

〔問〕 GMP 12-5（製造所からの出荷の可否の決定） 製造所からの出荷の可否の決定の結果を製品の個々のラベル等に明示する必要があるか。

〔答〕 製品の個々の容器又は一群の容器は、その管理状態（例：「出荷可否決定待ち」、「出荷可」、「出荷不可」等）を確認することができるようにするものとする（GMP 10-20を参照）。

〔問〕 GMP 12-6（製造所からの出荷の可否の決定） 製造業が市場出荷判定を行う場合は、最終の製造所が実施することとなっており、包装、表示又は保管のみを行う製造業者が市場出荷判定を行うことがある。この場合、当該製造業者は製品の出荷試験として全ての試験項目を行わなければならないか。

〔答〕 当該製造業者が必ずしも全ての試験項目を行う必要はなく、包装表示行為、保管期間等が品質に影響を及ぼさないことを担保したうえで、製剤バルク製造所（一次包装を含む。）における内容物試験結果（その後の輸送や包装・表示作業などで変化がないことが証明されていること）を利用し、自社の包装表示関連の試験データとあわせ評価すること。

なお、上記の内容は製造販売業者との取決めに含まれていることが要件となる。

第13条（バリデーション）関係

バリデーションの目的

〔問〕 GMP 13-1（バリデーションの目的） 施行通知第3章第4（以下「バリデーション基準」という。）の2（1）（バリデーションの目的）において「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」とあるが、あくまで検証することで差し支えないことを確認したい。例えば「混合10分間」という工程の予測的バリデーションは、混合を10分間実施し、採取した各所が均一であれば差し支えないということであり、5分間混合や15分間混合のデータをとることを要求するものではないことを確認したい。

〔答〕 期待される結果とはこの場合「均一性」であり、採取方法の妥当性を確認した上で採取した各所が均一か否かを検証することが必要である。「5分間混合や15分間混合のデータをとること」は、要すれば工業化研究等として行い、結果「混合10分間」と決めたのであれば、その条件において均一性が保たれていることを実生産規模において確認することとなる。

バリデーションの定義

〔問〕 GMP 13-2（バリデーションの定義） 「バリデーション基準」の2（2）アで、「期待される結果」とは...検証可能な規格又は基準をいう。」とあるが、製造販売承認（届出）事項、公定書等には規定されていない「規格又は基準」については製造業者等として設定しても差し支えないか。

〔答〕 市場への出荷の可否の決定に供される最終製品の品質を確保するため、製造販売承認（届出）事項、公定書等にはない「規格又は基準」については、製造業者等として設定することとしても差し支えない。しかし、日本薬局方の規定（例えば、各条の精製水の規格）及び製造販売承認（届出）事項については、これよりも緩和な規格又は基準を採用することは認められない。なお、一般的に認められている基準、例えば最終滅菌法の無菌性の保証レベル「 10^{-6} 以下」等については、それを基準として採用することが望ましい。

〔問〕 GMP 13-3（バリデーションの定義） 「バリデーション基準」の2（2）エで、校正とは「必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等を用いて製造行為中に使用される計測器の表す値と真の値との関係を求めることをいう。」とあるが、「適切な標準器や標準試料」とは、どのようなものを指すのか。

〔答〕 いわゆる国家標準器又はこれにより校正された標準器、日本薬局方に規定された標準品、公定書又は製造販売承認（届出）書の規格に適合した試料等を指している。

〔問〕 GMP 13-4（バリデーシヨンの定義） 「バリデーシヨン基準」の2（2）オにおいて、稼働性能適格性の確認において行うチャレンジテストについては、実生産設備での確認が必須なのか。また、実生産設備によるものではない工業化研究時のテスト結果を使用することは可能か。

〔答〕 チャレンジテストは、必ずしもあらゆる工程の稼働性能適格性の確認に必須のものではないが、チャレンジテストの目的と内容によっては、実生産設備において行う必要があるものと、実生産設備によらない工業化研究時のテスト結果を利用できるものがある。薬剤の安定性を考慮して、可能な限り緩和な条件において蒸気滅菌を行おうとするときは、湿熱抵抗性の強い指標菌を用いたチャレンジテストを行わなければならない。この場合においては、実生産設備において行う必要がある。また、乾燥工程等における薬剤の熱安定性を調べる目的で加熱によるチャレンジテストを行う場合においては、実生産設備によらない工業化研究時のテスト結果を利用することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-5（バリデーシヨンの定義） チャレンジテストを実施すべき製造工程の範囲は、どのように判断するのか。品質に影響を及ぼすと判断された工程を指すのか。

〔答〕 製品の品質に影響を及ぼす可能性があり、重要な変動要因となりうる製造工程について、原料の特性、製造方法、設備の仕様等を考慮しつつ判断することとして差し支えない。

〔問〕 GMP 13-6（バリデーシヨンの定義） 「ワーストケース」という言葉はあくまで稼働性能適格性の確認の際のチャレンジテストにおいて用いられるものであることを確認したい。

〔答〕 「ワーストケース」とは、「バリデーシヨン基準」の2（2）キにおいて定義されているように、標準操作手順の範囲内においての工程許容条件の上限又は下限をいうのであって、かかる条件においても期待される結果が得られることを確認することがチャレンジテストである。チャレンジテストが「ワーストケース」においての品質を確保する手段である。

予測的バリデーシヨン・実生産規模での確認

〔問〕 GMP 13-7（予測的バリデーシヨン・実生産規模での確認） 製造販売承認（届出）書に含量均一性試験が規定されていない錠剤に係る製品の製造においては、どのような方法により含量の均一性を評価することとすればよいか。

〔答〕 例えば、質量偏差試験が適用される場合において、打錠工程の初期、中期及び後期のそれぞれにおいて10錠ずつ採取し1錠ごとの質量を測定するとともに、製造販売承認（届出）書に記載の定量法により有効成分の定量を行い、1錠ごとの質量及び有効成分の定量値から初期、中期及び後期の1錠ごとの推定含量を算出して得られたデータについて統計処理を行い、含量の均一性の評価に代える方法もある。打錠工程の前に含量の均一性の評価を前提に製品の質量偏差を含量の偏差とみなし、個々の製品の質量を測定し、製造販売承認（届出）書に規定されている定量法により得られた有効成分含量を用いて「含量の均一性」を推定する場合（日本薬局方を参照すること。）においては、打錠工程の初期、中期及び後期のそれぞれにおいて製造販売承認（届出）書に記載の定量に必要な錠数（例えば20錠）を採取し、初期20錠から10錠をとり1錠ごとの質量を測定するとともに、 $(W_1, W_2 \dots W_{10})$ 初期20錠をすりつぶして製造販売承認（届出）書記載の方法により定量して、下記の計算式を用いて判定値を計算するとき、この値が15.0%を超えないときは適合とするといった方法もある。

$$\text{判定値} = |M - A| + k s$$

M: 表示量 (100.0%)

A: 定量により求めた1錠あたりの平均含量 (表示量に対する%)

$\chi_1 \dots \chi_{10}$: 1錠に含まれる有効成分含量の推定値 (χ_i)

$\chi_1 = W_1 \times A / W$

$W_1 \dots W_{10}$: 1錠ごとの質量 (W_i)

$\bar{W} = W_1 \cdots W_{10}$ の平均値

k : 判定係数 この場合 k = 2.4

s = 10錠の標準偏差

$s = \sqrt{\sum (x_i - A)^2 / (10 - 1)}$

〔問〕 GMP 13-8 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) バリデーション基準の3

(1) アにおいて「予測的バリデーションが行われていない品目については、実際に当該品目を製造する際に、あわせて実生産規模での確認(原則3ロット)を実施すること」とあるが、具体的にどのように実施することとすればよいか。

〔答〕 まず、この運用措置については、平成7年に旧バリデーション基準を導入した際の既存許可品目を対象に想定していたものであり、施行通知によりこの措置が新たに適用される製品は事実上ないことに十分留意すること。予測的バリデーションが行われていない製品については、あらかじめバリデーション実施計画書を作成し、それに基づき実際に当該製品を製造する際に、個々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実生産において確認するものとする。また、結果的に3ロット分のデータを収集することができた時点において、実生産規模での確認に関する結果報告書を作成するものとする。なお、回顧的バリデーション又はコンカレントバリデーションの適用が妥当と判断される場合においては、この限りでない。

〔問〕 GMP 13-9 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) バリデーション基準の3

(1) アにおいて、「既許可品目」については「実施の際には、合理的な根拠に基づき、グループ化することや指標となる成分のみをもって評価しても差し支えない」とあるが、合理的根拠がある場合とはどのような場合か。

〔答〕 まず、バリデーション基準中「既許可品目」に係る運用措置については、平成7年に旧バリデーション基準を導入した際の既存許可品目を対象に想定していたものであり、施行通知によりこの措置が新たに適用される製品は事実上ないことに十分留意すること。

1. グループ化： 実生産における各既許可品目の製造実績から判断して、製剤特性(生理活性、物理化学的性質、品質規格、有効成分の配合量等)及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合をいう。例えば、製造工程が同等であって、有効成分の分量が若干異なる製品、有効成分以外の成分の種類や分量が若干異なる製品等、製剤特性が全般的に類似しているものが考えられる。なお、グループ化を行う場合においては、それらの製品の範囲及び選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。特に過去の製造実績の少ない製品等についてはグループ化により評価することとして差し支えないかどうかを慎重に検討すること。製品が類似していても、工程管理に不安定要素があるものについては、製品ごとに実生産規模での確認を行うことが必要である。
2. 指標となる成分： 多成分を配合する製品における含量の均一性、溶出性等においては、ある成分の配合量、混合しやすさ、溶出しやすさ、分析精度のよさ等を総合的に考慮した結果、それにより全体を評価することができるものとみなされるような場合をいう。ただし、中間段階の重要工程においては、指標となる成分により評価を行っても差し支えないが、最終段階の重要工程においては、原則として、製造販売承認(届出)書の規格において規定されている有効成分について確認し評価するものとする。なお、指標となる成分により評価を行うこととする場合においては、当該指標成分の選定に関する具体的な根拠をあらかじめバリデーション実施計画書に記載しておくこと。

〔問〕 GMP 13-10 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) バリデーション基準3

(2) 「バリデーションのために製造した製品の取扱いについて」において、「2. (5) イ. に示すバリデーションにおいて製造した製品は、製造販売承認又は一変承認を取得した後において、又は輸出用医薬品又は輸出用医薬部外品を製造しようとするときに適合性調査を受け適合と判断された後において、製造販売承認又は令第74条第1項の届出の規格に適合していることを確認のうえ、製造

所から製品として出荷しても差し支えないこと」とあるが、GQP省令の規定に基づく市場への出荷の可否の決定に供される製品（いわゆる最終製品）を製造する製造所以外の製造所における製品の出荷については、製造販売承認前に実施して差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 GMP 13-11（予測的バリデーション・実生産規模での確認） 単回投与の医薬品に係る製品を、同一の設備を用いて、数種類の容量を充てんする場合において、当該充てん工程は容量ごとに実生産規模での確認を行うものとする必要があるか。

〔答〕 単回投与の医薬品に係る製品の充てん工程については、充てん時間及び充てん速度の影響により工程の変動要因となり得るため、それぞれ実生産規模での確認を行うものとする必要がある。ただし、容量違いのものについては、変動要因となる項目を中心にバリデーションを実施することとしても差し支えない。単回投与の医薬品ではない医薬品に係る製品の充てん工程であって、同一の設備を用いる場合においては、製品の最大容量及び最小容量に係る実生産規模での確認によることとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-12（予測的バリデーション・実生産規模での確認） 同一容量の同一製品を同一仕様の複数の設備を用いて充てんする場合において、それぞれの設備での実生産規模での確認は必要か。

〔答〕 機種及び仕様が同一であっても、設備が異なる場合においては原則としてそれぞれについて実生産規模での確認が必要である。ただし、設備の適格性の確認及び稼動性能適格性の確認が完了しており、各設備間の同等性が確認されていれば、一方の設備を用いて実生産規模での確認を行うことにより他方が省略可能な場合がある。

〔問〕 GMP 13-13（予測的バリデーション・実生産規模での確認） 予測的バリデーションとしての実生産規模での確認において、あらかじめ設定した管理幅においてのワーストケースを想定した確認を行うこととする必要があるか。

〔答〕 実生産規模での確認においては、ワーストケースを想定した確認をすることとする必要はない。

〔問〕 GMP 13-14（予測的バリデーション・実生産規模での確認） 製造販売承認前に「実生産規模での確認」をしなければならないが、年1回しか生産しない製品であっても3ロット実施することとしなければならないのか。

〔答〕 「実生産規模での確認」については、再現性の観点から原則3ロットの製造によることとしている。なお、「実生産規模での確認」としてコンカレントバリデーションを実施する合理的な根拠があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合においては、それを、承認権者及びGMP調査権者（総合機構又は都道府県）に提示することにより認められる場合がある。ただし、その場合においても、3ロットの製造後、速やかにGMP調査権者に3ロット分の実生産規模での確認のデータを提出することが必要である。

〔問〕 GMP 13-15（予測的バリデーション・実生産規模での確認） 剤型及び有効成分が同一であって、濃度（又は含量）や容量が異なるものを数種類製品化する場合において、製造販売承認前の実生産規模での確認は、すべての濃度（又は含量）及び容量のそれぞれについて実施することとする必要があるか。

〔答〕 製剤特性及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合においては、グループ化及び代表製品の選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記した上で、当該代表製品について実生産規模の確認を行うこととしても差し支えない。なお、「グループ化」については、GMP 13-9を参照すること。

〔問〕 GMP 13-16 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 生産規模200kg、500kg及び1,000kgで、同一の製造設備を用いて同一の製品を製造する工程の実生産規模での確認は、最小の200kg規模のみで実施することとしても差し支えないか。

〔答〕

1. 実生産規模での確認の意味は、スケールの変更が製品の品質に影響を及ぼさないことをバリデートすることが目的であるので、設問の場合においては原則として200kg、500kg及び1,000kgの3種類の生産規模のいずれについてもバリデーションを実施することとする必要がある。
2. ただし、ロットサイズが製品の品質に影響を及ぼさない合理的な理由があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されているときは、設問の場合においては3種類の生産規模のうち500kgについては省略することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-17 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 実生産規模での確認における含量の均一性試験のための採取の箇所及び採取の量についてどのように設定すべきか。

〔答〕 採取の箇所は、対象となる製品の製剤特性に応じて、例えば打錠工程においては時系列的に、また、混合工程においては混合機の容量、投入量を考慮して適切な箇所数を設定して差し支えない。採取の量については、有効成分の含量、分析精度等を考慮して設定して差し支えない。採取の箇所及び採取の量は、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

〔問〕 GMP 13-18 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) ジアスターゼ等の酵素を有効成分とした錠剤に係る製品の「含量の均一性」の評価はどのようにしたらよいか。

〔答〕 ジアスターゼ等の酵素製剤のように製造販売承認書の規格の幅が表示量 $\pm 25\%$ を超える場合及び分析精度の面から考えて均一性の評価が困難な場合においては、前工程たる混合工程の均一性を、製造業者等として定めた基準により評価した上で、打錠工程において時系列ごとに採取したものの製造販売承認書の方法による定量値が規格幅に収まっていることを確認し、打錠した個々の製品の質量を時系列ごとに統計処理を行い評価することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-19 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 丸剤に係る製品の製丸工程の実生産規模での確認はどのようにしたらよいか。

〔答〕 製丸工程の初期、中期及び後期において、通常工程どおり乾燥した一定数量について個々の質量のバラツキが期待する範囲内にあることを確認することによること。ただし、質量偏差試験規格が製造販売承認(届出)書に記載のない場合においては、一回の用量のバラツキが製造業者等として設定した期待値の範囲内にあることを確認することによることとしても差し支えない。ただし、必要に応じ練合塊の粘度等の変動による製丸工程への影響のほか、製丸直後の丸剤に係る製品は多量の水分を含むことから、乾燥後の丸剤に係る製品の重量(含量)管理について留意するものとする。なお、製造販売承認(届出)書の規格として崩壊試験が設定されている場合においては、崩壊性についても評価するものとする。

〔問〕 GMP 13-20 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 一般的な漢方エキス製剤等の古い承認書においては、定量法として薄層クロマトグラフィーによるカキトリ法等が設定されていることがある。このような場合においては、HPLCを用いる等、製造販売承認書に記載の方法以外の適切な定量法を用いてバリデーションを行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 実生産規模での確認のために製造販売承認書に記載された方法以外の定量法である分析精度の高いHPLC法等を用いてバリデーションを行うこととしても差し支えない。ただし、GQP省令の規定に基づく市場への出荷の可否の決定に供される製品については、製造販売承認書に記載の規格に係る試験検査を実施するものとする。なおGMP 7-52も参照すること。

〔問〕 GMP 13-21 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 実生産規模での確認において、期待される結果は3ロット連続で適合していなければならないか。

〔答〕

1. 原則として、3ロット連続して適合していること。期待される結果が得られなかった場合においては、その原因究明を行い、原因を取り除いた条件により、再度連続3ロットの実生産規模での確認を行い評価を行う必要がある。
2. ただし、所定の手順に従って規格外試験検査結果の調査を行ったところ明らかな操作ミスがあったことが確認されたとき、停電、設備故障等明らかに製造工程の管理とは関連しない特殊な事項が原因であるとき等においては、そのロットは除き、あらためて実生産したロットと合わせて3ロットとしたものを「連続した3ロット」とみなすこととしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-22 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 複数の製品の製造で設備を共用するとき、同一の製品を3ロット連続して製造することが困難である場合がある。このような場合においても、予測的バリデーションにおける実生産規模での確認は、当該製品の3ロット連続製造により実施しなければならないのか。

〔答〕

1. 実生産規模での確認のための3ロットの製造は、必ずしも同一製品3ロットの製造が他製品の製造もなく連続していることを要しない、すなわち他の製品の生産の合間に行うこととしても差し支えない。ただし、3回連続して適合しなければならない。
2. なお、清浄化、教育訓練の計画的実施等基本的な汚染及び交叉汚染の防止措置が適切になされていることが前提である。

〔問〕 GMP 13-23 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 製造販売承認申請データを作成したときの製造設備と製造販売承認後に実生産を行う設備とが同一である場合においては、その設備による申請用工業化研究品の製造時のデータを実生産規模での確認に用いることは可能か。

〔答〕 製造設備の適格性が維持されており、かつ、設問の「申請用工業化研究品製造時のデータ」を得たときの製造条件等が、行おうとする実生産規模での確認に係るものと同一であり、その旨がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていれば差し支えない。

〔問〕 GMP 13-24 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 同一法人の他の製造所に同一の仕様の製造設備を設置して同一の製品の製造を行うこととするときも、実生産規模での確認は、両製造所とも必要か。同一の仕様の製造設備であれば、どちらかの製造所のみにおいて実生産規模3ロットでの確認を行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 同一の仕様の製造設備であるとしても別の製造設備であり、製造環境等が異なるため、双方の製造設備について実生産規模での確認を行うこととすることが必要である。

〔問〕 GMP 13-25 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 同一の製造所内において同一の製品の重要工程に係る既存製造設備を移設する又は当該製造設備と同一の仕様の製造設備を別に新設する場合においては、実生産規模での確認は、3ロットより少ないロット数の製造により評価することとしても差し支えないか。

〔答〕 以下の要件をすべて満たし、その旨がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合においては、差し支えない。

1. 「移設する既存製造設備」又は「別に新設する同一の仕様の製造設備」について、据付時における設備の適格性の確認及び稼働性能適格性の確認がなされており、かつそれらにより「既存設

備」との同等性が確保されていること。

2. 「既存製造設備」に係る製造工程についての工程管理の定期照査においての結果の集積により、当該工程が安定したものであることが確認されていること。
3. 当該製造設備に係る工程のロットサイズがほぼ一定しており、製造手順等に変更がないこと。

〔問〕 GMP 13-26 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 製剤工程を行う製造所において実生産規模での確認を行う際、使用する原薬については、他の製造業者等により製造されたものであっても3ロット別々のロットを使用した上で当該製剤工程に係るバリデーションを実施することとする必要があるか。

〔答〕 設問の場合においては、「原薬」は当該製造所においては原料である。当該製造所の「製剤工程」について実生産規模での確認を行うに当たって使用する原料は、規格に適合し当該製造所として適正に受け入れたものであれば、同一ロットのものをを用いることとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-27 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) バリデーション基準別紙3-4-1の「予測的バリデーションの実施項目」は、どのように考えればよいか。

〔答〕 製造販売承認申請に当たり行う予測的バリデーションの目的は、製造販売承認申請書に記載された事項を含め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実生産規模においても期待された結果を与えることを検証することにある。予測的バリデーションの範囲としては、「据付時における設備の適格性の確認(新設又は移設設備の場合)」及び「校正」によって適格であることを確認した設備を用いて、実生産を予測した「稼働性能適格性の確認」を行い、工業化研究の結果、類似製品の過去の製造実績等に基づき変動要因を特定し、設定した製造条件等について「実生産規模での確認」を行い、その結果を製品標準書等に反映させることと考えて差し支えない。

〔問〕 GMP 13-28 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 予測的バリデーションの「実生産規模での確認」において、実薬を使用せずに行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 「実生産規模での確認」は、あらかじめ特定された製品の品質に影響を及ぼす変動要因に関して、その変動要因に対する許容条件が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証し、予測的バリデーションの最終段階において実施するものである。したがって、実薬を使って確認を行うものである。

〔問〕 GMP 13-29 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 実施対象となる製造工程については、どの程度のバリデーションを実施すればよいか。また、選択するとすればどのような基準により選択すればよいか。

〔答〕 製造工程のすべての工程又はバリデーション基準別紙3-4-3に記載されたすべての工程を対象にバリデーションを実施することとする必要は必ずしもない。ただし、重要工程のうち最終工程のみを評価すればよいのではなく、品質に大きな影響を及ぼすと考えられる重要工程については一般的に評価するものとするべきである。また、バリデーション基準別紙3-4-3に示されていない工程であっても、当該製品の品質に大きな影響を及ぼす工程がある場合においては、バリデーションを実施するものとする(例:溶出性の評価においてはコーティング工程も十分に評価するものとする。)

〔問〕 GMP 13-30 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 新規製造販売承認申請時に、既存設備を使用して製造を行うこととする場合においては、当該既存設備についてあらかじめ「据付時における設備の適格性の確認」、「校正」及び「稼働性能適格性の確認」を実施する必要はなく「実生産規模での確認」のみを実施することとしても差し支えないか。

〔答〕 製造する製品によっては使用条件を変更する必要がある製造設備もあり、例えば、稼働性能適格性の確認をあらかじめ実施する必要がある場合もあり得る。

〔問〕 GMP 13-31 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 「予測的バリデーション」の中で、実生産規模での確認に先立って実施する適格性確認等は、処方設計時又は製造方法検討時の小スケールのデータをもって充当することができるか。それとも、実生産スケールにおいての製造方法を確立しなければ、実生産規模での確認に先立つ適格性確認等が完了したものはみなされないのか。また、この適格性確認等において必要な製造ロット数の規定は、特にないと解釈しても差し支えないか。

〔答〕

1. 予測的バリデーションにおいて、「実生産規模での確認」に先立って実施されるものは、「据付時における設備の適格性の確認」、「校正」及び「稼働性能適格性の確認」である。「稼働性能適格性の確認」については、最終的には実生産スケールにおいて行うことを原則とし、工業化研究の結果等を踏まえ確立した製造手順等が予想される操作条件の範囲全体にわたり、意図したとおり稼働することを確認するものである。
2. ただし、「実生産規模での確認」において「稼働性能適格性の確認」を併せて行うこととし、その旨がバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合においては、「稼働性能適格性の確認」は実生産スケールによらなくても差し支えない場合がある。なお、「実生産規模での確認」に先立って実施される工業化研究に必要なロット数については医薬品・医薬部外品 GMP 省令には規定されていない。

〔問〕 GMP 13-32 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) バリデーション基準でいう「実生産規模での確認」における「確認」とは、何をもちて確認されたと判断するのか。例えば、製造所の最終製品の規格に合格することをもって「確認」としても差し支えないか。

〔答〕 「実生産規模での確認」は、「稼働性能適格性の確認」がなされた構造設備等を用いて、個々の設備、工程及び製品の品質等が期待される結果を達成していることを、実生産規模において製品を製造することによって確認することをいうものである。したがって、実生産規模において製造された製品がその規格に係る試験検査に合格することのみでは必ずしも十分ではなく、工程内管理に係る試験検査の実施又は採取数の増加等実生産規模においての製造の実施により可能な様々な確認を行うことにより、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することとする必要がある。

〔問〕 GMP 13-33 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) バリデーション基準別紙 3-4-3 (重要工程の例) の固形製剤の品質特性としての溶出性に影響を及ぼす工程として打錠工程及び造粒工程が掲げられているが、製造販売承認(届出)書の規格において溶出試験が設定されていない場合においても、当該工程のバリデーションにおいて溶出性を対象とすることが必要か。

〔答〕 製造販売承認(届出)書の規格に定められていなければ実施義務はない。なお、品質再評価の対象品に係る製品については、GMP 13-46を参照すること。

〔問〕 GMP 13-34 (予測的バリデーション・実生産規模での確認) 含量均一性について、バリデーション基準別紙 3-4-3 (重要工程の例) に例示された重要工程について実生産規模での確認を行おうとする場合において、バリデーション基準でいう「既許可品目」たる固形製剤に係る製品については、含量均一性試験法が承認書に規定されているもののみについて行うこととして差し支えないか。

〔答〕

1. 差し支えない。承認書に含量均一試験法が規定されていない製剤に係る製品については、生理活性、有効成分の濃度、製剤特性等を考慮して「含量の均一性」を製造業者等として確認することが望ましい。ここでいう「含量の均一性」の確認は必ずしも日本薬局方に定める含量均一性試験法の実施を意味するものではなく、①承認書に含量均一性試験法の規定はないが日本薬局方に定

める含量均一性試験法を準用して行う場合、②承認書に規定されている定量法により「含量の均一性」を確認する場合、③質量偏差試験により得られた製品の質量偏差を含量の偏差とみなし、個々の製品の質量を測定し、承認書に規定されている定量法により得られた有効成分含量を用いて「含量の均一性」を推定する場合（日本薬局方を参照すること。）等が考えられる。

2. なお、バリデーション基準中「既許可品目」に係る運用措置については、平成7年に旧バリデーション基準を新たに導入した際の既存許可品目を対象に想定していたものであり、施行通知によりこの措置が新たに適用される製品は事実上ないことに十分留意すること。

工程管理の定期照査

〔問〕 GMP 13-35（工程管理の定期照査） バリデーション基準2（2）コでは、「工程管理の定期照査」の定義として、「製造販売承認取得後等、日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認すること」とあるが、一般的な留意点を示してほしい。また、すべての変動要因について評価及び確認を行うことが必要か。

〔答〕

1. 工程管理の定期照査については、品質部門が実施するものとするのが望ましいこと。
2. 通例、年1回は実施するものであること。
3. 照査の対象には、重要な工程内管理及び製品の重要な試験検査の結果のほか、必要に応じて規格に適合しないすべてのロット又は管理単位、すべての重大な逸脱又は不適合に係る調査の内容、製造工程又は試験検査に係る変更の内容、安定性に関する試験の結果、関連の品質情報及び品質不良等の処理内容、関連の改善措置の妥当性等が含まれるものであること。
4. 必ずしもすべての工程のすべての変動要因について評価及び確認を行うこととする必要はないこと。例えば、重要工程における変動要因及び試験検査項目をあらかじめ適切に特定して実施することとしても差し支えないこと。
5. 照査の結果については評価を行い、是正措置又はバリデーションの再度の実施の必要性を検討するものとする。是正措置が必要であるとされた場合においては、その理由について記録を作成するものとし、当該是正措置を適時に効果的な方法により実施し、完了させるものとする。

〔問〕 GMP 13-36（工程管理の定期照査） 製品ロット数が多数の場合において、バリデーション基準でいう「工程管理の定期照査」の調査対象ロットは、どのように抽出することとすればよいか。

〔答〕 実施方法は、製造業者等として適切に設定しておくことで差し支えない。例えば、一定期間の全ロットを対象とする方法、年間を通じて多数ロットを生産しているような場合においてはランダムに抽出（抽出方法は工程管理の定期照査の目的（例えば季節変動の評価確認等）に見合ったものであること。）を行う等により製造工程の変動要因が許容条件内にあることを検証する方法等がある。

〔問〕 GMP 13-37（工程管理の定期照査） バリデーション基準でいう「工程管理の定期照査」には、日常使用される工程管理図による簡便な管理も含まれるか。

〔答〕 「工程管理の定期照査」の実施においては、過去に製造したロットについて、工程内管理データ、試験検査データ等を工程管理図に記入し、時系列的な解析を行うこととするのも一つの方法である。

〔問〕 GMP 13-38（工程管理の定期照査） 乾燥エキス粉末、軟エキス等（製造専用）に係る製品の原料となる生薬が天産物であり同一ロット内においても品質にバラツキが生じるため、製品中

の指標成分データのロット間の平均値 $\pm 3\sigma$ による管理が困難となる場合においては、どのような方法により工程管理の定期照査を実施するものとするればよいか。

〔答〕 乾燥エキス粉末、軟エキス等に係る製品の各製造工程（抽出、濃縮、スプレードライ等）において、定められた設備を用い定められた製造条件において作業されたこと（下記「漢方エキス製品製造工程管理項目例示表」を参照すること。）を製造記録等から確認し、工程内管理値の変動が定められた範囲内にあることが確認されている場合においては、ロット間の平均値 $\pm 3\sigma$ の管理によらなくても、指標成分、エキス含量、乾燥減量等から必要な項目をあらかじめ選定し、対象ロットが承認規格の範囲内にあることを確認する等の方法によることとして差し支えない。

漢方エキス製品製造工程管理項目例示表

工 程	管理項目などの内容（例示）	
乾燥 エキス 製造 工程	①生薬入荷	<ul style="list-style-type: none"> 鑑別、形態学的品質（医療用漢方エキス製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準又は一般用漢方・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準を参照） 起源、産地、残留農薬等
	②切裁	<ul style="list-style-type: none"> 全形生薬と刻み加工品との相関性（精油を含むもの、水溶性の成分を含むもの、灰分、乾燥減量） 切裁生薬の保管条件
	③秤量	<ul style="list-style-type: none"> 配合量、ロットの確認（複数ロットを混合する場合には、各ロットの配合比率）
	④抽出	<ul style="list-style-type: none"> 抽出機番号、仕込量、生薬投入順序、生薬切裁粒度、抽出溶媒の種類及び量、昇温温度、抽出温度、抽出時間（ろ過工程がある場合には、フィルターの管理方法等）
	⑤濃縮	<ul style="list-style-type: none"> 濃縮機番号、濃縮温度、濃縮時間、真空度、濃縮エキス液量（スプレードライの前の濃度調整）
	⑥乾燥	<ul style="list-style-type: none"> スプレードライ機番号、給気（排気）温度、送風量、噴霧ノズル径、（濃縮）エキス送液速度（流量計又は圧力計）、噴霧液量、噴霧に要する時間
	⑦乾燥 エキス末	<ul style="list-style-type: none"> 均質性の確認（指標成分、エキス含量、乾燥減量、かさ比容を時系列的に一定量採取し調査）。なお、最終混合工程を有する場合には、⑨に準じて実施すること。 収率及び製造販売承認書の規格に係る試験（1ロットにつき1サンプルの採取及び試験でも差し支えない。）
エキス 顆粒 製造 工程	⑧秤量	<ul style="list-style-type: none"> 配合量、原料ロットの確認（原料の乾燥エキス末を複数ロットにわたり使用する場合においては、あらかじめ混合し、少なくとも指標成分についてのロット内においての均一性を確認しておくこと→工程管理の定期照査のためのデータを蓄積する際に必要となる。）
	⑨混合	<ul style="list-style-type: none"> 混合機番号、仕込量、原料投入順序、各原料の粒度及び含水率、混合速度（回転数）、混合時間 均一性の確認（一定時間混合後、あらかじめ指定した箇所について一定量採取し評価：最も分析精度のよい指標成分を選定する。）
	⑩造粒 （乾燥）	<ul style="list-style-type: none"> 造粒機番号。湿式法の場合においては水量及び滴下速度と造粒終点の確認方法等。乾式法の場合においては圧縮ローラーの速度、圧力の管理等。 篩過残の再利用（湿式法の場合においては、投入方法及び篩過残投入量の限度） 湿式法の場合においては、乾燥条件（温度、時間及び風量）及び乾燥の手順等

⑪粉砕・分級	<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用機器番号、振動速度、篩目の大きさ、収率 ・ 均質性の確認（時系列的に試料を採取してもよい）各指標成分、エキス含量、乾燥減量、かさ比容、粒度分布、崩壊性等
⑫充てん・閉そく	<ul style="list-style-type: none"> ・ 充てん工程の初期、中期及び後期において1包ごとの質量を測定する。 ・ 使用機器番号、質量偏差試験（SP包装品等は、水圧等によるシールの完全性の確認）、資材の品質、収率、承認規格試験等

回顧的バリデーション

〔問〕 GMP 13-39（回顧的バリデーション） 回顧的バリデーションを行うに当たっての一般的な注意事項を示してほしい。

〔答〕

1. 「十分確立されている製造工程」であること、具体的には例えば以下の条件（その他GMP 13-42を参照）が整っていることを事前に十分確認の上、その結果をバリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。
 - （1）重要な品質特性及び重要な工程パラメータが明らかにされていること。
 - （2）適切な工程内管理に係る試験検査の判定基準及び管理が設定されていること。
 - （3）職員の作業ミス以外の原因に起因する重要工程の不具合、製品の不良及び設備の適合性と関係なく起きる設備の不具合がないこと。
2. 回顧的バリデーションのために選択されたロットは、規格に適合しなかったすべてのロットを含めて、調査期間中に製造されたすべてのロットを代表するロットであり、工程の恒常性を実証する上で十分なロット数とすること。

〔問〕 GMP 13-40（回顧的バリデーション） バリデーション基準に関し、実生産規模での確認を適切に実施していれば、回顧的バリデーションは不要か。

〔答〕 不要である。

〔問〕 GMP 13-41（回顧的バリデーション） バリデーション基準2（2）スの回顧的バリデーションの定義にある「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する」評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」をすることとしないか。

〔答〕 必ずしも測定値の平均値±3σ値による管理としなくても差し支えない。例えば、CV値、工程能力指数（C_pk）、管理図等を用いることとしても差し支えないが、その工程に係る変動要因が許容条件内であるか否かを検証することができるものとしなければならない。

〔問〕 GMP 13-42（回顧的バリデーション） 既製造販売承認品目に係る製品の製造工程のうち、十分に確立されているものについては、実生産規模での確認の実施に代えて、例外的に回顧的バリデーションにより評価することとすることが可能とされているが、バリデーション基準でいう「十分に確立されている」製造工程に該当しない製造工程とはどのような製造工程か。

〔答〕 GMP 13-39に掲げるものに該当しないもののほか、例えば以下のような製造工程が挙げられる。

1. 過去に製造実績がない又は必要なロット数のデータが収集できていない製造工程
2. 原料、資材、手順、製造設備等について、製品の品質に大きな影響を及ぼしうる変更があった製造工程
3. 工程管理に不安定要素がある製造工程。例えば、次のような場合が考えられる。

- (1) 集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析したとき、規格外となる可能性を推測することができる場合（製造所からの出荷の可否の決定に供される製品の測定値の平均値±3σ値が規格外となるおそれがある場合、工程能力指数（Cpk）が1.33を割り込む場合等を指す。ただし、成分の分析精度の面からこのような評価を行うことができない場合もある。）
- (2) 工程内管理に係る試験検査の実測値が適切に推移していない等、試験検査結果及び製造記録からは「十分に確立された」ことを確認することができない製造工程

〔問〕 GMP 13-43（回顧的バリデーション） バリデーション基準でいう回顧的バリデーションについて「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する」とあるが、そのためにはどの程度の数のロットをどのように抽出することとすべきか。

〔答〕 工程の恒常性を実証するのに十分なロット数とし、規格に適合しなかったすべてのロットを含め調査期間中に実施したすべてのロットを代表するロットを選択するものとする。原則として20以上の連続したロットを対象とすることとして差し支えない。ただし、製造頻度の少ない製品については、少なくとも10以上の連続したロットを対象とすること。なお、年間を通じて多数のロットを製造しているような場合においては、連続していなくても、すべてのロットを代表するようにランダムに抽出することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-44（回顧的バリデーション） 2～3年に1ロットしか製造しない製品等稀にしか製造しない製品については、「実生産規模での確認」を行うかわりに「回顧的バリデーション」を実施することとしてはならないのか。

〔答〕

1. 設問のような事例においては、「十分に確立されている製造工程」とはいえず、実生産規模での確認を行うかわりに回顧的バリデーションを行うことは認められない。
2. 生産頻度の極めて少ない製品を製造する際に、実生産規模での確認にかえてコンカレントバリデーションによるときは、コンカレントバリデーションを行うこととする合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。

〔問〕 GMP 13-45（回顧的バリデーション） バリデーション基準でいう「既許可品目」たるエキス顆粒製剤に係る製品の製造工程について回顧的バリデーションを行う場合においては、概ね20ロットについて指標成分のデータをもって評価することとしても差し支えないか。また、製造販売承認（届出）書において複数の指標成分を規格として設定している場合においては、最も精度のよい厳格な分析を行うことができる成分の一つを選び、これを指標として回顧的バリデーションを実施することとしても差し支えないか。

〔答〕

1. まず、バリデーション基準中「既許可品目」に係る運用措置については、平成7年に旧バリデーション基準を新たに導入した際の既存許可品目を対象に想定していたものであり、施行通知によりこの措置が新たに適用される製品は事実上ないことに十分留意すること。
2. 回顧的バリデーションによることができるかについては、GMP 13-39及びGMP 13-42をもとに慎重に検討を行い、その上で回顧的バリデーションによることとしたときは、その旨を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。原則として20以上の連続したロットを対象とすること。ただし、製造頻度の少ない製品については、少なくとも10以上の連続したロットを対象とすること。
3. エキス顆粒製剤に係る製品の製造工程（混合造粒、乾燥、粉碎分級）において定められた設備を用い定められた製造方法により作業されたことを製造記録等から確認することができるようにされており、その製造記録等から他の成分に係るものも含め工程内管理値の変動が定められた範囲

内にあることが確認できる場合においては、指標成分のデータについて評価することとしても差し支えない。最も精度のよい厳格な分析を行うことができる1成分のデータのみをもって評価することとする（合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。）に当たっては、他の指標成分に係る工程内管理値のほか、エキス含量、乾燥減量、崩壊試験の結果等について規格の範囲内にあることをあらかじめ確認しておくこと。

変更時の再バリデーション

〔問〕 GMP 13-46（変更時の再バリデーション） 品質再評価の対象となる品目に係る製品については、どのようにバリデーションを行うこととすればよいか。

〔答〕

1. 品質再評価の対象となる品目に係る製品については、溶出性の見直しに対応した品質の確認が必要である。したがって、溶出性に関して実生産規模での確認がなされていないものについては、公的溶出試験法が確立した時点において、製品ごとに、実生産規模での確認を行うものとする必要がある。
2. なお、処方変更又は製造方法の変更により溶出性を変更する場合においては、検討段階において溶出性に影響を及ぼす工程（コーティング工程等）を把握した上で、実生産のための製造方法を確立し、溶出性に関して実生産規模での確認を行うものとする。

〔問〕 GMP 13-47（変更時の再バリデーション） 技術上やむを得ない原料の含量バラツキによる力価補正を行うために仕込量の増減を行うこととする場合においては、変更時の再バリデーションの実施は必要ないと考えて差し支えないか。

〔答〕 設問のような力価の補正による仕込量の変動は一定とみなして差し支えない程度のものであることが一般的であり、そのような場合においては、変更時の再バリデーションの実施事由には該当しないため変更時の再バリデーションの実施は必要ない。当該増減の実施については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、製造指図書が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。

〔問〕 GMP 13-48（変更時の再バリデーション） 変更時の再バリデーションに係る実生産規模での確認について、実施するロット数に規定はあるか。類似製品等の製造条件をもとに1ロットの製造をもって検証することができるのであれば1ロットのみの製造によることとしても差し支えないか。

〔答〕 特段の規定はないが、再現性の観点から原則3ロットの製造によることが望ましい。ただし、類似製品等に係る知見により、変更内容が製品の品質に影響を及ぼさないことを予測することができる場合においては、その合理的な根拠が、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記されていれば、認められる場合がある。

〔問〕 GMP 13-49（変更時の再バリデーション） 原料、資材、手順、製造設備等が同じであって、ロットサイズのみを変更するとき、変更時の再バリデーションに係る実生産規模での確認を実施することとする必要があるか。

〔答〕 当該製造設備の設計能力の範囲内にあり、かつ既にバリデートされているロットサイズの1～2割の増減の範囲内であれば（何度も1～2割の増減を繰り返し、結果トータルとしてそれを超える増減となる場合を除く。）、変更時の再バリデーションを行わなくてもよい場合もある。原料その他の条件が同じであっても、ロットサイズの変更が品質に影響を及ぼすおそれのある場合は、変更時の再バリデーションを実施するものとする。

定期的な再バリデーション