場合にあらかじめ指定した者に行わせる業務について規定するものであること。なお、OOS が生じた場合における業務については、GMP 省令第 11 条第 1 項第 8 号の規定によるものであること。あらかじめ指定した者については、逸脱が生じた場合における業務を熟知している職員を責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、同令第 6 条第 4 項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。</p>
<p>一 逸脱の内容を記録するとともに、逸脱したことによる影響を調査し、その結果について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。</p>	<p>第 15 条第 1 項第 1 号関係 医薬品製品標準書及び GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書に定められている事項に限らず、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期待される状態が保たれていない場合には逸脱として、その内容を記録するとともに、当該逸脱による影響を調査し、その結果について、品質保証に係る業務を担当する組織への文書による報告及び確認を要するものであること。</p>
<p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、前号に定めるもののほか、次に掲げる業務を行うとともに、その内容について品質保証に係る業務を担当する組織に対して文書により報告し、確認を受けること。 イ 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者に対して速やかに連絡すること。 ロ 当該逸脱の原因を究明すること。</p>	<p>第 15 条第 1 項第 2 号関係 重大な逸脱が生じた場合において追加的に必要となる業務について規定するものであること。重大な逸脱であるかどうかについては、製造業者等において当該逸脱による品質リスクを特定し、評価した結果に基づいて判断されるべきものであるが、例えば、当該逸脱により製品品質に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合、承認事項に従っていない又はそのお</p>

<p>ハ 所要の是正措置および予防措置をとること。</p>	<p>それがある場合等は、重大な逸脱と考えるものであること。</p> <p>ア. 当該逸脱に関連する製品に係る製造販売業者への速やかな連絡を要するものであること。なお、当該製造販売業者への連絡については、GQP 省令第 7 条第 6 号の規定により当該製造販売業者が製造業者又は外国製造業者と取り決めた事項に照らして適切なものであることが求められる。</p> <p>イ. 当該逸脱の原因を究明するとともに、その結果を踏まえて、所要の是正措置及び予防措置をとらなければならないものであること。</p> <p>ウ. 上記ア. 及びイ. の内容について、品質保証に係る業務を担当する組織への文書による報告及び確認を要するものであること。当該文書による報告を踏まえ、品質保証に係る業務を担当する組織において GMP 省令第 5 条第 1 項第 3 号の業務が行われるものであること。</p> <p>エ. 上記イ. の是正措置及び予防措置をとった上でなおも同様の逸脱が再発する場合には、逸脱を生じた製造手順等の妥当性を再検証することを目的として、GMP 省令第 11 条の 3 第 1 項第 1 号の規定による製品品質の照査を行うことが考慮されるものであること。</p> <p>なお、重大な逸脱と判断しなかった場合にあっては、当該逸脱に起因して最終製品又は原薬たる医薬品の有効期間又はリテスト日までの期間中に OOS を生じる可能性が否定できないときは、該当する製品ロットについて、当該逸脱による影響の程度を評価することを目的として、GMP 省令第 11 条の 2 又は第 21 条の 2 の規定による安定性モニタリングを行うこと等が望ましいものであること。</p>
-------------------------------	--

<p>三 前 2 号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>第 15 条第 1 項第 3 号関係 上記①及び②の業務に係る記録の作成及び保管を要するものであること。是正措置及び予防措置の記録については、当該措置の進捗スケジュールに沿って漸次に作成し、その時点での是正措置及び予防措置の内容について遅滞なく品質保証に係る業務を担当する組織への文書による報告及び確認が求められる。</p>
<p>2 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、前項第 1 号および第 2 号により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、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>(2) 品質保証に係る業務を担当する組織において、上記 (1) ①及び②ウ. の確認に関する記録の作成及び保管並びに製造管理者への文書による適切な報告を要するものであること。なお、これら記録の作成及び保管並びに報告は、重大な逸脱が生じた場合に限らないものであること。</p> <p>① 品質保証に係る業務を担当する組織からの当該報告書を踏まえ、製造管理者により GMP 省令第 5 条第 1 項第 1 号、第 2 号及び第 4 号の業務が行われるものであること。</p> <p>② 当該報告書を作成し、承認を行う業務については、品質保証に係る業務を担当する組織の職員のうち、逸脱の管理に関して熟知している職員を作成及び承認の責任者に選任し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第 6 条第 4 項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。</p>

課題 1

軽微な逸脱に関してはこれまで製造記録書等への記載のみとすることもあったが、従来の「重大な逸脱」に準ずる評価、報告がすべての逸脱に求められるようになった。軽微な逸脱に関する手順の見直しをどうすればよいか。また、すべての逸脱についてその影響を調査し、品質保証部門に報告し、品質保証部門はこれを確認したうえで製造管理者へ文書により報告することとなったが、どう対応したらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ すべての逸脱に対して報告は必要であるが、報告手順はリスクベースで考え、その影響に応じた対応を設定する。
- ・ 品質保証部門への報告及び確認、製造管理者への報告について文書による報告手順を定める。
- ・ 報告先を「品質部門」としている場合は、第4条（品質保証に係る業務を担当する組織）に従って品質保証部門を設置したうえで、区別して明記する。

課題 2

重大な逸脱の判断は品質リスクを特定し、評価することによって行う。製品品質に影響を及ぼす又はそのおそれがある場合に加え、承認事項に従っていない又はそのおそれがある場合も重大な逸脱とすることとなった。また、GQP 省令に基づく取り決めに従って製造販売業者に速やかに連絡することが規定された。どのような点に注意したらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 逸脱の影響評価は品質への影響のみでなく、構造設備や品質システムへの影響等も評価すること。また、これらの影響範囲（ロット）を明確にし、リスクに応じてランク付けし、適切かつ迅速な措置を図る必要がある。
- ・ 承認事項からの逸脱については、その判断を行う手順及び記録を定める。
- ・ 製販業者への連絡は GQP 取決めに従うことが原則であるが、基本的な対処手順を自社で定めて遅延や遺漏のないようにする。また、ランクに応じて連絡期限を決めておくことよい。

課題 3

重大な逸脱については、原因を究明し、その結果を踏まえて所定の是正・予防措置を実施し、その進捗を管理すること。また、その効果は製品品質照査において再検証できるようにすることとされた。どのように対応したらよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ 原因究明においては、原因調査の指示、担当責任者、調査期限、報告手順を明確にする。期限を超過した際の対応手順、出荷までに原因が判明しない場合の措置

手順があるとよい。

- ・ 是正・予防措置（CAPA）については、担当責任者、措置期限、進捗管理の手順を定め、更に製品品質照査においてその措置の妥当性を再検証することができるようにする。手順は逸脱管理手順書又は CAPA 手順書等に規定するが、逸脱と CAPA との関係について明確に記述しておく。

課題 4

OOS の扱いについては第 11 条（品質管理）の規定に従って処理すること。当該逸脱により将来、OOS の発生が懸念される場合は第 11 条（品質管理）の 2 に規定される安定性モニタリングにより影響を評価することが要求された。第 11 条とどのように関連付ければよいか。

具体的な各社対応事例及び意見等

- ・ OOS から逸脱への進展、情報や措置の流れを手順書にて明確にしておく。
- ・ 安定性モニタリングは逸脱の品質への影響評価、是正措置の有効性判断等に有用である。重大な逸脱に限らず、安定性試験による評価が必要か否かについて検討することを手順化する。
- ・ 安定性モニタリング手順書に逸脱措置として実施する場合の扱いを明記しておく。試験条件、試験項目、試験期間等については目的に応じて設定する。

第 19 条 第 4 号 教育訓練（実効性の定期的評価）

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>四 教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善を図るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>（4）第 19 条第 4 号関係</p> <p>① 教育訓練の実効性を定期的に評価し、必要に応じて改善（例えば、教育訓練プログラムの改訂、拡充等）を図るとともに、その記録の作成及び保管を要するものであること。</p> <p>② 教育訓練の実効性に関して、その教育訓練を受けた職員、組織、部門等ごとに業務の種類、内容等に応じて、必要な知識並びに技能及び技術の習熟度を踏まえ、その業務を適切に遂行できるかどうか、教育訓練の頻度及び内容が適切であるかどうか等を定期的に評価する仕組みが求められる。</p>

課題 1
<p>実効性の定期的評価とは、実際にどういったことを行えばよいか。</p>
<p>具体的な各社対応事例及び意見等</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・ 製造管理者へ提出する記録にスキルマトリックスを追加し、スキルマトリックスに業務の習熟度、業務遂行能力についての評価欄を設けて定期的に確認することとした。

課題 2
<p>具体的にどのような評価基準を設けたらよいか。</p>
<p>具体的な各社対応事例及び意見等</p>
<ul style="list-style-type: none"> ・ A～D の 4 段階でスキルレベル評価者（工程責任者）による評価を行う。 <ul style="list-style-type: none"> A：作業知識の習得の実施、人への指導 B：作業知識の習得と一人での実施 C：作業知識の習得、指導を受けながらの作業 D：再教育の必要あり

課題 3
経営陣にも教育を実施する必要はあるか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 必須であると理解している。弊社では、会長、社長、常務に対しても、年に数回 GMP コンサルタントによる GMP に関わる教育が正式に適用開始となった（品質マニュアルで規定）。
その他参考情報
<p>原薬 GMP ガイドライン 3.12 に次の記載があり、詳細は Q&A で説明されていることから、本改正はこれに整合させたものである。</p> <p>3.12 適任者による教育訓練を定期的実施すること。なお、それぞれ従業員の教育訓練は、少なくとも、当該従業員が行う作業及び職務に係る GMP の訓練を含むこと。また、教育訓練の記録を保管し、定期的評価すること。</p> <p>Q 3.1 [ICH Q7, 3.12]に記載された「教育訓練は定期的評価すること」の意図は何か。</p> <p>A 3.1 [ICH Q7, 3.12]の「教育訓練は定期的評価すること」の記述は、従業員が担当の業務や職責に対して、それを熟知し、遂行する能力があるかどうかや、教育訓練の頻度を上げるか、追加するか、又は新規の教育訓練が必要とされるかどうか、繰り返し行われている教育訓練が最新のものに更新されているかどうかを、評価するシステムを述べている。</p>

第 20 条 第 2 項 文書及び記録の管理（記録の完全性）

改正 GMP 省令	薬生監麻発 0428 第 2 号 逐条解説
<p>2 製造業者等は、手順書等およびこの章に規定する記録について、あらかじめ指定した者に、第 8 条第 2 項に規定する文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない</p>	<p>(2) 医薬品の製造業者等があらかじめ指定した者に行わせる医薬品製品標準書及び GMP 省令第 8 条第 1 項の手順書並びに同令第 2 章に規定する記録の信頼性（いわゆるデータ・インテグリティ）の確保に係る業務について規定するものであること。あらかじめ指定した者については、当該文書及び記録の種類、内容等に応じて、その信頼性の確保に関して熟知している職員を責任者としてあらかじめ指定し、その職責及び権限を含め、GMP 省令第 6 条第 4 項の規定による文書に適切に定めておくことが求められる。いわゆる裏マニュアル、二重記録等の不正な文書及び記録はもとより以ての外であるが、医薬品の製造関連の文書及び記録の信頼性の確保については、PIC/S の関連ガイダンス文書 PI 041 “GOOD PRACTICE FOR DATA MANAGEMENT AND INTEGRITY IN REGULATED GMP/GDP ENVIRONMENTS”等が参考になるものであること。</p>
<p>一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。</p>	<p>第 20 条第 2 項第 1 号関係 当該文書及び記録について、その作成及び保管における欠落がないよう、作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続的な管理を要するものであること。例えば、作成段階において欠落がないよう必要なチェックを行うほか、作成後において消失、読取り不能等が生じないよう適切なバックアップを行う等が考えられるものであること。</p>
<p>二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理するこ</p>	<p>② 第 20 条第 2 項第 2 号関係 当該文書及び記録について、正確な内容</p>

と。	<p>であるよう、作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続的な管理を要するものであること。例えば、作成段階において正確な内容となるよう必要なチェックを行うほか、作成後において、内容に不正確な点が判明した場合に必要な訂正を行う、不正な改変等が生じないよう適切な保全措置をとる等が考えられるものであること。</p>
三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。	<p>③ 第 20 条第 2 項第 3 号関係 当該文書及び記録について、関連する他の文書及び記録との不整合がない（整合性及び一貫性が保たれる）よう、作成時から保管期間が満了するまでの期間にわたって継続的な管理を要するものであること。例えば、他の文書及び記録との整合性及び一貫性について照合を行う、混同、転記ミス、データのコピーエラーその他作業上の過誤を防止する措置をとる等が考えられるものであること。</p>
四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。	<p>④ 第 20 条第 2 項第 4 号関係 当該文書又は記録について、欠落があった場合又は内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合には、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとらなければならないものであること。</p>
五 その他手順書等および記録の信頼性を確保するために必要な業務	<p>⑤ 第 20 条第 2 項第 5 号関係 その他当該文書及び記録の信頼性の確保に必要な業務としては、当該文書及び記録について、作成及び保管に関連する業務に従事する職員への必要な教育訓練の実施、作成及び保管に使用する設備、物品等の点検整備等が考えられるものであること。</p>
六 前各号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。	<p>⑥ 第 20 条第 2 項第 6 号関係 上記①から⑤までの業務に係る記録の作成及び保管を要するものであること。</p>

課題 1
オーディットトレイルの対応ができていないもの（あるいは対応されていないもの）について、どのように対応したらよいか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在の段階で、紙での運用があるのであれば引き続き、紙（ログブック）での記録をするしかないと思われる。機器更新の機会があれば、DI 対応が可能な機器を選定すべきである。 ・ 監査証跡レビューが必要な製造設備や試験室の電子記録で、監査証跡の機能が十分にサポートされていない場合には、十分な機能を有する設備や機器に更新する。設備や機器の更新が種々の事情により直ちに行えない場合は、更新するまでの暫定的な方法として、データ取得や変更を実証する紙ベースの監査証跡との組み合わせによりデータ・インテグリティを担保する〔手書きの操作ログ（時間単位の記録、実施者、実施項目等を記録、レビュー者のサイン欄）、リアルタイムレビュー〕。

課題 2
多種多様な文書記録の確認方法を個別に規定することが困難な場合、どのように対応するとよいか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 自社では、手順書兼記録書で運用することになっている。 例）試験記録類の文書記録の確認の場合、担当者と確認者のダブルチェックを行う。その後、総合的に品質管理責任者・品質保証責任者の確認をしている。 ・ 複数人でのチェックを前提とした記録様式とし、多角的に確認する運用としている。 ・ 確認の実施方法であれば、例えば、作成者確認⇒ダブルチェック⇒試験責任者確認⇒部門長の流れを規定すればよいのではと考えられる。

課題 3
QC 試験で発生する電子データについて、データ・インテグリティの確保は具体的にどのように対応したらよいか。
具体的な各社対応事例及び意見等
<ul style="list-style-type: none"> ・ 電子データは全て記録するようにして、記録へのアクセスに権限を設け、各自ができることを規定する。その上で記録、校正、修飾、削除のすべての履歴が残るようにし、記録、履歴全てを定期的にバックアップできるようにするべきであると考えられる。
その他参考情報
平成 30 年度マスターファイル講習会『GMP 省令改正案のポイント』より

省令案のコンセプト

- ・ 文書及び記録の完全性（Data Integrity）の確保は、GMP 活動の基本。
- ・ 文書及び記録の完全性確保のための仕組み作り。

⇒Data Integrity のための要素を手順書に落とし込む。

Data Integrity の要件：ALCOA +

Attributable (帰属)、Legible (判読可能)、Contemporaneous (同時)、Original (オリジナル)、Accurate (正確)、Complete (完全)、Consistent (整合)、Enduring (耐久)、Available (入手可能)

令和3年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴

昨年度は、新型コロナウイルス感染症拡大を踏まえ、GXP 研究会が中止されました。今年度は、Web 会議及び各社における個別の研究活動により本研究会を実施することができ、一定の成果を得ることができました。

令和3年07月13日 (Web)	GXP 研究会 (研究課題・研究方法の検討)
令和3年07月～12月	各社で割り振られた課題を実施
令和3年11月29日 (Web)	班長会議 (中間報告会)
令和4年01月26日 (Web)	班長会議 (報告書の中間検討)
令和4年02月08日 (Web)	班長会議 (報告書の中間検討)
令和4年03月14日 (Web)	班長会議 (報告書の最終検討)

あ と が き

医薬品の品質、有効性及び安全性、更に安定供給は、製薬企業に課せられた使命です。各企業においては、法令遵守体制を整備し、不良医薬品の出荷、承認書と製造・品質管理との齟齬、データ不備・改ざんなどのデータ完全性等について、問題を起こさないように取り組まれていると思います。また、これら使命を果たすためには、製品品質を造り込む製造現場の職員のみならず、医薬品の生産に係わるすべての人が GMP を理解し、これを日々の作業で実現することが極めて大切であります。

今年度の研究会では、改正 GMP 省令について各企業の課題解決の参考となる情報収集を行い、活動報告書にまとめました。

本報告書における表現の不一致等については、何卒ご容赦いただくようお願いいたします。本活動報告書は、各企業様の GMP 管理等において活用していただければ幸いです。

岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領

(設 置)

第1 県内の医薬品等製造販売業者における製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者における製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、岐阜県医薬品等 GXP 研究会（以下「GXP 研究会」という。）を設置する。

(業 務)

第2 GXP 研究会は、次に掲げる事項について協議、研究する。

- (1) 医薬品等製造販売業者に対する GVP、GQP に関する技術的支援方法
- (2) 医薬品等製造業者に対する GMP に関する技術的支援方法
- (3) その他 GVP、GQP 及び GMP に関する事項

(委 員)

第3 GXP 研究会は、別表に掲げる事業者をもって構成する。

(会 長)

第4 GXP 研究会には会長を置き、岐阜県製薬協会会長をもってあてる。

- 2 会長は、GXP 研究会の会議の議長となる。
- 3 会長は、必要に応じて GXP 研究会に会員事業者以外の者の出席を求め、意見を聞くことができる。

(招 集)

第5 GXP 研究会の招集は、必要に応じ、会長が行う。

(部 会)

第6 GXP 研究会の専門的事項を調査研究させるため、専門部会を置くことができる。

(庶 務)

第7 GXP 研究会の庶務は、岐阜県健康福祉部薬務水道課において処理する。

(その他)

第8 この要領に定めるもののほか、GXP 研究会の運営に関し必要な事項は、会長が GXP 研究会に諮って定める。

附 則

この要領は、平成 18 年 8 月 2 日から施行する。

この要領は、平成 24 年 6 月 18 日から施行する。

この要領は、平成 27 年 6 月 24 日から施行する。

この要領は、平成 30 年 6 月 22 日から施行する。

この要領は、令和元年 6 月 24 日から施行する。

この要領は、令和 3 年 7 月 13 日から施行する。

<令和3年度 GXP 研究会 専門部会参加者名簿>

<A 班>

	猪熊 聡夫	(アスゲン製薬株式会社)
	加藤 久幸	(小林薬品工業株式会社)
	柴田 省三	(エア・ウォーター・ゾル株式会社)
	柴田 幸範	(日興製薬株式会社)
	鈴木 一雄	(丸石製薬株式会社)
	田口 恵子	(エア・ウォーター・ゾル株式会社)
	中西 洋嗣	(住友化学株式会社)
	成田 健太	(エア・ウォーター・ゾル株式会社)
班長	樋口 琢磨	(株式会社日生化学工業所)
	堀 禎佑子	(エーザイ株式会社)
	吉島 舞人	(日医工岐阜工場株式会社)

<B 班>

	伊藤 和浩	(協和薬品工業株式会社)
	大田 美咲	(アルプス薬品工業株式会社)
	大竹 辰徳	(株式会社 UNIGEN)
部会長	高橋 薫	(アピ株式会社)
	今村 克哉	(ツキオカフィルム製薬株式会社)
	丹羽 香里	(一般財団法人岐阜県公衆衛生検査センター)
	福島 健	(Meiji Seika ファルマ株式会社)
	藤村 真一	(株式会社 UNIGEN)
班長	樫山 智	(株式会社メニコンネクト)
	森安 信男	(株式会社秋田屋本店)

<オブザーバー>

	岩木 孝晴	(岐阜県保健環境研究所)
	清水 英徳	(岐阜県保健環境研究所)

<事務局>

	篠田 範夫	(岐阜県健康福祉部薬務水道課)
	青木 明日香	(岐阜県健康福祉部薬務水道課)
	上野 真一	(岐阜県健康福祉部薬務水道課)

令和 3 年度 GXP 研究会活動報告書

令和 4 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

事務局：岐阜県健康福祉部薬務水道課

岐阜県岐阜市藪田南 2-1-1

電話 058-272-1111（内線 2585）