

第3回 京都府G x Pセミナー

医薬品及び医薬部外品の
製造管理及び品質管理を行う上で
求められる法令について

～GMP省令の基礎知識～

京都府健康福祉部薬務課 永田

1. 薬機法とGMP省令

- ① GMP省令の目的
- ② GMP適合性調査
- ③ GMP省令の適用範囲
- ④ GMP省令の構成と用語の定義
- ⑤ 逐条解説とGMP事例集

2. GMP省令の解説

- ① 第2章 第1節 通則の各項目の解説

1. 薬機法とGMP省令

① GMP省令の目的

② GMP適合性調査

③ GMP省令の適用範囲

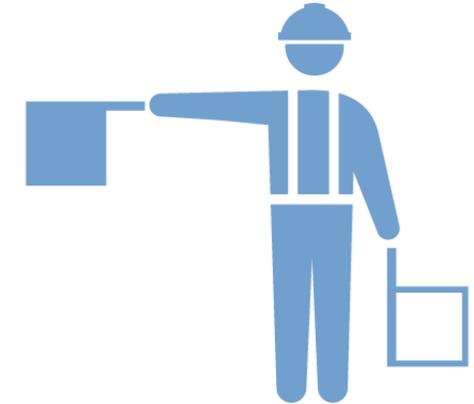
④ GMP省令の構成と用語の定義

⑤ 逐条解説とGMP事例集

2. GMP省令の解説

① 第2章 第1節 通則の各項目の解説

GMPの3原則



1. 人による間違いを最小限にする。

- 作業手順を文書化して、そのとおり実施する。
- 職員に教育訓練を実施して、作業方法などを理解させる。
- 作業した内容を記録にとる。

2. 医薬品が汚染されたり、品質が低下することを防止する。

- 交差汚染、微生物の増加等を防止するため、作業室、構造設備の洗浄、清掃の手順を定め、実施する。
- 各作業室が専用化されて、汚染された空気や水による医薬品への汚染を防止するための構造設備である。

3. より高度な品質を保証するシステムを設計する。

- 品質部門と製造部門を分離させ、各部門に能力のある責任者を設置し、責任体制を明確にする。
- 重要な工程（製造工程、試験方法等）をバリデートする。
- 製造設備や試験検査設備を、適切に備え、配置する。 など

薬機法の中のGMP



薬機法の目的

<注意>

本資料に記載する法令は、見やすいよう一部省略記載しています。正しい全文は法令をご確認ください。

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）

（目的）

第一条 この法律は、医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品（以下「医薬品等」という。）の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止のために必要な規制を行うとともに、指定薬物の規制に関する措置を講ずるほか、医療上特にその必要性が高い医薬品、医療機器及び再生医療等製品の研究開発の促進のために必要な措置を講ずることにより、保健衛生の向上を図ることを目的とする。

GMP省令で定めるもの

医薬品等を製造販売するためには、品目ごとに承認を受けなければならない。（例外あり）

・ 薬機法

第十四条第二項 次の各号のいずれかに該当するときは、前項の承認は、与えない。

第四号 申請に係る医薬品、医薬部外品又は化粧品が政令で定めるものであるときは、その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準に適合していると認められないとき。



・ 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）

第一条 この省令は、薬機法第十四条第二項第四号に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。

GMP省令への適合は、品目の承認を取得する際の要件
→GMP省令に適合していないと品目の承認が与えられない

1. 薬機法とGMP省令

① GMP省令の目的

② GMP適合性調査

③ GMP省令の適用範囲

④ GMP省令の構成と用語の定義

⑤ 逐条解説とGMP事例集

2. GMP省令の解説

① 第2章 第1節 通則の各項目の解説

G M P 適合性調査を実施するタイミング

- 法第十四条第七項
 - GMP対象製品の製造所については、書面又は実地の調査を受けなければならない。
 - 承認を受けようとするとき
→**初回承認申請時の適合性調査（承認事項一部変更申請に伴う適合性調査）**
 - 承認の取得後三年を下らない政令で定める期間を経過するごとに
→**定期の適合性調査：5年毎**
- 法第八十条第一項
 - 輸出用医薬品、医薬部外品のうち製造するものがGMP対象製品の製造所について（外国政府から輸出にかかるGMP適合証明の発給が求められているとき（令和3年8月2日付け薬生発0802第4号厚生労働省医薬・生活衛生局長通知より））は、書面又は実地の調査を受けなければならない。
 - 製造をしようとするとき
→**輸出用医薬品等の初回輸出時の適合性調査**
 - 製造開始後三年を下らない政令で定める期間を経過するごとに
→**輸出用医薬品等の定期の適合性調査：5年毎**
- 区分適合性調査（法第十四条の二）
- 通常調査、特別調査（法第六十九条）

G M P 適合性調査の適合基準

(令和4年3月17日付薬生監麻発 0317 第5号別添3)

不備事項の分類

• 重度 (critical) の不備事項

- GMP 省令に抵触しており、以下のいずれかに該当する場合
 - 患者に有害な製品を製造した、あるいは有害な製品の製造につながる明白なリスクとなる場合
 - 製品あるいは記録について、製造業者による欺罔、虚偽の報告あるいは改竄が認められた場合
- GMP調査指摘事項の交付から15業務日以内に妥当と判断する改善を完了しない限りは原則「不適合」

• 中程度 (major) の不備事項

- GMP 省令に抵触しており、「重度の不備事項」に該当しない場合
 - GMP調査指摘事項の交付から30 業務日以内に①詳細な改善結果報告書又は②具体的な改善計画書（改善完了後、改善結果報告書）を提出。内容が妥当と判断できた場合には「適合」
 - 内容が妥当と判断できない限りは、原則「不適合」

• 軽度 (other) の不備事項

- GMP 省令に抵触することが明らかとまでは言えないが、完全を期すためより適切な運用への改善が必要な事項である場合
 - 「適合」と評価して差し支えないが、GMP調査指摘事項の交付から改善結果報告書又は改善計画書を提出。その内容を確認後、「適合」、次回の定期調査等の際に改善状況を確認

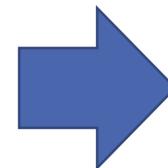
適合していないと法違反

- 薬機法 第十八条（医薬品、医薬部外品及び化粧品の製造販売業者等の遵守事項等）
厚生労働大臣は、厚生労働省令で、製造所における医薬品の試験検査の実施方法、医薬品製造管理者の義務の遂行のための配慮事項その他医薬品の製造業者がその業務に関し遵守すべき事項を定めることができる。
- 薬機法施行規則 第九十六条（製造管理又は品質管理の方法の基準への適合）
医薬品の製造業者は、その製造所における製造管理又は品質管理の方法を、法第十四条第二項第四号の厚生労働省令で定める基準に適合させなければならない。



- 薬機法 第七十五条（許可の取消し等）
厚生労働大臣は、製造販売業者、製造業者について、この法律その他薬事に関する法令で政令で定めるもの若しくはこれに基づく処分に違反する行為があつたとき、その許可を取り消し、又は期間を定めてその業務の全部若しくは一部の停止を命ずることができる。

GMP省令に適合していないと法違反となる
= 不利益処分が下される



適合し続ける必要がある！

1. 薬機法とGMP省令

① GMP省令の目的

② GMP適合性調査

③ GMP省令の適用範囲

④ GMP省令の構成と用語の定義

⑤ 逐条解説とGMP事例集

2. GMP省令の解説

① 第2章 第1節 通則の各項目の解説

適用範囲

GMP省令第三条（適用の範囲）

- 製造販売業者

製造業者に、GMP省令による製造管理及び品質管理を行わせなければならない

- 製造業者

GMP省令による製造管理及び品質管理を行わなければならない

製造業者だけが対象ではなく、
製造販売業者も承認得るために、製造所に行わせなければならない。

GMP対象の医薬品及び医薬部外品（薬機法施行令第二十条）

- 次の①～⑧以外の医薬品：
 - ① 人体に直接使用しない衛生害虫駆除・防止剤
 - ② 人体に直接使用しない殺菌・消毒剤
 - ③ ①、②の製造の用に供されることが目的の原薬
 - ④ 粉末又は刻み工程のみの生薬
 - ⑤ 薬局製造販売医薬品
 - ⑥ 大臣指定医療用ガス
 - ⑦ 人体作用の緩和な大臣指定局方品
 - ⑧ 動物専用Ca剤（石灰岩、貝殻等を物理的に粉碎選別）
- 厚生労働大臣が指定する医薬部外品

GMP対象医薬部外品

厚生労働大臣が指定する医薬部外品：

- ①胃不快感改善薬
- ②いびき防止薬
- ③Ca保健薬
- ④含嗽薬
- ⑤健胃薬
- ⑥口腔咽喉薬
- ⑦コンタクトレンズ装着薬
- ⑧殺菌消毒薬
- ⑨しもやけ・あかぎれ用薬
- ⑩瀉下薬
- ⑪消化薬
- ⑫滋養強壮・虚弱体質改善・栄養補給
- ⑬生薬保健薬
- ⑭整腸薬
- ⑮肉体疲労時・中高年期のビタミン・Ca補給
- ⑯のど不快感改善薬
- ⑰鼻づまり改善薬（外用剤に限る）
- ⑱ビタミン含有保健薬
- ⑲⑤、⑪又は⑭のうちいずれか2以上に該当するもの

平成16年12月24日
厚生労働省告示第432号
(平成26年11月21日厚生労働
省告示第439号で最終改正)

1. 薬機法とGMP省令

- ① GMP省令の目的
- ② GMP適合性調査
- ③ GMP省令の適用範囲
- ④ GMP省令の構成と用語の定義
- ⑤ 逐条解説とGMP事例集

2. GMP省令の解説

- ① 第2章 第1節 通則の各項目の解説

GMP 省令の構成

第一条 趣旨
第二条 定義
第三条 適用の範囲
第三条の二 承認事項の遵守

- 第1章 総則
- 第2章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理
 - 第1節 通則
 - 第2節 原薬たる医薬品の製造管理及び品質管理
 - 第3節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理
 - 第4節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理
 - 第5節 雑則
- 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及び品質管理
 - 第1節 通則
 - 第2節 医薬部外品の製造の用に供される原薬の製造管理及び品質管理
 - 第3節 無菌医薬部外品の製造管理及び品質管理

第二条 定義

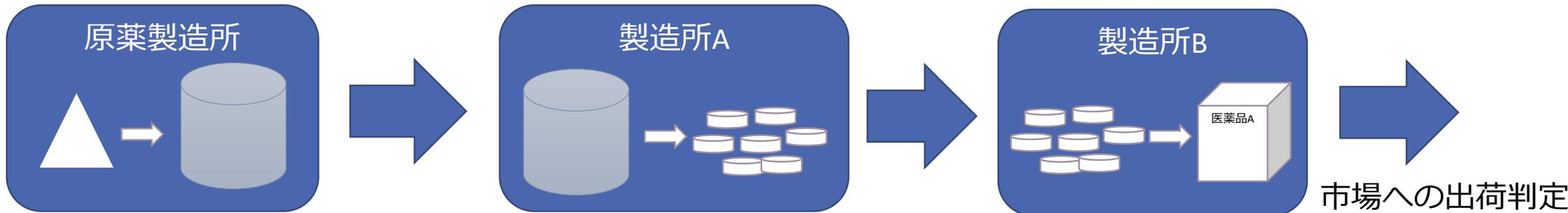
この省令で「〇〇」は〜〜をいう。

GMP 省令本文中
「以下〇〇という。」も
定義を表す

- **製品**
- **最終製品**
- **資材**
- ロット
- 参考品
- 保存品
- リテスト日
- 管理単位
- 医薬品品質システム
- 品質リスクマネジメント
- 安定性モニタリング
- 照査
- バリデーション
- **是正措置**
- **予防措置**
- 作業管理区域
- 清浄区域
- 無菌区域
- 細胞組織医薬品
- 生物由来原料
- ドナー
- ドナースクリーニング
- ドナー動物
- ドナー動物スクリーニング

第二条 定義

- 製品
 - …製造所の製造工程を経た物（中間製品を含む）
- 中間製品
 - …製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの
 - 具体的には、当該製造所における最終的な包装が完了していないものが中間製品となる（GMP事例集2-7）
- 最終製品
 - …製品のうち、GQP省令の市場への出荷の可否の決定に供されるもの
 - 製造販売されることのない製品（例えば原薬たる医薬品、輸出専用製造された製品）は含まない（逐条解説）
- 資材
 - …製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。）をいう。



第二条 定義

• 製品

…製造所の製造工程を経た物（中間製品を含む）

• 中間製品

…製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの

→具体的には、当該製造所における最終的な包装が完了していないものが中間製品となる（GMP事例集2-7）

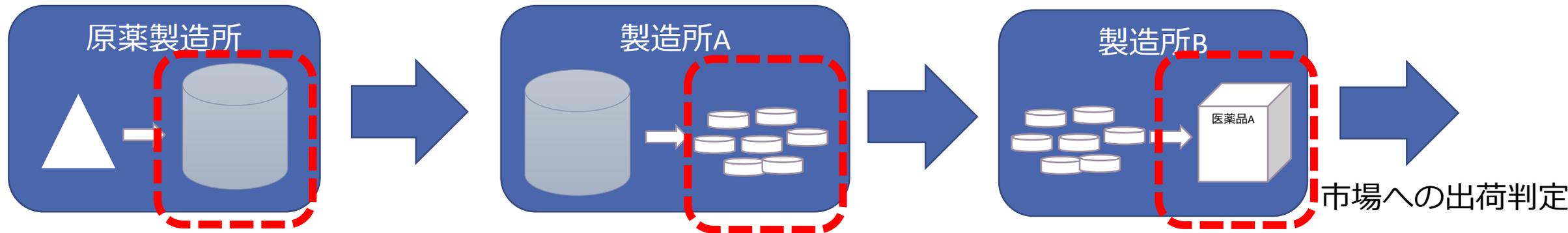
• 最終製品

…製品のうち、GQP省令の市場への出荷の可否の決定に供されるもの

→製造販売されることのない製品（例えば原薬たる医薬品、輸出専用製造された製品）は含まない（逐条解説）

• 資材

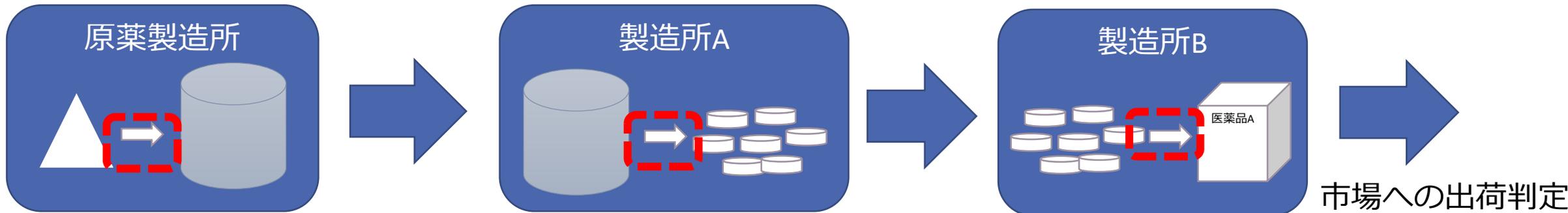
…製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。）をいう。



第二条 定義

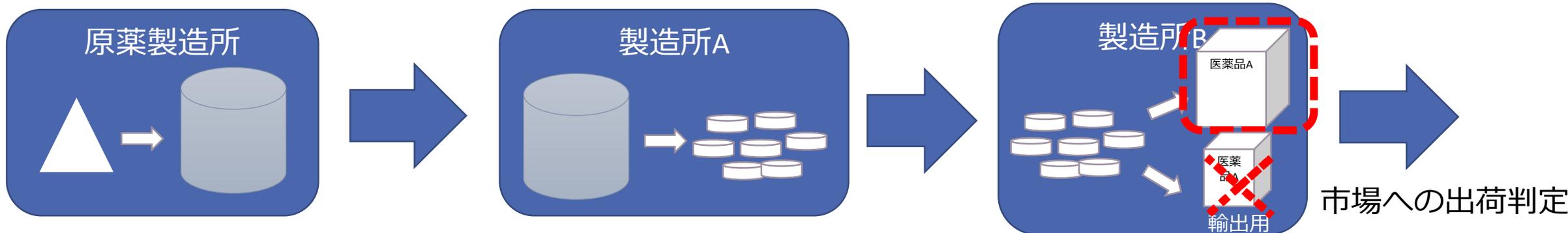
- 製品
 - …製造所の製造工程を経た物（中間製品を含む）
- **中間製品**
 - …製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの
 - 具体的には、当該製造所における最終的な包装が完了していないものが中間製品となる（GMP事例集2-7）
- 最終製品
 - …製品のうち、GQP省令の市場への出荷の可否の決定に供されるもの
 - 製造販売されることのない製品（例えば原薬たる医薬品、輸出専用製造された製品）は含まない（逐条解説）
- 資材
 - …製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。）をいう。

製造所から出荷する時の包装のこと



第二条 定義

- 製品
 - …製造所の製造工程を経た物（中間製品を含む）
- 中間製品
 - …製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの
 - 具体的には、当該製造所における最終的な包装が完了していないものが中間製品となる（GMP事例集2-7）
- **最終製品**
 - …製品のうち、GQP省令の市場への出荷の可否の決定に供されるもの
 - 製造販売されることのない製品（例えば原薬たる医薬品、輸出専用~~に~~製造された製品）は含まない（逐条解説）
- 資材
 - …製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。）をいう。



第二条 定義

- 製品
 - …製造所の製造工程を経た物（中間製品を含む）
- 中間製品
 - …製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの。
 - 具体的には、当該製造所における最終的な包装が完了していないものが中間製品となる（GMP事例集2-7）
- 最終製品
 - …製品のうち、GQP省令の市場への出荷の可否の決定に供されるもの
 - 製造販売されることのない製品（例えば原薬たる医薬品、輸出専用で製造された製品）は含まない（逐条解説）
- 資材
 - …製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。）をいう。



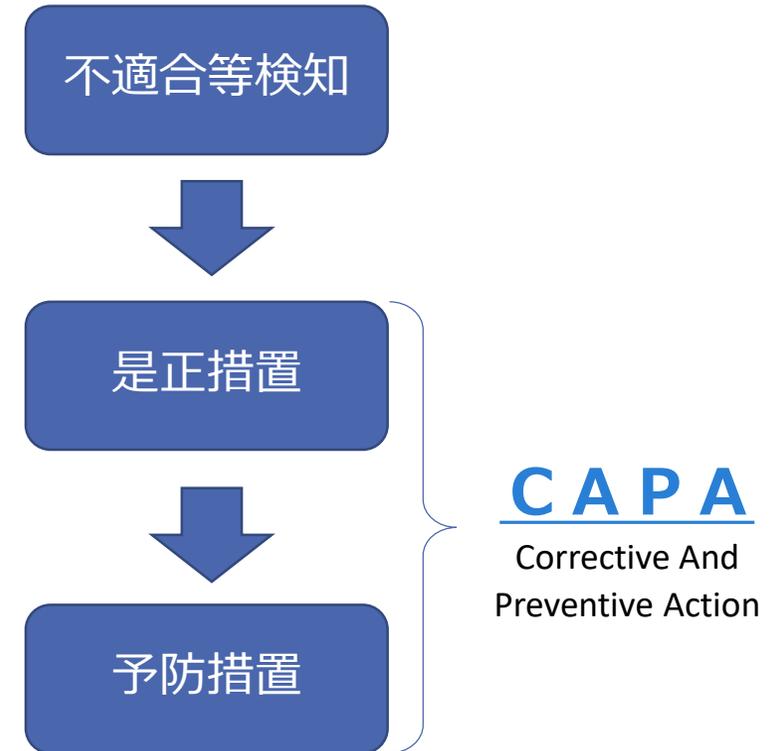
第二条 定義

• 是正措置（CA）

検知された不適合その他の望ましくない状況の再発を防止するため、その原因となった状態を解消する措置をいうものであること。（GMP省令第二条定義）

• 予防措置（PA）

生じ得る不適合その他の望ましくない状況の発生を未然に防止するため、その原因となり得る状態を解消する措置をいうものであること。（GMP省令第二条定義）

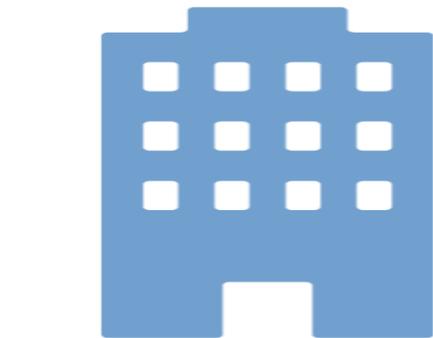


CAPA対応が必要なケース

- 試験検査で規格に適合しない結果となった場合
- 品質情報を得た場合（製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除く）
- 手順書等や記録の欠落、内容が不正確、不整合な点が判明した場合

第三条の二 承認事項の遵守

承認事項に従って製造しなければならない。



製造販売業者

承認の内容を含む、
適正かつ円滑な製造管理及び品質に関する情報を、
製造業者等に提供する必要がある (GMP事例集3の2-1)



常に最新情報を入手できるよう
製造販売業者と密接に連携する (GMP事例集3の2-1)

一部変更承認や軽微変更届出時も
確実に情報入手を！



製造業者

1. 薬機法とGMP省令

- ① GMP省令の目的
- ② GMP適合性調査
- ③ GMP省令の適用範囲
- ④ GMP省令の構成と用語の定義
- ⑤ 逐条解説とGMP事例集

2. GMP省令の解説

- ① 第2章 第1節 通則の各項目の解説

薬機法の中のGMP

逐条解説

- 以下通知において、改正GMP省令の内容を条項ごとに解説したもの

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
(令和3年4月28日付け薬生監麻発0428第2号)

GMP事例集

- GMP省令及び薬局等構造設備規のGMPに関する部分について具体的な運用を取りまとめたもの
- 実際の運用においては、各社主体的に判断しリスクに応じて対応すべきであること

GMP事例集（2022年版）について
(令和4年4月28日付け事務連絡厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課)

1. 薬機法とGMP省令

- ① GMP省令の目的
- ② GMP適合性調査
- ③ GMP省令の適用範囲
- ④ GMP省令の構成と用語の定義
- ⑤ 逐条解説とGMP事例集

2. GMP省令の解説

- ① 第2章 第1節 通則の各項目の解説

第1節 通則の内容

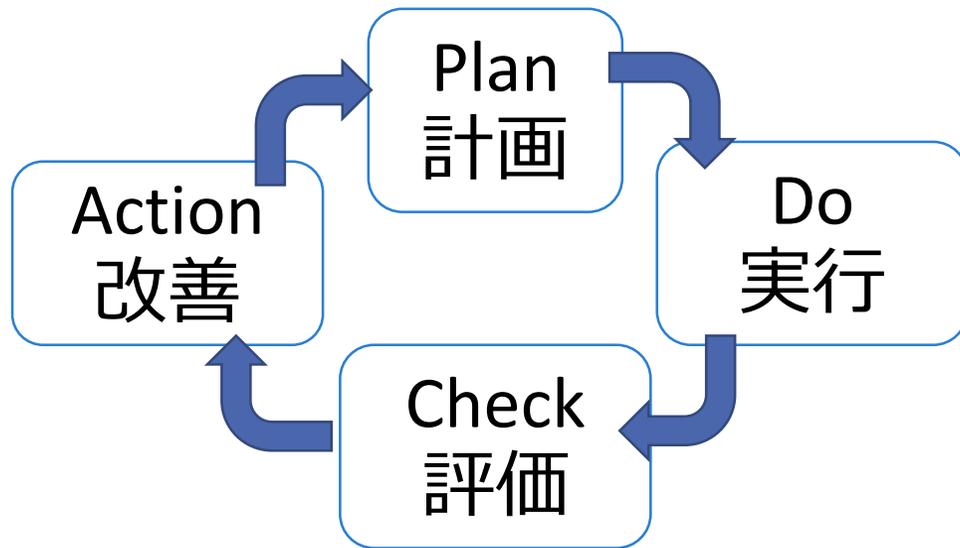
第3条の3	医薬品品質システム	第11条の3	製品品質の照査
第3条の4	品質リスクマネジメント	第11条の4	原料等の供給者の管理
第4条	製造部門及び品質部門	第11条の5	外部委託業者の管理
第5条	製造管理者	第12条	製造所からの出荷の管理
第6条	職員	第13条	バリデーション
第7条	医薬品製品標準書	第14条	変更の管理
第8条	手順書等	第15条	逸脱の管理
第8条の2	交叉汚染の防止	第16条	品質情報及び品質不良等の処理
第9条	構造設備	第17条	回収等の処理
第10条	製造管理	第18条	自己点検
第11条	品質管理	第19条	教育訓練
第11条の2	安定性モニタリング	第20条	文書及び記録の管理

第三条の三 医薬品品質システム

「医薬品品質システム (PQS)」とは？

- 医薬品の品質を管理監督するシステム (GMP省令第2条定義より)

⇒PDCAサイクルによる業務の維持、継続的改善等を行う仕組み



責任役員は、実効性のある医薬品品質システムの構築、実施に関して責任を負う
(逐条解説)

第三条の三 医薬品品質システム

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。…

品質目標は、各部門、各組織において、それぞれの業務に応じた品質目標を設定してもよい。(GMP事例集)

資源とは？
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、物品その他の資源のこと。
(予算、情報、ソフトウェア等も含む)

- 品質方針を文書で定め、周知する (第一号、第三号)
- 品質目標を定め、周知する (第二号、第三号)
- 品質マニュアルを定める (第一号)
- 資源を配分する (第四号)
- マネジメントレビューをする (第四号)
(定期的なPQSの照査)

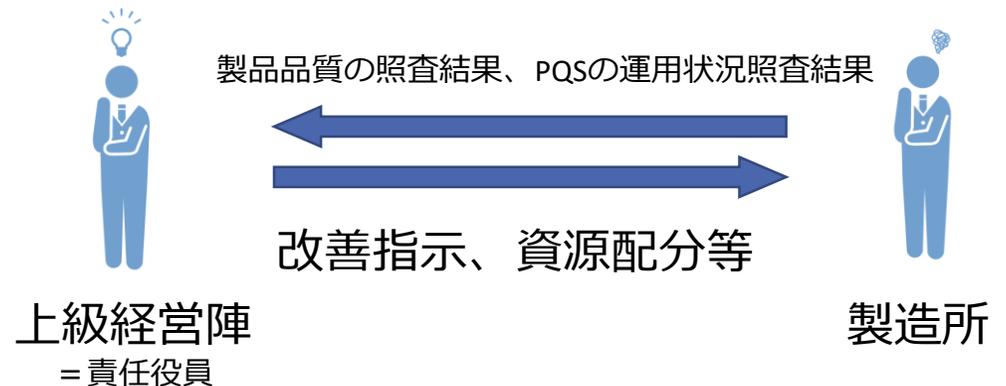
品質マニュアルの中身は？ (GMP事例集)
PQSの適用範囲、PQSのプロセス・その順序、関連性及び相互依存性の特定、PQSの製造業者等の責任、PQSの各要素(製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム、CAPAシステム、変更マネジメントシステム、マネジメントレビュー)等
→各要素は、別の手順書を引用する形でもOK

↳ マネジメントレビューや上申等に基づき分配 (逐条解説)

品質方針とは？ (逐条解説)

- 代表者を含む責任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、PQS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。

マネジメントレビューとは？

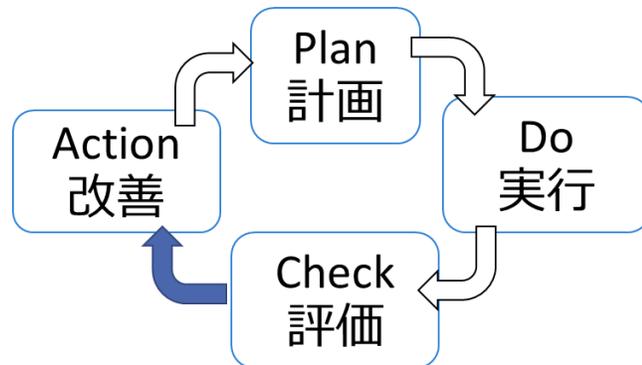


第三条の四 品質リスクマネジメント

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、製造所における製造管理及び品質管理を行わなければならない。
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及び記録を作成させ、これらを保管させなければならない。

・ 品質リスクマネジメントとは？

医薬品にかかる製品について、品質に好ましくない影響を及ぼす事象と発生確率（=品質リスク）の特定、評価、管理等を継続的に行うことをいう。



PQSの目的の達成を促進するための手法

ICH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。（逐条解説）

↓ 具体的な手法等

平成29年7月7日付け事務連絡厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課
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

第四条 製造部門及び品質部門

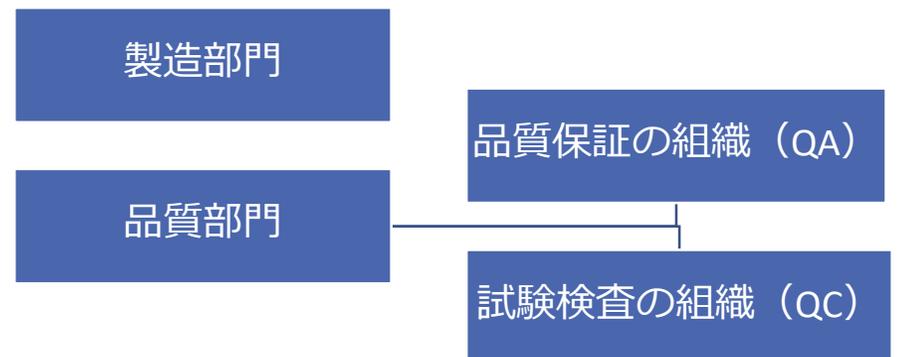
- 1 製造業者等は、製造所ごとに、製造管理者の監督の下に、**製造部門**及び**品質部門**を置かなければならない。
- 2 品質部門は、製造部門から**独立していなければならない**。
- 3 品質部門は、次に掲げる組織を置かなければならない。
 - 一 **品質保証**に係る業務を担当する組織
 - 二 **試験検査**に係る業務を担当する組織

品質保証部門は、品質保証を担う機能として**客観性を有し**、製造部門からは独立した組織であることが求められる。
(GMP事例集4-1)

QAとQCの責任者の兼務は可能か？ (GMP事例集4-3)

QAは客観性が求められることから、兼務は避けることが望ましいが、会社の規模等により、兼務せざるを得ない場合は、

- ①各組織の責任者としての業務を明確に区別して実施すること。
- ②その責務等をGMP省令第6条第4項の文書に明記しておくこと。



第五条 製造管理者

- 1 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 品質方針及び品質目標を達成するため、製造所で、製造・品質関連業務を統括し、医薬品品質システムを管理すること。
 - 二 医薬品品質システムの運用状況を確認し、その改善の要否を製造業者等に文書で報告すること。
 - 三 原料、資材、製品の規格、製造手順等が、承認事項と相違することのないよう、品質保証の組織に管理させること。
 - 四 品質不良その他製品品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかにとられていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等を指示すること。
- 2 製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。

- 製造管理者は、製造所における製造・品質関連業務について権限と責任を有する（逐条解説）
- 責任役員は、製造管理者の報告を受けて、資源等の配分や、製造管理者の業務支援を行うことが求められる（逐条解説）

第六条 職員

1. 製造業者等は、製造・品質関連業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。
2. 製造業者等は、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数の責任者を配置しなければならない。
3. 製造業者等は、製造・品質関連業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。
4. 製造業者等は、製造・品質関連業務に従事する職員の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。

- 能力を有する責任者：業務の種類、内容、実務経験、教育訓練の経歴を鑑み配置（逐条解説）
- 責任役員は、マネジメントレビューによるGMP体制の確認といった事務を通じて、適切な責任者が業務に従事する体制を確保することが求められる（GMP事例集6-2）
- 責務及び管理体制の文書とは？ →各々の職責及び権限並びに協働体制の組織図等（逐条解説）

※ 日本製薬団体連合が出した「製造所における人員確保の考え方について」（2022年1月31日付け日薬連発第70号）にて、人員状況に関するアンケート結果と、人員の目安が示されている。

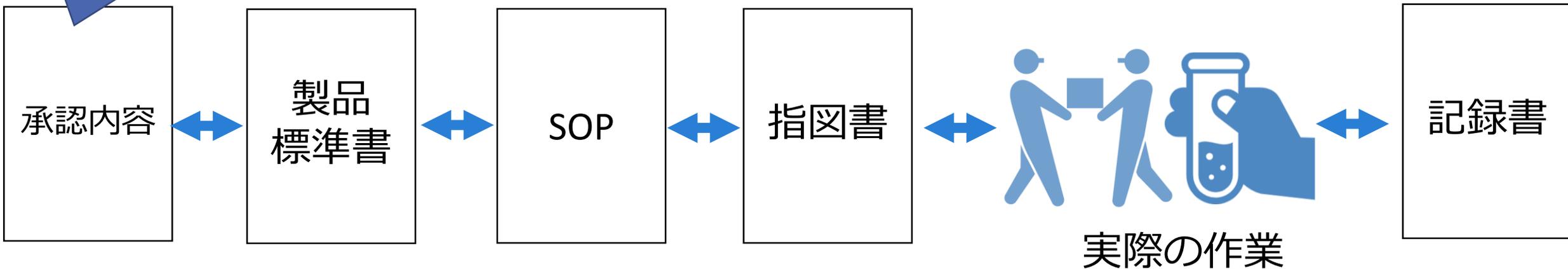
第七条 医薬品製品標準書

- 1 製造業者等は、医薬品に係る製品（中間製品を除く。）に関して次に掲げる事項について記載した文書（＝医薬品製品標準書）を製造所ごとに作成し、品質部門の承認を受け、当該製造所に適切に備え置かなければならない。
 - 一 承認事項のうち、当該製造所における製造方法、規格及び試験方法その他の必要な事項
 - 二 法第四十二条第一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
 - 三 製造手順（第一号の事項を除く。）
 - 四 その他所要の事項

- 記載事項は、逐条解説に記載

第七条 医薬品製品標準書

有効性・安全性が
認められたもの



全ての整合が取れている必要がある



第八條 手順書

1. 製造業者等は、製造所ごとに、次に掲げる手順書を作成し、適切に備え置かなければならない。
 - 一 構造設備及び職員の衛生管理に関する手順
 - 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
 - 三 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
 - 四 安定性モニタリングに関する手順
 - 五 製品品質の照査に関する手順
 - 六 原料及び資材の供給者の管理に関する手順
 - 七 外部委託業者の管理に関する手順
 - 八 製造所からの出荷の管理に関する手順
 - 九 バリデーションに関する手順
 - 十 変更の管理に関する手順
 - 十一 逸脱の管理に関する手順
 - 十二 品質情報及び品質不良等の処理に関する手順
 - 十三 回収等の処理に関する手順
 - 十四 自己点検に関する手順
 - 十五 教育訓練に関する手順
 - 十六 文書及び記録の作成、改訂及び保管に関する手順
 - 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
2. 製造業者等は、医薬品製品標準書及び手順書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、第二十条第二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。

- 手順書等の写しが存在する場合は、
 - ① 正本との混同等を防止するために識別示等の措置を講じること
 - ② 正本を訂正する際すべての写しが確実に訂正されるようにしておくこと
- なお、文書を廃止する場合、廃止された文書が意図に反して使用されることを防止すること。（GMP事例集20-1）

改正前の3基準書が「手順書」となった。

第八条の二 交叉汚染の防止

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。

- 交叉汚染の防止には、GMP省令構造設備に係る第九条等、製造管理に係る第十条等の遵守が不可欠である。(逐条解説)

ハード面

ソフト面

第九条 構造設備

- 1 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ぬ。
 - 一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。
 - 二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。
 - 三 作業所のうち作業室は、製品の種類、剤形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。
 - 四. 作業所のうち、原料の秤量作業、製品の調製作業、充填作業又は閉塞作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。
 - 五. 次に掲げる場合は、取り扱う作業室を専用とし、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
 - 六. 製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を供給する設備を有すること。

第九条 構造設備

- 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又は清浄化によって当該物品の成分を適切に不活化又は除去し、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。
- 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
 - 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及び毒性を有しないことが明らかでない場合
- 適切な措置をとる場合とは、
 1. 薬理的・毒性学的評価による科学的データに基づいて、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が薬理的・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。
 2. 1.を踏まえて、当該成分を不活化又は製造設備の清浄化（洗浄）について、洗浄バリデーションが適切に行われること。
 3. その他当該作業室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、製造管理及び品質管理（2.の不活化又は清浄化後の再汚染防止措置を含む。）が行われること。（逐条解説）
 - 設備の共用については、事例集に判断のフローチャートがあるので参照ください。

第十條 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. **製造指図書**を作成し、保管すること。
- 二. 製造部門の責任者が、製造指図書に基づき、当該作業を指示すること。
- 三. **製造指図書に基づき、製品の製造作業を行う**こと。また、ロットを構成する製品については、原則として、一の製造指図書に基づいて製造された製品の一群が一のロットとなるよう製造作業を行うこと。
- 四. **製造に関する記録**をロットごとに作成し、保管すること。
- 五. 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、**それが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成**し、これを保管すること。



- 製造指図書に基づかない製造作業が故意におこなわれないよう、厳重な手順を定める。
 - 製造指図書から逸脱したときは、逸脱として速やかに所定の対応をする。
- 毎回承認内容と整合のとれた指図書が発行されることで、承認内容と整合のとれた製造が行われる。

第十条 製造管理

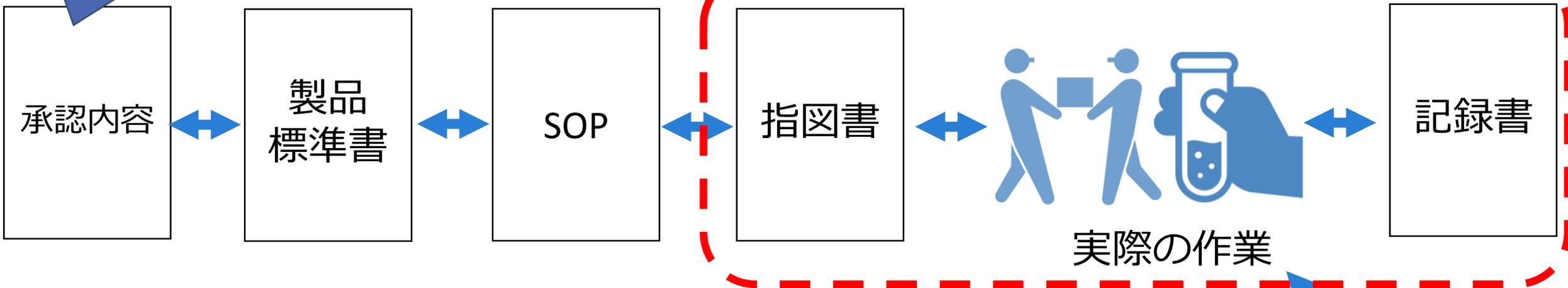
製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

- 一 **製造指図書**を作成し、保管する。
- 二 製造部門の責任者が、製造指図書に基づき、当該作業を指示する。
- 三 **製造指図書に基づき、製品の製造作業を行う**こと。また、ロットを構成する製品については、原則として、一の製造指図書に基づいて製造された製品の一群が一のロットとなるよう製造作業を行う。
- 四 **製造に関する記録**をロットごとに作成し、保管する。
- 五 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、**それが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成**し、これを保管すること。

- 製造記録は、実施内容を記載した**証拠文書**となる。
 - 担当者にとっては、自分が行ったことの証明
 - 部署責任者にとっては、担当者が適切に業務を行ったかを確認できる文書
 - 品質保証責任者にとっては、製品の品質が確保されているかを確認できる文書

第十条 製造管理

有効性・安全性が
認められたもの



実際の作業



承認内容に従い製造されたことを証明する
大事な文書

第十條 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。

- 六 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適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 七 構造設備の清浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
- 八 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 九 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること
- 十 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当する組織に対して文書により報告すること。
- 十一 その他製造管理のために必要な業務

- 製品等は製品及び原料のこと。
- 「適正に保管する」とは、原料等の取り間違いの防止、混同並びに汚染及び交叉汚染の防止のために必要な措置を十分に採ること等が含まれる。（逐条解説、GMP事例集10-20）
- 「清浄の確認に関する記録」は、清浄化が行われたことを確認し、清浄を行った年月日（必要があれば時刻）、当該構造設備を用いて製造した製品の名称、ロット番号又は製造番号並びに清浄化を行った者の氏名を記載すること。（GMP事例集10-30）
- 第十号は、第四号から第九号までの記録により製造管理が適切に行われているか確認し、品質保証部門に報告するもの。（逐条解説）

第十一条 品質管理

「製品等」 = 原料及び製品
「原料等」 = 原料及び資材
「資材」 = 製品の容器、被包及び表示物
(添付文書を含む。)

- 1 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。
 - 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。
 - 二 **採取した検体**及びその試験検査用の**標準品**を**適切に保管**すること。**検体採取記録**
 - 三 品質部門の責任者が、原料、資材及び製品の試験検査に従事する職員に対して、当該作業につき文書により**指示**すること。
 - 四 **採取した検体について**、前号の文書に基づき、**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**とともに、**その記録を作成**し、これを保管すること。

採取は**原則**
品質管理部門
で行う

試験検査記録

原料及び製品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
検体を採取して**試験検査**を行う！

試験検査とは？
原料受け入れ試験
製品試験 等

第十一条 品質管理

検体の採取について (逐条解説)

- 検体を採取する業務は、原則として品質部門の職員が行うものであること。
- ただし、製造部門が保管している原料、資材及び製品から検体を採取する業務について、品質部門の独立性が保たれる場合は、品質部門の監督指示の下、当該原料、資材及び製品を取り扱う製造部門の職員に行わせることは差し支えないものであること。
- なお、採取された検体たる原料、資材及び製品についても、出納の対象となる。

最終責任は品質部門
にあります

検体の採取を製造部門が行う場合の留意点 (GMP事例集11-34)

品質部門の責任で、検体採取業務が適切に実施されていることを保証する必要がある。

- 品質部門が承認した適切な方法で実施
- 必要な教育訓練を実施
- 必要に応じ、製造部門による検体採取業務が適切に実施されていることを確認する等

- 適切な容器数、採取箇所、採取量
- 適切な採取検体の数
- 汚染及び交叉汚染の防止
- 開封は慎重
- 採取後は直ちに封
- 採取済みの表示 等

(GMP事例集11-36)

採取は、試験検査の結果に大きく影響する大事な作業である
採取は、その原料、製品を代表できるよう、
また、汚染のないような手順で行わなければならない

第十一条 品質管理

1 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。

五 **最終製品**について、ロットごとに所定の**試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として**、製造された日から**当該製品の有効期間に一年を加算した期間**適切な保管条件の下で**保管**すること。また、その保存品を当該参考品と同期間保管すること。

六 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**にあつてはロットごとに所定の**試験検査に必要な量の二倍以上の量**を、**資材**にあつては**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二年間**適切な保管条件の下で**保管**すること。

- **参考品**：出荷した製品に不具合が生じた場合等、出荷後に製品の品質を再確認する必要がある場合に備えて保管する試験検査用の検体をいう。（GMP省令第二条定義）
- **保存品**：最終製品のロットから採取された検体であつて、流通している製品との同一性を確認するために使用されるものをいう。（GMP省令第二条定義）
- 参考品の**適切な保存条件下**とは？→承認内容に明記されている場合は、その条件下それ以外は成り行き室温において保管（極端な高温多湿、極端な低温低湿は避ける）→温度モニタリングによりその保管条件を確認（GMP事例集11-49）
- **製品品質に影響を及ぼすもの**とは？→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（逐条解説）
→原薬たる医薬品は必須！

第十一条 品質管理

つまり...

	単位	量	期間	保存するもの
最終製品	ロットごと	試験に必要な量 × 2 以上	有効期間 + 1 年	参考品 + 保存品
原料 (製品品質に影響 を及ぼすもの)	ロットごと	試験に必要な量 × 2 以上	製品の出荷判定 から 2 年間	参考品
資材 (製品品質に影響 を及ぼすもの)	管理単位 ごと	試験に必要な量 × 1 以上	製品の出荷判定 から 2 年間	参考品

共用可能

ただし、保存品
は同一ロットで
あっても、包装
形態が異なる場
合は保管が必要

第十一条 品質管理

- 1 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。
 - 七 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 八 第四号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。また、当該試験検査について、規格に適合しない結果となった場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
 - 九 その他品質保証及び試験検査のために必要な業務

例えば、
試験検査用の試薬試液及び培地の管理
その記録の作成及び保管等 (逐条解説)

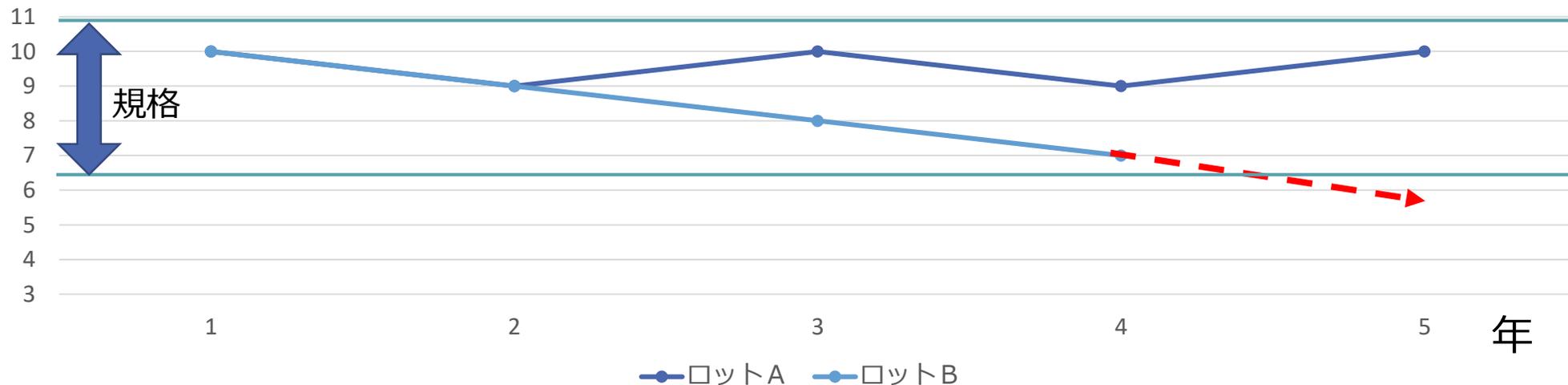
第十一条 品質管理

- 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、製造業者は、輸入製品に係る前項第四号に規定する試験検査を、当該輸入製品について輸入先国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。この場合において、製造業者は、品質保証に係る業務を担当する組織に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。
- 一 当該輸入製品が、当該外国製造業者の製造所において、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。
 - 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。
 - 三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。
 - 四 当該輸入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。
- 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、前条第十号の規定により製造部門から報告された**製造管理に係る確認の結果を**ロットごとに**確認させなければならない**。

- 第二項はMRA 等特例のこと

第十一条の二 安定性モニタリング

この省令で「安定性モニタリング」とは、定められた保管条件の下で、製品が有効期間若しくは使用の期限又はリテスト日までの期間にわたって規格に適合しているかどうかについて、継続的に確認することをいう。（GMP省令第二条定義）



製造した製品が有効期間中規格に適合し続けているかを確認するもの
→安定性試験とは別！

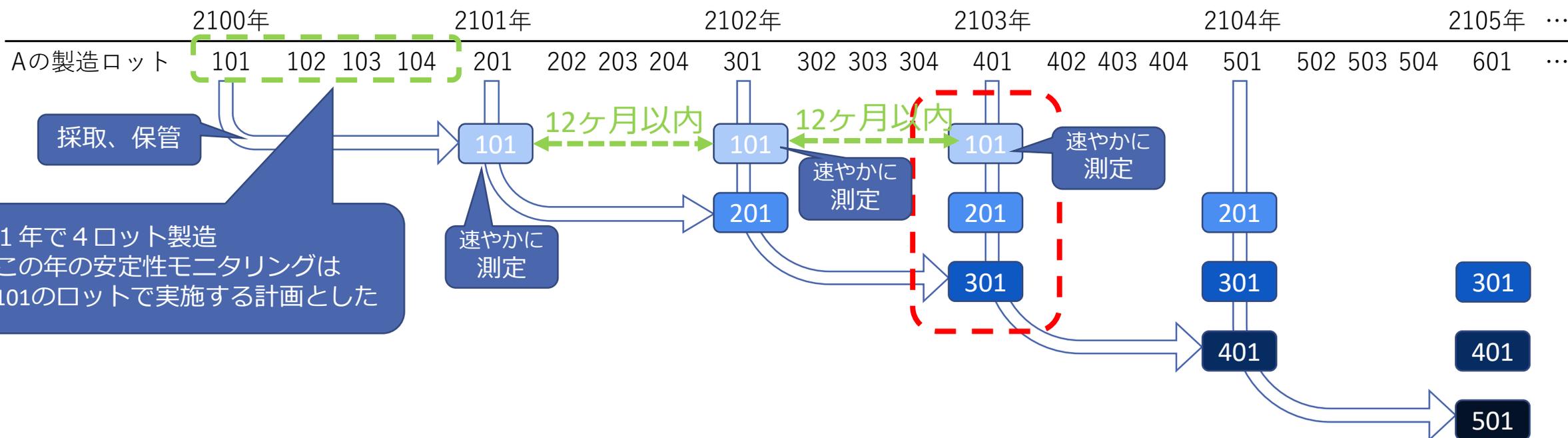
第十一条の二 安定性モニタリング

- 1 最終製品の製造業者等は、品質部門に、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。
 - 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。
 - 二 当該医薬品の規格のうち保存により影響を受けやすい項目及び当該規格に適合しない場合に当該医薬品の有効性又は安全性に影響を及ぼすと考えられる項目を、試験検査の項目として選定すること。
 - 三 検体を保管し適切な間隔で試験検査を行うこと。
 - 四 前号の試験検査の結果に基づき、品質への影響を評価すること。
 - 五 前各号の記録を作成し、保管すること。

- 安定性モニタリングの項目は、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の知見をもとに、温度、湿度等の影響を受けやすい項目を選定すること。（GMP事例集11の2-1）
- 測定間隔については、少なくとも12ヶ月間隔で試験を行うこと。有効期間にわたって規格適合の評価には十分なデータが必要であり、開発段階あるいはその後の評価においてのデータをもとに製品ごとに決定する。（GMP事例集11の2-3）
- ロット選定については、製品ごとに、少なくとも毎年1ロット計画に含まれること。また、安定性に影響を及ぼす変更や逸脱処理したロットも計画に追加すること。（GMP事例集11の2-2）

第十一条の二 安定性モニタリング

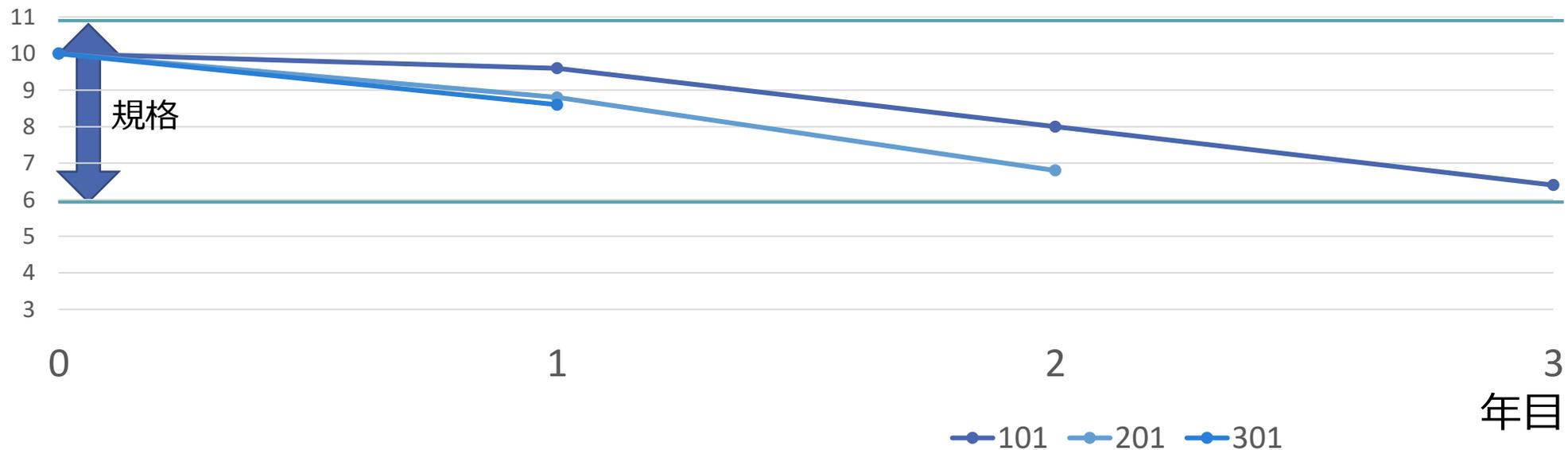
たとえば、



Bの製造ロット	101	102	103	104	201	202	203	204	301	302	303	304	401	402	403	404	501	502	503	504	601	...
	⋮																					
Cの製造ロット	101	102	103	104	201	202	203	204	301	302	303	304	401	402	403	404	501	502	503	504	601	...
	⋮																					
Dの製造ロット																						...

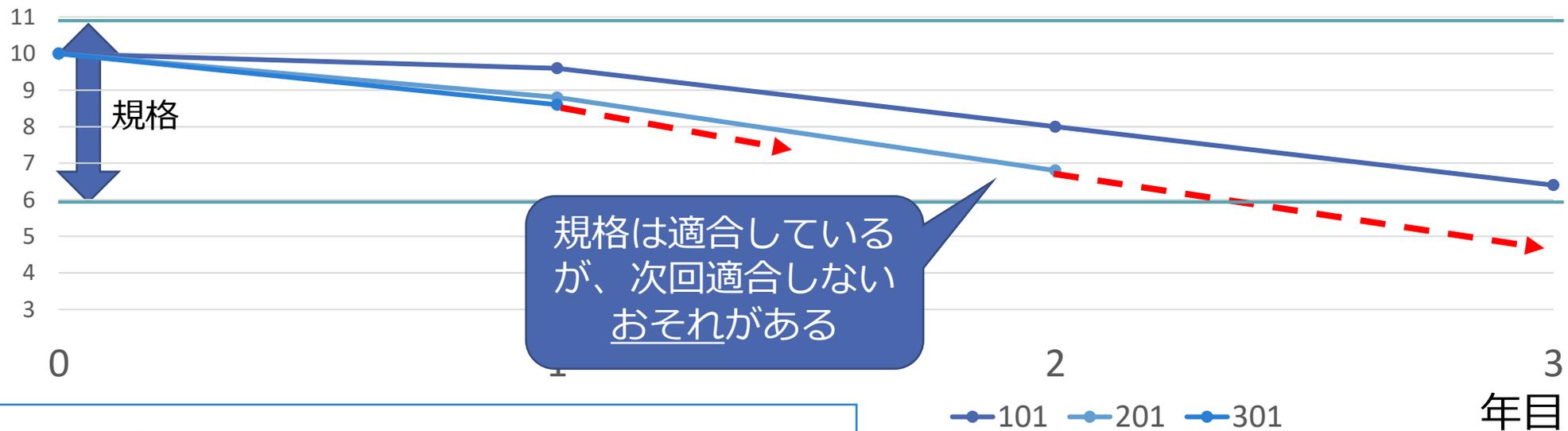
第十一条の二 安定性モニタリング

- 2 最終製品の製造業者等は、評価の結果から、**規格に適合しない場合**又は**そのおそれがある場合**、製造販売業者に速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、措置をとるとともに、措置に係る記録を作成し、保管しなければならない。



第十一条の二 安定性モニタリング

- 2 最終製品の製造業者等は、評価の結果から、**規格に適合しない場合**又は**そのおそれがある場合**、製造販売業者に速やかな連絡、医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等、措置をとるとともに、措置に係る記録を作成し、保管しなければならない。



安定性モニタリングは、有効期間にわたって規格に適合していることを確認するために実施するもので、規格に適合しない恐れがあることが判明した場合、速やかな措置が必要となる。

→ **計画どおりに実施すること**がとても重要

どのロットまで措置検討すべき？
→ 製品を代表して試験しているので、影響が考えられる全てのロットについて検討が必要

第十一条の三 製品品質の照査

- 1 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。
 - 1 製造工程並びに原料、資材及び製品の規格の妥当性を検証することを目的として、定期的又は随時に、製品品質の照査を行うこと。
 - 2 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。
- 2 製造業者等は、照査の結果に基づき、改善を要する場合又はバリデーションを行うことを要する場合は、所要の措置をとるとともに、措置の記録を作成し、保管しなければならない。

- 製品品質の照査の目的：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るため行うもの。例えば、
 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
 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、所要の措置をとる必要性がある（GMP事例集11の3-1）
- 照査は、少なくとも年1回ごとに行うこと。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は、科学的な妥当性を示すこと。（GMP事例集11の3-2）

第十一条の三 製品品質の照査

少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて製造業者等が適切な項目を設定して実施すること。（GMP事例集11の3-6）

1. 原料等の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、関連する調査、実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 製造販売業者から連絡を受けた、製造販売承認事項の変更についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 製造販売業者から連絡を受けた、新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関する市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

製品品質の照査報告書記載例について
（平成26年6月13日付厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

第十一条の三 製品品質の照査

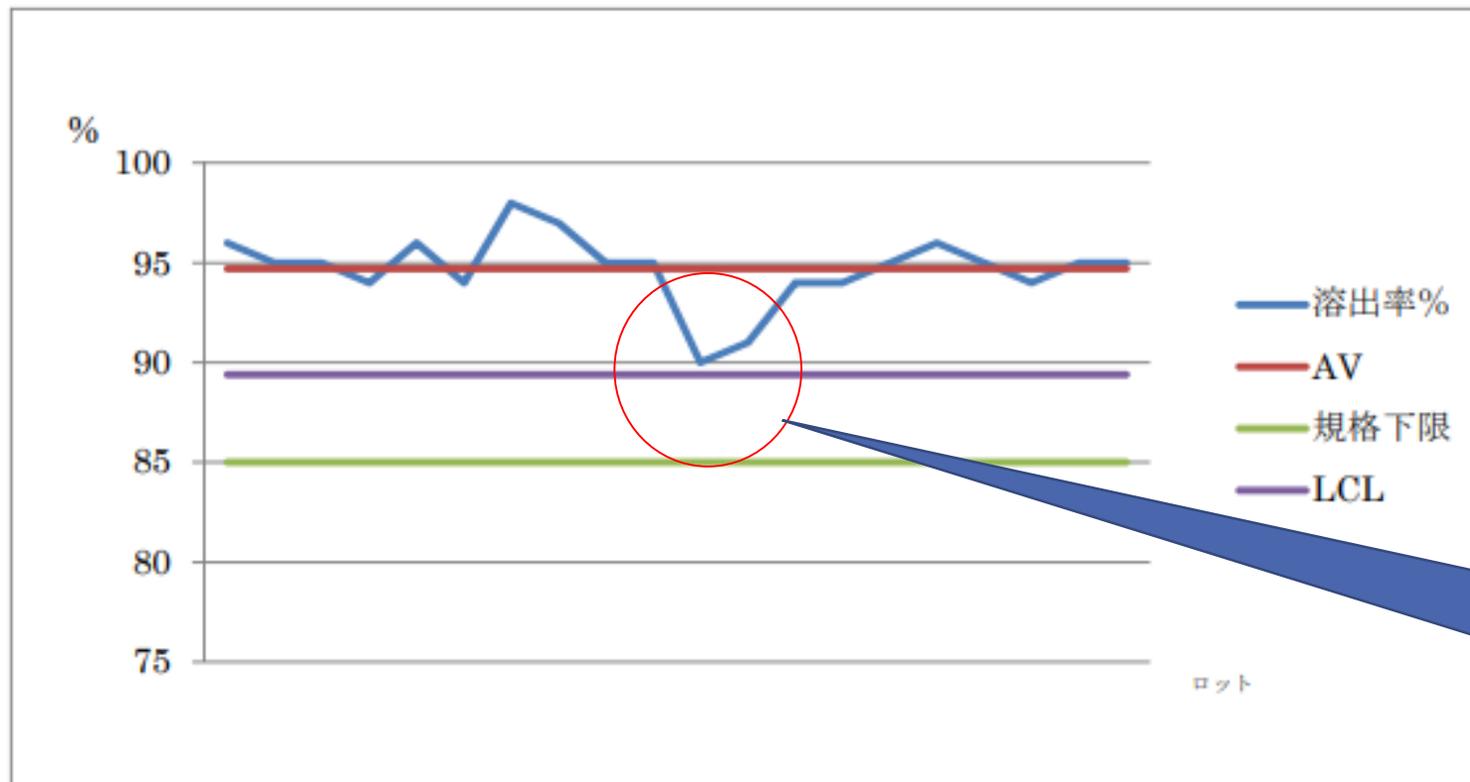


図4 最終製品品質管理：溶出性（%）に関する記載例

ロット間で最終製品の溶出性の傾向を確認している。

第十一条の四 原料等の供給者の管理

- 1 製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。
 - 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。
 - 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。
 - 三 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**定期的に確認**すること。
 - 四 前三号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。
- 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、当該原料等の製造管理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等と供給者との間で締結されている場合は、この限りでない。

- 原料等の**供給者を選定する手順**（評価方法（監査、原料の分析結果等）、管理方法）が必要。
 - 手順に沿って選定された特定の供給者を製品標準書に記載する。（GMP事例集11の4-2）
 - 検討事項例）必要品質を満たせるか？品質保証は？製造力は？試験力は？信頼できるか？財務は健全？
- 製造販売業者が評価し、選定している場合は、製造業者等はその内容を確認し、選定することによい。
（GMP事例集11の4-2）→確認の記録は必要（GMP事例集11の4-6）
- **定期的な確認**とは、リスク、供給者の評価に応じて計画的に監査（実地or書面）する等（GMP事例集11の4-7）

第十一条の五 外部委託業者の管理

- 1 製造業者等は外部委託業者に委託する場合、文書により必要な取決めに締結しなければならない。ただし、当該取決めが、当該製造・品質関連業務が行われる製品に係る製造販売業者又は法第十九条の二第一項の承認を受けた者と当該外部委託業者との間において締結されている場合においては、この限りでない（次項第一号において同じ。）。
- 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。
 - 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。
 - 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。
 - 三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

- GQP省令（製造業者等との取決め）第七条 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。
- 製造所内で実施される外部委託業務に関しては、その作業の状況及び結果を文書に残すことで、前述の定期的な確認に代えることができる（GMP事例集11の5-5）

第十一条の五 外部委託業者の管理

外部委託業者とは？（例）

（逐条解説）

- 構造設備の清掃及び保守
- 検体及び試験検査用標準品の保管
- 参考品の保管及び試験検査
- 設備及び器具の点検整備
- 計器の校正
- 安定性モニタリング検体の保管及び試験検査
- 自己点検
- GMP文書及び記録の保管
- 原薬たる医薬品の参考品の保管及び試験検査

（GMP事例集11の5-1）

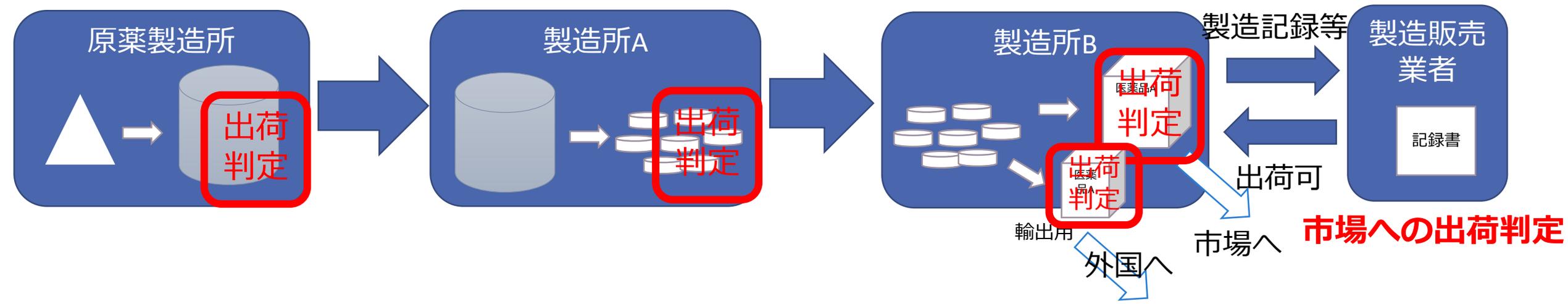
- 試験検査業務
- 構造設備の点検整備
- 作業衣の消毒滅菌
- 回収で不適とされた原料等の保管・処理



等

第十二条 製造所からの出荷の管理

- 1 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、製造・品質関連業務が適切に行われたかどうかについてロットごとに適切に評価し、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。
- 2 出荷可否判定を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。
- 3 製造業者等は、出荷可否判定を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。
- 4 製造業者等は、出荷可否判定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。

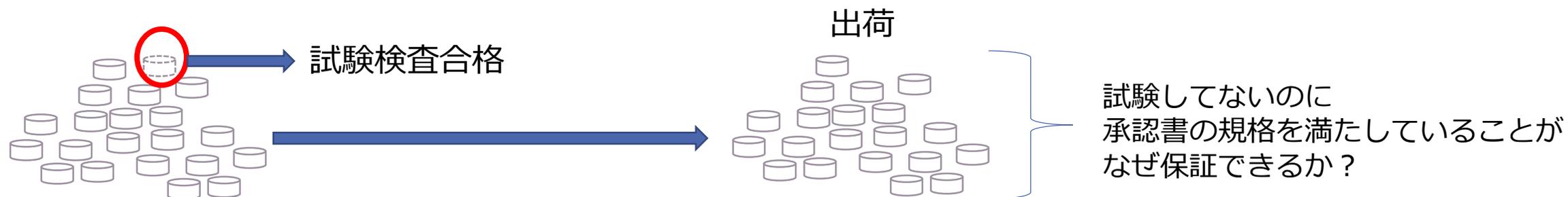


第十三条 バリデーション

この省令で「バリデーション」とは、

製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。（GMP省令第二条定義）

Q、100個製造した医薬品のうち、1個抜き取り検査をして適合になったとしても、残りの99個が同等に適合だということを保証するにはどうしたらよいか？



バリデーションが必要

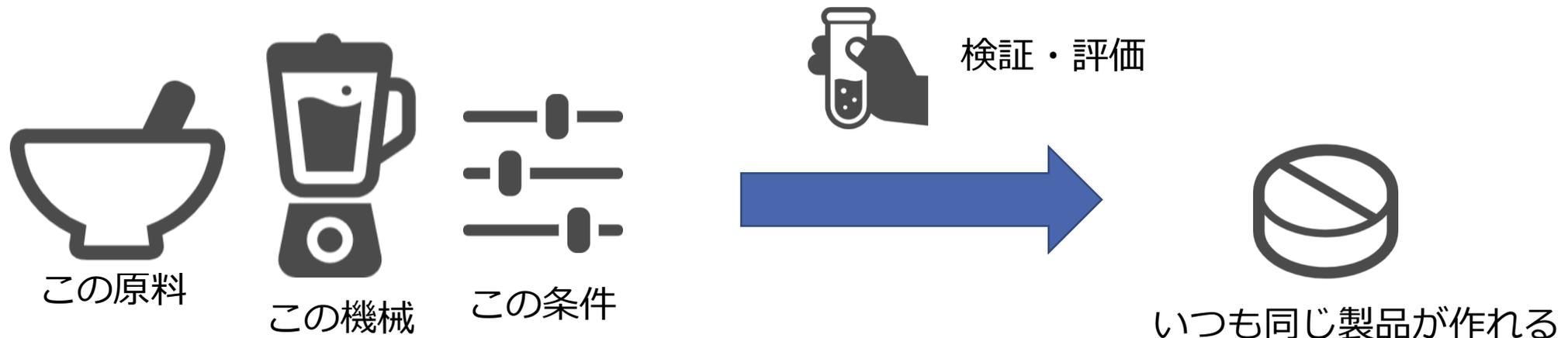
第十三条 バリデーション

Q 100個製造した医薬品のうち、1個抜き取り検査をして合格になったとしても、残りの99個が同等に合格だということを示すにはどうしたらよいか？

A 全製造段階で均質に製造出来ることを科学的に保証することで、全体が合格だという根拠とする。

1. 製造機器の様々な設定条件を考える
2. 計画を立て、文書化する
3. 計画通り実施し、結果を記録する
4. 結果を解析する

→この一連の流れで「目的とする医薬品を製造するのに最適な条件」が「科学的に保証」されたといえる



第十三条 バリデーション

- 1 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。
 - イ 当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合
 - ロ 製造手順等について製品品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
 - ハ その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
 - 二 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当する組織に対して文書により報告すること。
- 2 製造業者等は、バリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

第十三条 バリデーション

検証する事項 (逐条解説 第4 バリデーション指針より)

- 製造設備、環境制御設備
- 製造支援システム（計測器を含む）
 - ✓ 製造用水（洗浄用の水も含む）を供給する装置又はシステム
 - ✓ 空調処理のための装置又はシステム 等
- 製造工程（保管を含む）
- 製造設備の洗浄作業
- 原料、資材及び製品の試験検査の方法（試験のための装置又はシステムを含む）

第十三条 バリデーション

適格性評価の流れ (逐条解説 第4 バリデーション指針より)

適格性評価：新たに据え付け又は変更する**設備、装置又はシステムについて**、個別に又は適宜組み合わせで適格性を評価し、文書とする。

設計時適格性評価 (DQ)

設備、装置又はシステムの設計が目的とする用途に適しているかどうかを確認し、文書とする。

据付時適格性評価 (IQ)

設備、装置又はシステムが、適格性が確認された設計、製造業者等の要求に見合う旨を確認し、文書とする。

運転時適格性評価 (OQ)

設備、装置又はシステムが予期した運転範囲で意図するように作動する旨を確認し、文書とする。

性能適格性評価 (PQ)

設備、装置又はシステムが良好な再現性を保って効果的に機能する旨を確認し、文書とすることにより、標準書に定められている製造方法、規格及び試験検査の方法等に従って製品が製造されることを保証する。

全て、文書化が重要！

計画書 ➡ 実施記録 ➡ 報告書

第十三条 バリデーション

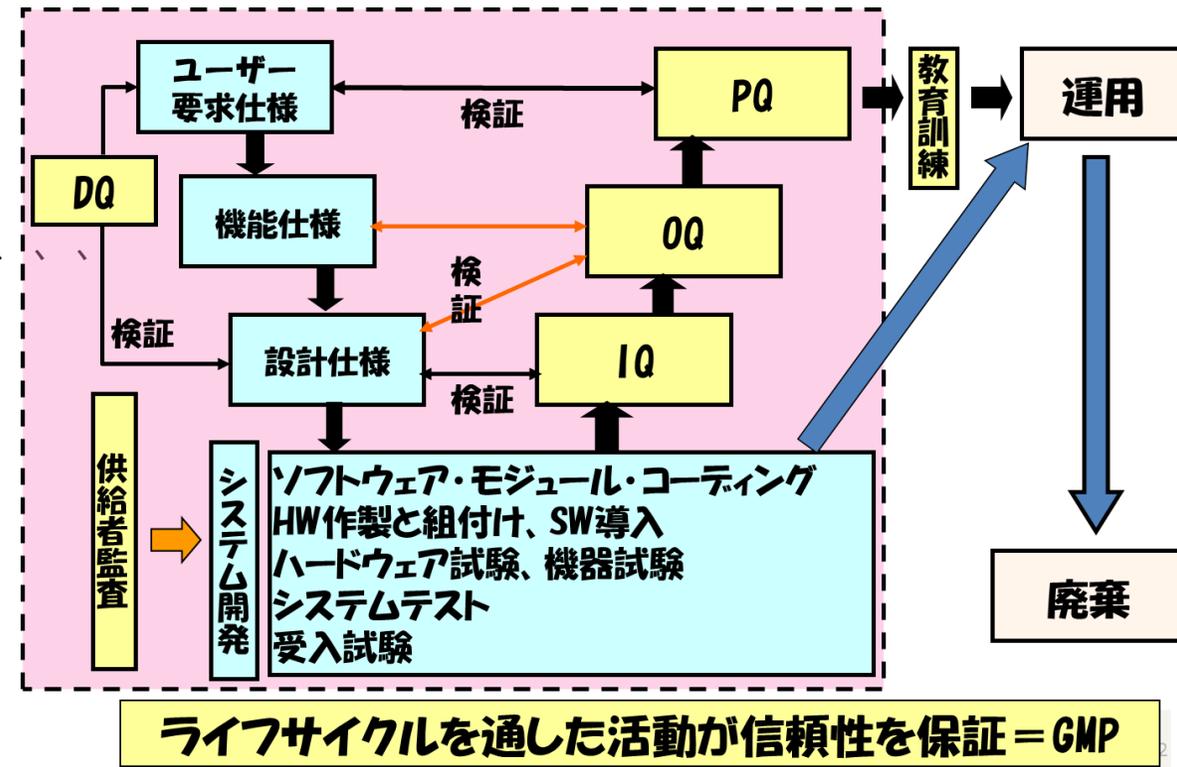
コンピュータ化システムバリデーション (CSV)

- 対象：製品の製造や試験、出荷などの品質に関わる業務におけるシステム(仕組み)
- 例えば
- 新たに分析用ソフトウェアを導入したい！
 - もしそのソフトウェアに設計ミスがあったら、...
 - 正しくインストールされておらず、不具合が起こったら、...
 - 望んだ計算をする能力がなかったら、...

分析結果に影響する → **品質に影響する**

- システムをバリデートする必要がある！

スプレッドシート(Excelファイル等)も CSVの対象となることに注意！
システム台帳に入れていますか？



医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン（薬食監麻発1021第11号平成22年10月21日）

第十三条 バリデーション

PV (プロセスバリデーション)

- 求められる品質の製品が恒常的に得られる妥当な工程である旨を検証する。
- 実生産規模で3ロット繰り返し実施する。

剤形\品質特性		無菌性	含量均一性	溶出性	純度及び結晶形
無菌製剤	最終滅菌製剤	滅菌工程	溶解工程 混合・溶解工程 充填工程		
	無菌操作製剤	無菌操作工程 ろ過滅菌工程 無菌充填工程 凍結乾燥工程	溶解工程 混合・溶解工程 充填工程		
固形製剤			混合工程 造粒工程 打錠工程 充填工程	打錠工程 造粒工程	
液剤			溶解工程 混合・溶解工程 充填工程		
軟膏剤、坐剤、パップ剤			練合工程 充填工程 展延工程		
原薬たる医薬品					最終精製工程
無菌原薬たる医薬品		滅菌工程 無菌操作工程			最終精製工程

必ずしもすべての製造工程を対象にプロセスバリデーションを実施する必要はないが、製剤開発時に取得した知識や情報などをもとに製品の品質特性に応じて、**品質に影響を及ぼす可能性のある重要工程を製造業者等が選択して実施**すること。(GMP事例集13-44)

←プロセスバリデーションの対象とする製造工程の例が示されている。

第十三条 バリデーション

洗浄バリデーション

目的

製造設備の洗浄作業が、その製造設備で取り扱った製品等の成分残留、その洗浄作業に用いた洗浄剤等の除去について、期待される効果を与えることを検証し、文書とする。

ポイント（GMP事例集13-55一部抜粋）

- **製品等が接触するすべての設備器具について実施**すること。
- バリデーションの対象となる**洗浄方法について**、残留物の量が以降に製造する製品のロットサイズを考慮した**汚染の限度値以下となることを保証し、バリデートされた洗浄方法を手順書等に反映すること。**
- **試験方法**は、限度値相当の量の残留物を十分に検出することができるように、**分析法バリデーションにより、特異性及び感度を有する妥当なもの**とすること。
- 残留物又は汚染物（洗浄剤を含む）の**限度値（残留許容限度値）は、次に製造する製品の安全性に基づく基準から設定すること。**

分析法バリデーション

目的

医薬品の試験法に用いる分析法が、分析法を使用する意図に合致していること、すなわち、分析法の誤差が原因で生じる試験の判定の誤りの確率が許容できる程度であることを科学的に立証すること。

ポイント（第十八改正日本薬局方参考情報G1-1-130）

- **分析法の能力は種々の分析能パラメーターにより表される。**提案する分析法の**分析能パラメーターが**、試験法の規格値などを基にして設定する**基準を満たしていることを実証すること**により、分析法の妥当性を示すことができる。
- 分析能パラメーター例
 - 真度
 - 精度
 - 特異性
 - 検出限界
 - 直線性
 - 範囲

詳細は日本薬局方に記載

第十四条 変更管理

- 1 製造業者等は、原料、資材若しくは製品の規格又は製造手順等について変更を行う場合は、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 **変更による製品品質及び承認事項への影響を評価**すること。
 - 二 評価の結果から、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**製造販売業者等**に対して**連絡**し、確認を受けること。
 - 三 前二号の評価及び確認の**結果に基づき**、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。
 - 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。
 - 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及び製造管理者に対して**文書により報告**すること。
 - 六 前各号の記録を作成し、これを保管すること。

- **製造販売業者への連絡及び確認**について

取決め等で、連絡及び確認すべき事項とその方法と責任者を定め、製品品質及び変更が承認事項に影響を及ぼす恐れがある変更か判断できるよう、その判断基準を定めておく。(GMP事例集14-3)

- **変更バリデーションが必要な場合 (例)**

- 原薬の供給元の変更
- 攪拌機の変更
- 造粒温度の変更 等

GMP事例集13-87

Q 既に製造販売承認を受けて製造販売している医薬品に、**新たに現状と異なる名称をつけて製造販売しようとする場合**、新たな名称の医薬品に係る製品の重要工程についてプロセスバリデーションを実施する必要があるか。

A 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変更がない限り、「既に製造販売承認を受けて製造販売している医薬品」に係る製品についてプロセスバリデーションが既に実施されていれば、「新たな名称の医薬品」に係る製品について**あらためてプロセスバリデーションを行う必要はない**。ただし、**錠剤への刻印や形状等の変更が生じる場合は、当該工程以降についてあらためてプロセスバリデーションを行う必要がある**

第十四条 変更管理

- 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。
 - 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。
 - 二 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おいては、当該製品に係る製造販売業者及び法第十九条の二第一項の承認を受けた者に対して連絡すること。
 - 三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。

- 変更管理を実施した場合、変更の目的が達成できていることを評価する必要がある。
→変更するだけでなく、変更管理のなかで、その達成の確認が必要となる。

第十五条 逸脱の管理

- 1 製造業者等は、製造手順等からの**逸脱**が生じた場合は、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。
- 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。
 - 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。
 - ハ 所要の**是正措置及び予防措置**をとること。
 - 三 前二号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。
- 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、前項第一号及び第二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。

ユーティリティー、倉庫等、共通の設備及び施設で発生した逸脱についても、関連する製造販売業者にそれぞれの取決めに基づいて連絡すること。(GMP事例集15-3)
→「重大な逸脱」について、すり合わせが重要

- 逸脱とは、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が期待される状態が保たれていない場合のこと (逐条解説)
- 重要なのは、**影響の重大性**並びに**影響が及ぶ品目及びその数量を明確にすること** (GMP事例集15-2)
- 影響が確認された又は否定できないと判断されたロットは、不具合を取りのぞく措置又は出荷若しくは使用を取りやめる等 (= 出荷済みであれば回収) の措置が必要 (GMP事例集15-2)
- **CAPA**要否の判断が必要 (重大な逸脱については、所要のCAPAをとること) (GMP事例集15-4)

被害拡大防止のために、すみやかな対応が大事

第十五条 逸脱の管理

再掲 (第2条定義)

• 是正措置 (CA)

検知された不適合その他の望ましくない状況の再発を防止するため、その原因となった状態を解消する措置をいうものであること。(GMP省令第二条定義)

• 予防措置 (PA)

生じ得る不適合その他の望ましくない状況の発生を未然に防止するため、その原因となり得る状態を解消する措置をいうものであること。(GMP省令第二条定義)

不適合等検知



是正措置



予防措置

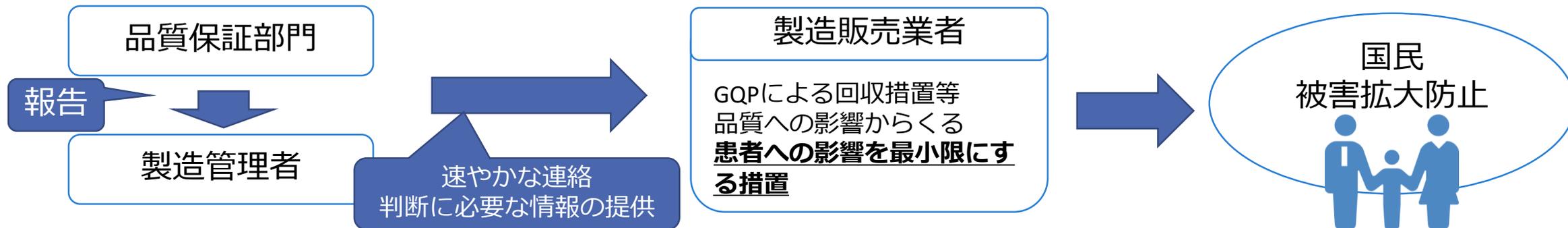
C A P A
Corrective And
Preventive Action

CAPA対応が必要なケース

- 試験検査で規格に適合しない結果となった場合
- 品質情報を得た場合 (製造所に起因するものでないことが明らかでない場合を除く)
- 手順書等や記録の欠落、内容が不正確、不整合な点が判明した場合

第十六条 品質情報及び品質不良等の処理

- 1 製造業者等は、**品質情報を得たとき**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。
 - 一 当該品質情報の内容を記載した記録を作成し、これを保管すること。
 - 二 当該品質情報に係る事項がその**製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き**、**その原因を究明し**、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の**是正措置及び予防措置をとる**こと。
 - 三 前号の原因究明の結果並びに是正措置及び予防措置の記録を作成し、これを保管するとともに、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速やかに報告し、確認を受けること。
 - 四 前号の報告及び確認の記録を作成し、これを保管すること。
- 2 製造業者等は、前項第三号の確認により**品質不良又はそのおそれが判明した場合**には、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、当該事項を**製造管理者に対して文書により報告**させなければならない。また、当該品質情報に関連する製品に係る**製造販売業者に対する速やかな連絡**、**医薬品の回収の判断に必要な情報の提供等**、**所要の措置をとる**とともに、当該措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。



第十六条 品質情報及び品質不良等の処理

• 品質情報とは

定義：製品に係る品質等に関する情報（GMP省令第十六条本文）

→製造販売業者、使用者、医療機関、原材料等の供給者、他の製造業者、
海外における関連情報等、製造業者等で入手した品質等に関する情報

(GMP事例集16-1)

具体的には、

- 医薬品等の使用者からの苦情
- 医療機関からの苦情
- 当該製品、類似製品に関する学会情報
- 海外規制当局の情報 等々

関連する情報は適切に入手できるようなシステムを確立する必要がある

第十七条 回収等の処理

- 1 製造業者等は、**回収された製品を保管する場合**においては、次に掲げる業務を行わなければならない。
 - 一 **回収された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。
 - 二 回収された製品の内容を記載した保管及び処理の記録を作成し、これを保管するとともに、品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。
- 2 **使用又は出荷に不適とされた原料、資材及び製品の保管及び処理**については、前項の規定を準用する。

- **使用又は出荷に不適とされた原料、資材及び製品の保管**とは、例えば、(逐条解説)
 - **試験で規格から逸脱**したことにより使用又は出荷に不適とされた原料、資材及び製品について、原因究明のため一定期間保管
 - **製造手順等からの逸脱**に起因して使用又は出荷に不適とされた原料、資材及び製品について、影響調査及び原因究明のため一定期間保管

※容器等への記載事項に変更があった場合には、変更前の記載がなされている資材及び製品について、使用及び出荷に適さないものとして区分して保管し、適切に処理する
- 「**区分して保管**」について、**別室保管が望ましい**が、混同、汚染等の防止上問題なければ、少なくとも、物理的な分離がされ、包装単位での表示、線引き、ついたて等により明確に区分した、同一の部屋の別の場所を「不合格品置き場」等と明示し、そこに不合格品を保管しても差し支えない（GMP事例集17-3）

第十八条 自己点検

- 1 製造業者等は、次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 一 製造・品質関連業務について定期的に自己点検を行うこと。
 - 二 自己点検の結果を品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。
 - 三. 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。
- 2 製造業者等は、自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務に関し改善が必要な場合においては、所要の措置をとるとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

- 自己点検は、製造・品質関連業務が適切かつ実効性をもって行われているかどうかを評価する（逐条解説）
- 自己点検は毎回すべての事項について実施する必要があるか？
 - 必ずしも、毎回すべての事項について自己点検を行う必要はない。
 - 数回に分けて実施する場合には、定められた期間に、定められた事項をすべて行うようにあらかじめ実施計画を立てた上で実施し、その記録を残すこと。
 - なお、製造管理者及び品質保証に係る業務を担当する組織は、自己点検が行われていることを確認し、自己点検の結果は、製造業者等や製造所に関し管理監督を行う立場の職員等に報告し、その注意を喚起すること。
(GMP事例集18-3)

第十八条 自己点検

自己点検の項目 (逐条解説)

- 製造管理者の業務
- 医薬品製品標準書及び手順書の作成等に係る業務
- 交叉汚染の防止措置に係る業務
- 構造設備の保守、点検等に係る業務
- 製造管理に係る業務
- 品質保証及び試験検査に係る業務
- 品質保証に係る業務
- 安定性モニタリングに係る業務
- 製品品質の照査に係る業務
- 原料等の供給者の管理に係る業務
- 外部委託業者の管理に係る業務
- 製造所からの出荷の管理に係る業務
- バリデーションに係る業務
- 変更の管理に係る業務
- 逸脱の管理に係る業務
- 品質情報及び品質不良等の処理に係る業務
- 回収等の処理に係る業務
- 教育訓練に係る業務
- 文書及び記録の管理並びに文書及び記録の保管に係る業務
- 文書の作成及び、文書及び記録の信頼性確保に係る業務

第十九条 教育訓練

計画書作成→実施→報告書作成

製造業者等は、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造・品質関連業務に従事する**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品質保証に係る業務を担当する組織及び製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。
- 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。

- 教育を受ける職員とは、**製品品質に影響を及ぼしうる職員**のこと。作業所、設備、器具等の清掃、保守、滅菌、点検整備等の業務に従事する職員を含む（逐条解説）
- 「**実効性の評価**」とは、製造業者等として、教育訓練の内容が的確に実務に反映されていることを評価することをいう。例えば、更衣手順の確認のための模擬操作等による評価等（GMP事例集19-5）

第二十条 文書及び記録の管理

- 1 製造業者等は、この章に規定する文書及び記録について、次に掲げる業務を行わせなければならない。
 - 一 文書を作成又は改訂する場合は、承認、配付、保管等を行うこと。
 - 二 手順書等を作成又は改訂するときは、その日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。
 - 三 この章に規定する文書及び記録を、作成の日（手順書等については使用しなくなった日）から五年間保管すること（製品関連は有効期間 + 1年の方が長い場合はその期間保管）。
- 手順書等の写しが存在する場合は、
 - 正本との混同等を防止するために識別示等の措置を講じること
 - 正本を訂正する際すべての写しが確実に訂正されるようにしておくこと
 - 文書を廃止する場合、廃止された文書が意図に反して使用されることを防止すること。

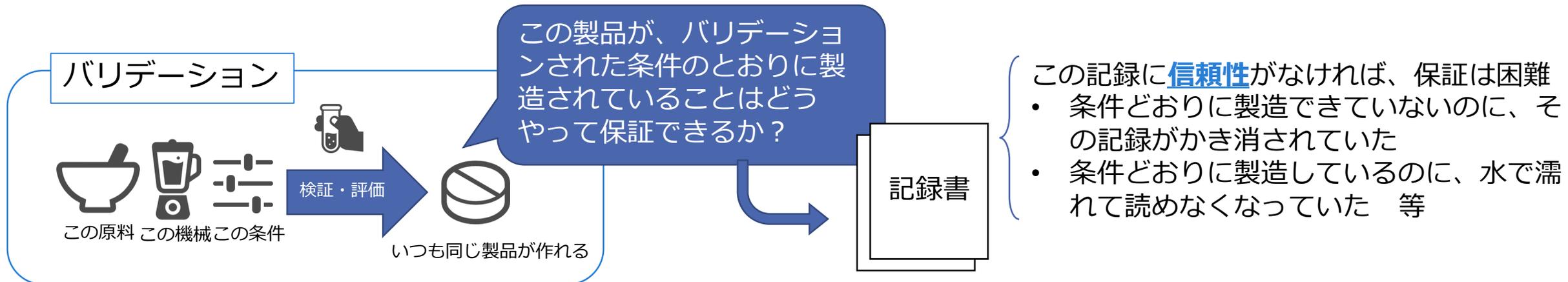
(GMP事例集20-1)

第二十条 文書及び記録の管理

記録に関する手順の作成が必要

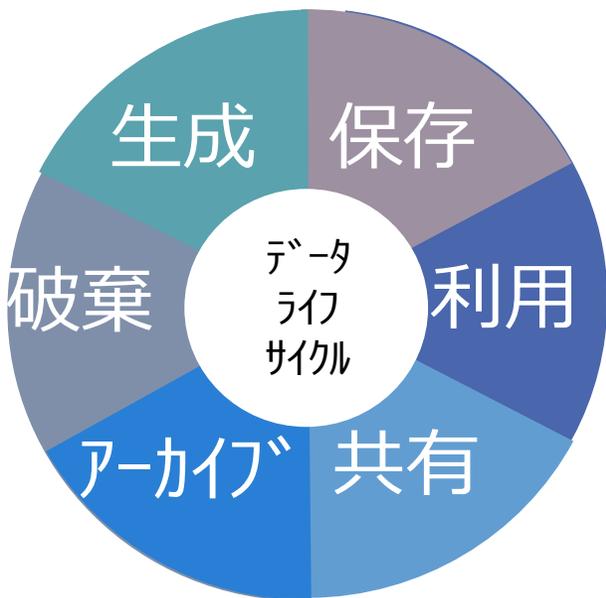
- 2 製造業者等は、手順書等及びこの章に規定する記録について文書に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
- 一 作成及び保管すべき手順書等並びに記録に欠落がないよう、継続的に管理すること。
 - 二 作成された手順書等及び記録が正確な内容であるよう、継続的に管理すること。
 - 三 他の手順書等及び記録の内容との不整合がないよう、継続的に管理すること。
 - 四 手順書等若しくは記録に欠落があった場合又はその内容に不正確若しくは不整合な点が判明した場合においては、その原因を究明し、所要の是正措置及び予防措置をとること。
 - 五 その他手順書等及び記録の信頼性を確保するために必要な業務
 - 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。

• 「記録の信頼性」いわゆる「Data Integrity (DI)」について規定するもの (逐条解説)



第二十条 文書及び記録の管理

ALCOA or ALCOA+



A	Attributable	帰属性	誰が、いつ、なぜ
L	Legible	判読性	判読できるか、永続的か
C	Contemporaneous	同時性	発生した時点で収集され記録されたか
O	Original	原本性	オリジナルかまたは真正なコピーか
A	Accurate	正確性	文書化されないエラーや変更（改ざん）がないか
+	Complete	完全性	メタデータや監査証跡を含む全てのデータを含んでいるか
	Consistent	一貫性	全てのデータとタイムスタンプに一貫性があるか
	Euduring	永続性	コントロールされたメディア（ハードコピーまたは電子的）に記録されているか
	Available	利便性	ライフサイクルを通じて許可されたユーザが利用可能か

A:誰が書いたか判らない

L:文字がかすれて読めない

C:昨日の点検書き忘れたから今書こう

O:生データが書かれた紙を、用紙に転記後捨てた

A:試験データがおかしいからやり直ししよう。過去の履歴は削除しよう。

省令違反です！

薬機法上の医薬品等関連事業者等の責務

薬機法（医薬品等関連事業者等の責務）

第一条の四 医薬品等の製造販売、製造、販売、貸与若しくは修理を業として行う者、薬局開設者又は病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者は、その相互間の情報交換を行うことその他の必要な措置を講ずることにより、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保並びにこれらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止に努めなければならない。

事業者等は
薬機法の目的達成に努めなければならない

薬機法上の国、都道府県等の責務

薬機法（国の責務）

第一条の二 **国は**、この法律の目的を達成するため、医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保、これらの使用による保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止その他の**必要な施策を策定し、及び実施しなければならない。**

薬機法（都道府県等の責務）

第一条の三 **都道府県**、地域保健法（昭和二十二年法律第百一号）第五条第一項の政令で定める市（以下「保健所を設置する市」という。）及び特別区は、前条の施策に関し、**国との適切な役割分担を踏まえて、当該地域の状況に応じた施策を策定し、及び実施しなければならない。**

薬機法の目的達成の為に



**医薬品等の品質、有効性及び安全性の確保
保健衛生上の危害の発生及び拡大の防止**
の目的達成のために行動する