

〔問〕 GMP 6-2 (職員) 医薬品・医薬部外品GMP省令及び施行通知でいう「製造業者等」とは、一般的には会社の経営者と考えて差し支えないか。

〔答〕 製造業者等とは、(外国)製造業の許可(認定)を受けた者(個人又は法人)をいう。医薬品・医薬部外品GMP省令の規定の実際の運用においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の製造所職員の責務及び管理体制において製造所に関し製造業者等としての権限を付与され、製造業者等としての責務に責任を有する者(例:業務を行う役員、工場長等)を規定しておくこと。

第7条(製品標準書)関係

製品標準書一般事項

〔問〕 GMP 7-1 (製品標準書一般事項) 製品標準書を作成する上での注意事項と一般的な様式を示してほしい。

〔答〕 製品標準書は、医薬品・医薬部外品GMP省令、施行通知等に示された内容をすべて盛り込んだ内容とし、あらかじめ品質部門の承認を得るものとする。 「一般的な様式」を一概に決められるものではなく、各製造所の実情に見合ったものを作成すること。

〔問〕 GMP 7-2 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条において、製造業者等は製品ごとに製品標準書を作成し保管することとされているが、個々の製品標準書を新規作成し又は改訂する都度製造業者等が行わなければならないのか。

〔答〕 製造業者等(法人の場合においては法人として)の管理下において作成され運用されることを求めており、個々の作成又は改訂については、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条の規定を踏まえた文書管理方法に従って、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書により権限を与えられた者(組織等)が行うこととして差し支えない。 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条の手順書等についても同様である。 なお、製品標準書については、品質部門の承認を受けることが必要であり、その他の手順書等についても、製品の品質に影響を及ぼす内容については品質部門の承認を得るものとする。

〔問〕 GMP 7-3 (製品標準書一般事項) 承認前のGMP適合性調査を受けるときに医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する手順書等を作成しておく必要があるが、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の作成においては、資材に関する事項についても規定しておかなければならないのか。

〔答〕 承認前のGMP適合性調査を受けるときまでには、容器、被包及び表示物の規格及び試験検査の方法といった資材に関する事項を調査申請に係る製品の製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て記載しておく必要がある。 ただし、資材のうち表示物を取り扱う製造所においては、承認前のGMP適合性調査を受けるときはその時点において規定されているべき事項が記載された製品標準書の案(品質部門のチェックを受けておくものとする。)を提示すればよいが、表示事項等は製造販売承認により規定されたものを製品標準書に記載することとなることから、製造販売承認後ただちに確定させ、品質部門の承認を得るものとする。

〔問〕 GMP 7-4 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第1項第2号に、「法第42条第1項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項」とあるが、具体的にはどのような内容を示しているのか。

〔答〕 公定書に記載された品目に係る製品であればその公定書に示された基準、改善命令を受けた場合における当該命令の内容のうち関連事項、製造販売承認時の条件として追加された事項等を示している。

〔問〕 GMP 7-5 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書

の記載事項に関し、施行通知第3章第3の7(4)アにおいて製品標準書にその製品に係る医薬品の一般的名称及び販売名を記載することとされているが、一般的名称のないものについては医薬品の販売名のみ記載でも差し支えないか。

〔答〕 製品に係る医薬品の一般的名称及び販売名の両方を記載することが原則であること。ただし、その製品に係る医薬品が一般的名称のないものである場合においては、当該医薬品の販売名を記載することで差し支えない。

〔問〕 GMP 7-6 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項に関し、施行通知第3章第3の7(4)エ「製品等の規格及び試験検査の方法」及びオ「容器の規格及び試験検査の方法」については、どの程度まで製品標準書に記載し試験検査を行うべきか。また、生物由来医薬品に係る製品の製品標準書には、どの程度記載し試験検査を行うべきか。

〔答〕

1. 製品等及び容器の規格及び試験検査の方法、日本薬局方に収められている医薬品に係る製品については日本薬局方に記載されている規格及び試験方法、日本薬局方に収められていない医薬品に係る製品については製造販売承認(届出)書に係る規格及び試験方法を記載すること。なお、製造販売承認(届出)書の「規格及び試験方法」の項目が関連通知等からみて現時点においては不十分と考えられる品目にあつては、製造業者等が項目を設定するとともに承認事項の一部変更の申請(該当する場合においては軽微な変更の届出)を行うこと。さらに、上記以外にその製品の特殊性等から品質確保上又は製剤技術上必要と認められるものがあれば、その内容を規定しておく必要がある。また、表示のある容器については、表示事項についても記載しておく必要がある。
2. 生物由来医薬品等に係る製品の製品標準書にあつては、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号の事項についても記載する必要があり、施行通知第3章第3の7(4)又は7(5)及び7(6)のほか、7(8)にあるとおり、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項、原材料である血液が採取された国の国名及び献血又は非献血の別(施行規則第233条(人の血液を有効成分とする生物由来製品等の表示の特例)に規定する人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする生物由来製品及びこれ以外の人の血液を原材料として製造される特定生物由来製品の場合)等についても記載すること。
3. 品質管理に係る検体の採取及び試験検査に当たっての一般的な留意事項については、GMP 8-16及びGMP 11-45を参照すること。
4. 品質管理に係る試験検査は、これら製品標準書に記載された規格及び試験検査方法に基づき行うものとする。

〔問〕 GMP 7-7 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号イの「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」については、生薬については日本薬局方において複数の起源が設定されている例があり、これらを単独で又は混合して使用している。この場合において、製品標準書には使用する可能性のある複数の起源を記載して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。ただし、実際に使用した原料の起源が製造記録、試験検査記録等により追跡することが可能であるようにしておくこと。

〔問〕 GMP 7-8 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号イの「原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格」については、当該原料の起源、性状等を明確にしておくという趣旨であるということだが、原料の品質を確認するために必要な事項を製造業者等において自主的に定めておくこととして差し支えないか。例えば、当該原料の産地を示すことが必要ではない場合もあると考えて差し支えないか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(8)に示されているように、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項については、この条に係る事項として製品標準書に含める必要があり、その他、法令及び通知に示されている事項等、原料の品質を確認するために必要な事項について、製造業者等が規定すること。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号イに示されている「生物由来医薬品等」には、生物由来原料基準が適用される原料を使用していないものもあり、生物由来原料基準適用外の当該原料については、原料の品質を確保するために必要な事項を、GQP省令の規定に基づく取決めを踏まえ製造販売業者との連携の下に製造業者等が規定しておくことで差し支えなく、当該原料の産地を示すことが必要ではない場合もある。

〔問〕 GMP 7-9 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号ロに「製造又は試験検査に使用する動物の規格(飼育管理の方法を含む。)」とあるが、「飼育管理の方法」とは、製造所における飼育管理の方法のみを指すものと考えて差し支えないか。

〔答〕 動物の生産業者における飼育管理の方法も含まれる。

〔問〕 GMP 7-10 (製品標準書一般事項) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条第4号ロの「製造又は試験検査に使用する動物の規格」とは、具体的にはどのようなものか。

〔答〕 動物の繁殖系統、罹患していないことが保証される伝染病、飼育環境等が挙げられる。動物の使用目的に応じて必要な規格を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て設定すること。

成分及び分量

〔問〕 GMP 7-11 (成分及び分量) 日本薬局方製剤総則の注射剤の項に、「本剤で水性溶剤を使用するものは、別に規定するもののほか、血液又は体液と等張にするため、塩化ナトリウム又はそのほかの適切な添加剤を、また、pHを調節するため、酸又はアルカリを加えることができる。」とある。日本薬局方の注射剤に係る製品の製品標準書において、製造販売承認(届出)書に記載がなくてもこれらのものを添加することとして差し支えないか。日本薬局方外の注射剤に係る製品についてはどうか。

〔答〕 いずれの場合においても、製造販売承認(届出)書に記載がなければ添加することは認められない。

〔問〕 GMP 7-12 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄又は「製造方法」欄に精製水と記載のある場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の規定に基づく当該医薬品に係る製品の製品標準書の記載事項において精製水のかわりに滅菌精製水又は注射用水を使用し製造することとしても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 GMP 7-13 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄において「日局〇〇〇」として記載されている成分が引き続き改定後の日本薬局方においても収載された場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)ウ「成分及び分量」及びエ「製品等の規格及び試験検査の方法」については、旧薬局方の基準によるのか、又は新薬局方の基準によるのか。「別紙規格〇〇〇」と記載されている成分が改定後の日本薬局方に新たに収載されたときはどうか。さらに公定書以外のものに収載されたときはどうか。

〔答〕 日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知等に基づいて取り扱うこと。公定書(日本薬局方、生物学的製剤基準及び放射性医薬品基準)以外のもの、具体的には、日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格、日本薬局方外生薬規格、体外診断用医薬品原料規格、殺虫剤指針、食品添加物公定書、医薬部外品原料規格等についても、公定書に準じて成分規格を記載することができる場合もあるが、この場合においては、公定書にも同様のものが収載されているか否か、申請医薬品の投与経路、使用目的等を考慮し、適切な規格であるか考慮する必要がある。

〔問〕 GMP 7-14 (成分及び分量) 漢方のエキス製剤に係る製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)キの「製造方法及び製造手順」において、規格に適合する生薬を原料として用いたにもかかわらず製品の主成分の含量が不足しているときは製造販売承認(届出)書に記載のない成分を不足分に相当する量添加するものとするかは認められるか。

〔答〕 認められない。

〔問〕 GMP 7-15 (成分及び分量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」欄に、規格として日本薬局方〇〇〇と記載されているとき、当該医薬品に係る製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)ウ「成分及び分量」、エ「製品等の規格及び試験検査の方法」及びキ「製造方法及び製造手順」において、日本薬局方の規格には合致するが「日本薬局方」の表示のない原料を使用することとしても差し支えないか。

〔答〕 「日本薬局方」の表示のあるものを優先して使用するものとする。なお、「日本薬局方」の表示のない原料を使用するものとする場合においては、日本薬局方の規格と同等以上のものであることを確認するものとし、必要に応じて追加の規格及び試験検査の方法を設定するなど、原料の品質の確認を慎重に行った上で使用するものとする。

規格及び試験方法

〔問〕 GMP 7-16 (規格及び試験方法) 漢方のエキス製剤に係る製品の製造原料として用いる生薬について、当該製品に関する医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)エ「製品等の規格及び試験検査の方法」において、品質管理上どのような点に留意すべきか。

〔答〕 生薬たる原料については、日本薬局方の規格、日本薬局方外生薬規格等について試験検査を行うものとするとともに、製造業者等が項目を設定し試験検査を実施するものとする等により、優良な品質の生薬を用いるものとするよう留意すること。

〔問〕 GMP 7-17 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に、施行通知第3章第3の7(4)エ「製品等の規格及び試験検査の方法」、オ「容器の規格及び試験検査の方法」又はカ「表示材料及び包装材料の規格」として原料又は資材に関する規格及び試験検査の方法を記載するとき、当該原料又は資材について、それらの供給者から製造方法に関する情報を入手する必要性について示してほしい。

〔答〕 一般に医薬品の品質を確保するためには、各製造工程における製造管理及び品質管理の徹底を図り、次の製造工程へと積み上げていくことが肝要である。このため原料等、他工場において製造されるものについても、その製造状況等に関する情報の入手に努めることが、自らの製造所において製造される製品の品質確保上重要である。特に、原料の製造方法に関する情報については原料の品質とも深い関係があるので把握するようにすること。それが変更されたことが明らかな場合においては、必要に応じて追加の規格及び試験検査の方法を設定し、原料の品質の確認を慎重に行う等適切な変更管理を行うものとする必要がある。

〔問〕 GMP 7-18 (規格及び試験方法) ある製品の製造工程において、成分としては当該製品に係る医薬品の製造販売承認(届出)書に記載のない原料(例えば溶媒等、製品には含有されないもの)を用いることとする場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の作成における注意事項について示してほしい。

〔答〕 設問の場合の原料についての製品標準書の記載も、製品に含有される原料に準じたものとするとともに、当該原料に係る製品についての製品標準書の記載も、これら製造工程中において使用した当該原料の残留に留意したものとする。

〔問〕 GMP 7-19（規格及び試験方法） 改定後の日本薬局方の一般試験法に合わせるために製造販売承認事項の一部を変更することが製剤の改良等になると判断される場合において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書に当該変更を反映し、承認当時の日本薬局方の一般試験法では不合格と判定されても当該変更後の試験方法により合格と判定されたときは合格とすることとしても差し支えないか。

〔答〕 認められない。日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知に従い、試験方法としては承認当時の日本薬局方の試験法によって行うことを原則とするが、改定後の日本薬局方において定める試験法との相違性の十分な確認等に関し、GMP 14-2に留意して変更管理を適切に行い、変更後の内容が製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、日常の試験検査業務において改定後の試験法によって試験検査を行うこととしても差し支えない。なお、設問の事例の場合においては、改定後の日本薬局方に定める一般試験法に適合させるため、製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を速やかに行うこと。

〔問〕 GMP 7-20（規格及び試験方法） 入荷した粗原料を更に精製して、得られたものを製品（製剤）の原料として規格及び試験検査の方法を規定する場合において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7（4）キ「製造方法及び製造手順」において、当該原料をとり出すことなく粗原料の精製から製剤化までを一貫して行う製造方法を記載することは認められるか。

〔答〕 設問の場合における「粗原料」についても、あらかじめ試験検査（外観検査等）を行い、適正なものであることを確認した上で受け入れるものとする。製造販売承認（届出）書にそのような一貫の製造方法が明記されている場合においては認められる。

〔問〕 GMP 7-21（規格及び試験方法） 製造販売承認書の「規格及び試験方法」欄の記載事項のうち性状の項に記載され参考値として扱われるものについては、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書において試験検査を行わなくてもよいこととしても差し支えないか。

〔答〕 原則としては行わないこととしても差し支えない。ただし、関係通知等において規格値とするよう指導されたものについては、試験検査を行うこととするとともに必要があれば速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-22（規格及び試験方法） 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書において、施行通知第3章第3の7（4）エの原料の規格として製造販売承認書に記載された規格のかわりに公定書において定められた規格を用いることとしても差し支えないか。

〔答〕 製造販売承認書の「規格及び試験方法」欄に記載された規格に比して「公定書において定められた規格」がより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認書記載の原料の規格が、現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-23（規格及び試験方法） 原薬に係る製品の製造工程における中間体について、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7（4）エ「規格及び試験検査の方法」においてどのような項目を設定すればよいか。

〔答〕 一概に決められるものではないが、設問の場合においては「中間体」が製造されるまでの工程が管理されていることが確認できる項目を設定し、適切な判定基準を定めるものとする。

〔問〕 GMP 7-24（規格及び試験方法） 原薬に係る製品の製造工程における中間体の試験検査は、すべての工程ごとにすべての事項について行わず、純度等、製品の品質に影響を及ぼす事項のみ行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(4)なお書のウにあるとおり、中間製品の規格及び試験検査の方法が製造販売承認(届出)書若しくは公定書において定められていない場合又は定められていても規格若しくは試験検査の方法に係る規定が不十分である場合においては、製品標準書において、品質管理上必要と判断されるものとして設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記した上で、自主的規格として実施するものとする。

〔問〕 GMP 7-25 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、中間製品についてはどのような試験検査を実施することとする必要があるか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(4)なお書のウにあるとおり、中間製品の規格及び試験検査の方法が製造販売承認(届出)書若しくは公定書において定められていない場合又は定められていても規格若しくは試験検査の方法に係る規定が不十分である場合においては、製品標準書において、品質管理上必要と判断されるものとして設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記した上で自主的規格として実施するものとする。

〔問〕 GMP 7-26 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、試験検査に係る規格を製造販売承認書に記載された規格よりも厳格なものを定めた場合において、製品が当該規格を外れたとき、当該製品の製造所からの出荷の可否の決定をどのように行うこととすればよいか。

〔答〕 施行通知第3章第3の7(4)なお書のアにあるとおり、製造販売承認書において定められている規格に比してより厳格な規格を用いている場合においては、製品標準書において、その規格及びその根拠をあらかじめ品質部門の承認を得て明記の上、実施するものとする。設問の場合、「自主規格」を逸脱した製品については製造工程管理の再点検、再試験等十分な調査をし、その最終的な可否を慎重に判断する必要がある。また、これら「自主規格」を逸脱した場合の取扱いについても、あらかじめ品質部門の承認を得て製品標準書等に明記しておくこと。なお、製造販売承認書記載の規格及び試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うこと。

〔問〕 GMP 7-27 (規格及び試験方法) 製品の品質確保のために用いるガス類、例えば、封入用の窒素ガスの規格及び試験検査は、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書においてどの程度規定する必要があるか。

〔答〕 これらのガス類の試験検査等は、製品の品質に及ぼしうる影響を勘案し必要に応じ規定するものとして差し支えない。

〔問〕 GMP 7-28 (規格及び試験方法) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、製造販売承認(届出)書に記載されている確認試験方法と異なる試験検査の方法を、相関性等を十分に確認した上で原料の確認試験方法として用いることとしても差し支えないか(例えば、赤外吸収スペクトルにより官能基の確認試験を代替することができる場合、薄層クロマトグラムのR_f値をもって成分の確認試験を代替することができる場合等)。

〔答〕 製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法に比してより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認(届出)書に記載の確認試験方法が、現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められる場合については、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請等を行うこと。

〔問〕 GMP 7-29 (規格及び試験方法) 製造販売承認書の「成分及び分量又は本質」欄において、成分の規格として日本薬局方の規格を準用することとする旨規定されているが、その後の日本薬局方の改定により当該成分が日本薬局方から削除されたとき、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、当該改定前に記載されていた規格をそのまま書き下し使い続けることとしても差し支えないか。

〔答〕 日本薬局方の改定等に伴う取扱い等に係る通知等に従うこと。なお、必要に応じて、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-30（規格及び試験方法） 昭和56年から通知により公表されてきている「迅速分析法」を製造販売承認（届出）書に記載されている規格及び試験方法に替えて、日常の品質管理に用いることとしても差し支えないか。

〔答〕 迅速分析法が製造販売承認（届出）書に記載の試験方法との相関性等を十分に有するものであることを示す合理的な根拠があり、かつ、薬事法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認（届出）書に記載の試験方法をもって行われた結果によることが、製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。

製造方法及び製造手順

〔問〕 GMP 7-31（製造方法及び製造手順） 原薬に係る製品の製造工程において後続ロットの製造において再使用するために溶媒を回収（リカバリー）することについて、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において規定する場合における留意点を示してほしい。

〔答〕 製造販売承認（届出）書の記載事項を踏まえて、製造方法等を製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記の上、その範囲内において行うものとする。回収した溶媒については使用目的に応じた規格を設定し、再使用を行う前又は新規の規格適合溶媒と混合する前に、回収した溶媒が規格に適合することを保証するために回収工程をモニタリングし、管理することとし、再使用する溶媒又は混合後の溶媒が使用されるすべての製造工程において適合であることを証明するために適切な試験検査を行うこととする。溶媒の再使用及び新規の規格適合溶媒との混合について、製造記録を適切に作成するものとする。

〔問〕 GMP 7-32（製造方法及び製造手順） 顆粒製剤に係る製品の製造工程においては、粒度の大きいものと小さいものが仕掛りとして残るが、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書においてそれらを次のロットに混合することと定めても差し支えないか。

〔答〕 GMP 2-38を参照すること。

〔問〕 GMP 7-33（製造方法及び製造手順） 日本薬局方に規定する方法の一つにより滅菌を行うものとして製造販売承認を受けている場合においても、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書等において、他の適切な滅菌の方法を特定し、それによることができることとしても差し支えないか。

〔答〕 日本薬局方に規定する方法に比して、「他の適切な滅菌の方法」がより厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認書の製造方法として、滅菌の方法が明記されている場合においては、承認事項の一部変更承認申請を行い承認を得てから行うことが必要である。

標準的仕込量

〔問〕 GMP 7-34（標準的仕込量） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載する事項のうち、施行通知第3章第3の7（4）クの「標準的仕込量及びその根拠」については、どのように考えればよいか。

〔答〕

1. 製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」欄の記載は、原則として製造販売される医薬品の含有する成分及び分量又は本質を定めたものである。標準的仕込量は、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が、市場への出荷後の有効期間（使用期限）内において、製造販売承認（届出）書記載の成分及び分量又は本質を含有するものとなるように定められたも

のであること。なお、製造販売承認（届出）書記載の成分又は本質を含まない医薬品は、原則として無承認無許可医薬品又は不良医薬品である。ただし、注射剤等であって、製造販売承認（届出）書記載の成分は遊離酸であるが医薬品中においては塩の形も検出されるもの、製造販売承認（届出）書記載の成分は塩であるが遊離酸しか検出されないもの等は、直ちに違反とはならないことがある。標準的仕込量については、その設定の根拠があり、かつ、それが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「設定の根拠」とは、原則的には、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータをいうが、原料の含水率に基づく仕込量の増減等については、それに関するデータをもって根拠として差し支えない。ただし、設定の根拠を示すことが困難な場合においては、製造販売承認（届出）書記載の成分及び分量を標準的仕込量とすること。

2. 流通過程における経時変化、季節変化等に対処するために、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品が含有する成分の分量の増減を見込んで標準的仕込量を設定することは、それに関する正当な理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す根拠（バリデーションデータ等）があり、それらが製品標準書等にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっている場合においては差し支えない。ただし、製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品は、製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」に合致しなければならない。なお、ここでいう「正当な理由」とは、医薬品の経時変化を考慮した増量仕込、軟膏剤における季節に合わせた基剤の調製等、当該医薬品の品質を保持する上で必要と認められるものをいう。また、ここでいう「増減の根拠」とは、増減する前後における製造工程をすべて完了し市場への出荷を可とされた医薬品について当該成分を定量したとき製造販売承認（届出）書の「成分及び分量又は本質」及び「規格及び試験方法」の記載に合致することを示すデータ等、増減を行ってもなお当初の目的が達せられることを示す合理的な根拠をいう。
3. 有効成分について、製造販売承認（届出）書に規格幅の設定されているものについては規格幅の上限を超える量を、また、規格幅の設定されていないものについては製造販売承認（届出）書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合においては、1. 又は2. の要件を満たした上、さらに当該成分の分解等についての根拠も示し、かつ、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されていること。なお、ここでいう「分解等についての根拠」とは、製造工程における当該成分の分解産物等が、当該医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠をいう。

〔問〕 GMP 7-35（標準的仕込量） 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書に記載すべき事項としての施行通知第3章第3の7（4）ク「標準的仕込量及びその根拠」に関するGMP 7-34の3. の「分解等についての根拠」にはどのようなものが必要か。

〔答〕

1. 製造工程において揮散すること等のため、分解物が、市場への出荷を可とされた医薬品には残留しない場合においては、残留しないものであるとする根拠。
2. 分解物がすべて既知物質である場合においては、それらの最大無作用量及び当該製品に係る医薬品の用法及び用量からみて当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないものであるとする根拠。なお、当該製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさないことを示す合理的な根拠としては、当該医薬品の用法及び用量を勘案した上での当該分解物を含有する当該医薬品についての毒性試験、薬効薬理試験（例えば当該医薬品の主要な薬理作用についての試験）、生物学的同等性試験（例えば当該試験系によって生物学的同等性の比較が可能である根拠を示した上での動物を用いた生物学的同等試験）等の結果が挙げられる。

〔問〕 GMP 7-36 (標準的仕込量) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、有効成分以外の成分についても、製造販売承認(届出)書記載の分量の110%を超える量を標準的仕込量とする場合においては、当該成分の「分解等についての根拠」を示す必要があるか。

〔答〕 製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 7-37 (標準的仕込量) 半減期の短い放射性医薬品に係る製品の製造において、規格幅の上限を超えるRIの仕込が必要であり、かつこのRIは通常数ngの微量である。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の「標準的仕込量及びその根拠」において増仕込を行うことと記載するとき、「分解物についての根拠」を示す必要があるか。

〔答〕 製品に係る医薬品の有効性、安全性及び品質に影響を及ぼさない限り、原則として、「分解等についての根拠」を示さなくても差し支えない。

〔問〕 GMP 7-38 (標準的仕込量) 有効成分が有効成分以外の成分に吸着され、定量値が低くなる場合において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、これを理由として有効成分を増量して仕込むこととしても差し支えないか。

〔答〕 設問の事例においては、有効成分とそれ以外の成分との相互作用の程度、例えば有効成分以外の成分に吸着された有効成分は生体内において有効であるか否か等不確実な要素があり、一概に決められるものではない。このような場合においては、有効成分を正確に定量することができる試験検査方法を用いることを第一義とすべきである。

〔問〕 GMP 7-39 (標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「微量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定しても差し支えないか。

〔答〕 加えないことは認められない。

〔問〕 GMP 7-40 (標準的仕込量) 製造販売承認(届出)書の「成分及び分量又は本質」に「適量」と記載してある成分については、加えない場合も含むと考え、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において加えないことと規定しても差し支えないか。

〔答〕 原則として加えるべきものと考えられるが、例えばpH調整剤「適量」とあるときは加えない場合もあると考えられる。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、平成12年2月8日医薬審第39号「医薬品の承認申請書の記載事項について」に記載されており、この中で「pH調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

〔問〕 GMP 7-41 (標準的仕込量) 原料の含水率の変動に合わせて、仕込量を増減させることとする場合においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)ク「標準的仕込量及びその根拠」は、含水率の変動にあわせた仕込量の増減に関するデータをもって根拠としても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 GMP 7-42 (標準的仕込量) 製剤化に係る工程において、原料の物性、異なる製剤設備等により、目的とする硬度、粒度分布等の品質を得るために、賦形剤等の増減が必要となる場合がある。医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書において、そのような増減を行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 やむを得ない場合においては、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠(バリデーションデータ等)が製品

標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を検討すること。

〔問〕 GMP 7-4 3（標準的仕込量） 規定の操作により打錠用顆粒を調製したとき、原料の物性により滑沢剤不足による打錠障害を起こすことがある。この場合において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において少量の滑沢剤増量を行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 やむを得ない場合においては、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）が製品標準書等に品質部門の承認を得て明記されており、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。なお、規格外のものを規格に適合させる目的で行ってはならない。設問の場合においては、まず原料の適否の確認、打錠障害の原因、改善方法等について十分検討すべきであり、常に滑沢剤の増量が必要となるようであれば、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を検討すること。

〔問〕 GMP 7-4 4（標準的仕込量） 懸濁剤に係る製品等に用いられるカルボキシメチルセルロース（CMC）について、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、分散の状態を一定にすることを理由として原料のロットごとの粘度特性に応じて仕込量を増減させることとしても差し支えないか。

〔答〕 やむを得ない場合においては、必要最小限の分量に限り認められる場合がある。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。常に増量あるいは常に減量する場合は一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を検討すること。

〔問〕 GMP 7-4 5（標準的仕込量） 注射剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、pH を製造販売承認書の規格又は示性値の範囲内に保持するために、一般的に用いられている pH 調整剤（塩酸、水酸化ナトリウム等）を増減することとすること、又は新たに添加することとしても差し支えないか。

〔答〕

1. 製造販売承認（届出）書の記載に反しない限りにおいて、やむを得ない場合においては、差し支えない。ただし、理由及び当該増減を行っても支障のないことを示す合理的な根拠（バリデーションデータ等）が製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されており、かつ、製品標準書等に基づき製造指図書を増減を特定して指図を行うことができるようなものとするとともに、製造記録が適切に作成されるようになっていること。
2. 新たに添加することとしようとする場合においては、製造販売承認事項の一部変更承認申請を行うこと。なお、製造販売承認申請書において「適量」と記載することができる成分の種類及び具体的な成分名については、平成 12 年 2 月 8 日医薬審第 39 号「医薬品の承認申請書の記載事項について」に記載されており、この中で「pH 調整剤及び錠剤の糖衣剤については、複数の成分についてその分量を「適量」と記載して差し支えない」とされている。

〔問〕 GMP 7-4 6（標準的仕込量） 漢方エキス製剤に係る製品の製造に係る医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、ロットごとのエキスの収率のバラツキに合わせて賦形剤の仕込量を増減することとしても差し支えないか。

〔答〕 GMP 7-34に該当するものは差し支えない。

〔問〕 GMP 7-47 (その他) 製剤バルクの製造から小分け包装までの製造工程を行う製造所において、医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)コの「製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期限」の有効期間又は使用期限の起算は、次のいずれの時点とすべきか。

- 1) 製剤バルク製造作業日
- 2) 製剤バルク試験合格日
- 3) 小分け包装作業日
- 4) 製品試験合格日

〔答〕 有効期間又は使用期限の起算をいつの時点からにすべきかは、一概に決められるものではない。有効期間又は使用期限内においては品質を保證することができるように定めることが必要である。

その他

〔問〕 GMP 7-48 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)サに「用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意又は取扱い上の注意」とあるが、原薬に係る製品の場合においてはどのように記載すればよいか。

〔答〕 製造原料であることが明記してある場合においては、「用法及び用量」及び「効能又は効果」は、「医薬品の製造原料」と記載すること。「使用上の注意又は取扱い上の注意」は自主的な設定も含め、当該項目のある場合において記載すること。

〔問〕 GMP 7-49 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7に掲げられているもののうち、製造販売承認(届出)書の記載事項でもある「成分及び分量(成分が不明なものにあつてはその本質)」、「製品等の規格及び試験検査の方法」、「用法及び用量」及び「効能又は効果」の各項目については、別冊にまとめて管理し、製品標準書には、その索引及び整理番号を記入することとしても差し支えないか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第20条に規定する文書管理その他製造管理及び品質管理に支障のない限りにおいて、ファイルの中において見出し等により容易に目的とする製品に係る事項を検索することができる場合においては一つのファイルの中に複数の製品に係る事項をまとめても差し支えなく、規格及び試験検査の方法等は必要に応じて別冊にしても差し支えない。ただし、その場合においては、製品標準書に当該別冊の文書番号等特定することができるものを記載することにより当該別冊との関連を明確にしておかなければならない。

〔問〕 GMP 7-50 (その他) 製品標準書の記載事項である「用法及び用量」及び「効能又は効果」については製造販売承認(届出)書の写しを引用し添附することとしている場合が多いが、この他添附文書を引用し添附することとしても差し支えないか。

〔答〕 必要事項がすべて記載されているものであれば差し支えない。ただし、引用し添附しているものに変更、差替え等があった場合においても、製品標準書の改訂としてあらかじめ品質部門の承認を得るものとする必要がある。

〔問〕 GMP 7-51 (その他) 医薬品・医薬部外品GMP省令第7条の製品標準書の記載事項としての施行通知第3章第3の7(4)なお書のアに関し、製造販売承認書記載の試験方法より精度の高い新しい試験検査の方法を用いることとする場合において、どのような根拠が必要か。

〔答〕 日本薬局方の通則の規定を参考として、精度、特異性、感度等についての根拠を、目的に応じて確認する必要がある。例えば、特異性が同一の場合においては、平均値に差がなく、標準偏差が同等又はより小さいことを確認する必要がある。なお、薬事法上の最終的な合否の判断は、製造販売承認書に記載の試験方法をもって行われた結果によることを、製品標準書等にあらかじめ品質部門

の承認を得て明記しておくこと。製造販売承認書記載の試験方法が現在の関係通知、科学技術水準等からみて不十分と認められるものについては、速やかに製造販売承認事項の一部変更承認申請（該当する場合においては軽微な変更の届出）を行うこと。

〔問〕 GMP 7-5 2（その他） 医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書の記載事項としての施行通知第 3 章第 3 の 7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」に関し、製品の確認試験において複数の項目がある場合において、一部の項目について確認試験以外の試験検査により実質的に確認することが可能であることから、当該試験検査を当該一部項目に係る確認試験として代用することとしても差し支えないか。

〔答〕 製造販売承認（届出）書に記載されている、確認試験法以外の試験検査が、例えば、製品の化学構造上の特徴に基づいた特異性のある方法であり、そのものの本質を確認することができ、製造販売承認（届出）書に記載の確認試験法より厳格なものであることを示す合理的な根拠があり、それが製品標準書にあらかじめ品質部門の承認を得て明記されている場合においては、差し支えない。ただし、製造販売承認（届出）書に記載されている確認試験のすべての項目を代用することは認められない。

〔問〕 GMP 7-5 3（その他） 原薬に係る製品の製造において、医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書において、施行通知第 3 章第 3 の 7（4）エ「製品等の規格及び試験検査の方法」として原料の受入れ時の試験検査を規定する必要があるか。

〔答〕 あらかじめ品質部門の承認を得て規定しておく必要がある。

〔問〕 GMP 7-5 4（その他） 施行通知第 3 章第 3 の 7（4）の「その根拠となった安定性試験の結果」とは、製造販売承認申請時に提出した安定性試験資料等が引き続き根拠となっており、適切なものであれば、それを引用し添附することをもって足りるものと解釈しても差し支えないか。

〔答〕 承認申請時において安定性試験の途中であった場合においては、承認時まで引き続き実施し提出した試験の成績、また、承認後に安定性に関する試験を行った場合には、その結果等についても対象とすること。平成 15 年 6 月 3 日医薬審第 0630001 号「安定性試験ガイドラインの改定について」等を参照すること。

〔問〕 GMP 7-5 5（その他） 製造販売承認（届出）書又は公定書において有効期間又は使用期限の規定がなく、かつ安定性試験のデータがない製品については、3 年間以上保存されていた参考品を試験し、その結果に経時変化が認められなかった場合において、当該試験の結果を安定性試験に代えて医薬品・医薬部外品 GMP 省令第 7 条の製品標準書の記載事項としての施行通知第 3 章第 3 の 7（4）コ「製品（中間製品を除く。）の保管条件及び有効期間又は使用期限」の根拠として、製品標準書に記載することとしても差し支えないか。

〔答〕 原則として安定性試験を実施する必要がある。ただし、安定性試験データのない古い製品の場合においては、参考品が「通常の保存条件」下において適正に保管されていたものであれば設問のような方法によっても差し支えない。なお、経時変化が認められた場合においては、あらためて安定性試験を実施し、必要な措置を採ることとする必要がある。

第 8 条（手順書等）関係

製造管理基準書一般事項

〔問〕 GMP 8-1（製造管理基準書一般事項） 製造管理基準書を作成する上での注意事項及び一般的な様式を示してほしい。

また、施行通知第 3 章第 3 の 8（7）オの「工程内管理に係る試験検査に関する事項」についての一般的な留意事項を示してほしい。