

〔問〕 GMP 13-50 (定期的な再バリデーション) 定期的な再バリデーションにおいて、容量が数トンある調製タンクのロードセルの校正については、計量の標準への追跡可能性(トレーサビリティ)が確保された基準分銅を用いた校正は困難であるため、当該基準分銅を用いて検定した小容量のタンクで計量した水を用いて行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 必要とされる精度が確保されるのであれば、差し支えない。

〔問〕 GMP 13-51 (定期的な再バリデーション) 有効成分のみが異なる製品の定期的な再バリデーションは、同一の製造工程において製造するものであれば、いずれか代表製品のみをバリデーションすることとしても差し支えないか。

〔答〕 5年ごとの定期的なGMP適合性調査の要件となる定期的な再バリデーションの内容は、有効成分のみが異なる製品を同一の製造設備を用いて製造する場合においては、当該製造設備について、定期的に据付時に確認した適格性が維持されていることを確認し、計器の校正を定期的に行うほか、無菌性及び非発熱性に関わる製造手順等については稼働性能適格性の確認を行うこととなる。ただし、無菌性及び非発熱性に関わる製造手順等については、有効成分のみ異なる製品を全く同一の製造設備を用いて製造する場合であっても有効成分の特性(粘性、沸点、融点等)の違いによって変動要因が変わるおそれがあるときは、製品ごとに定期的に稼働性能適格性の確認を行うこととしなければならない。代表的製品に係る結果をもって他の製品に係る定期的な再バリデーションを兼ねることとする場合においては、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 13-52 (定期的な再バリデーション) バリデーション基準の3(1)イ(イ)に「工程管理の定期照査のデータ数が不十分なため、傾向の解析を行うことができず、実施時期及び実施項目がまだ確定していない場合においては、バリデーション手順書に実施時期、実施項目、検証その他必要な事項の設定の手順を示しておくこと」とされているが、他の類似製品の例を参考に実施時期及び実施項目を定めて、実施することとしても差し支えないか。

〔答〕 その後の工程管理の定期照査の結果等により見直す旨及び「他の類似製品」の例によることのできる合理的な根拠が、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記されている場合には、差し支えない。

〔問〕 GMP 13-53 (定期的な再バリデーション) 無菌医薬品ではない医薬品に係る製品の品質に関する「定期的な再バリデーション」は、「保守点検時における設備の適格性の確認」及び「計測機器定期点検時の校正」が挙げられているが、バリデーション基準の「定期的な再バリデーション」の定義のうち「製造頻度及び工程管理の定期照査の結果等を考慮して実施時期及び実施項目を定め」の「実施時期」については、どのように定めたらよいか。

〔答〕 「保守点検時における設備の適格性の確認」及び「計測機器定期点検時の校正」の実施時期(頻度)は、通例、既に実施されたこれらの確認及び校正の結果のほか、製造頻度、工程管理の定期照査の結果等を考慮して定められる。

〔問〕 GMP 13-54 (定期的な再バリデーション) 日本薬局方に規定されている滅菌法(例えば121℃、20分間)に基づく滅菌工程を実施する場合において、設備の性能として滅菌装置の温度分布を無負荷の状態において既に確認している場合においても当該滅菌工程のバリデーションは必要か。

〔答〕 必要である。設問の場合において日本薬局方に規定の滅菌条件が滅菌工程の変動要因となる場合において、滅菌装置内に置かれたすべての被滅菌物の品温及び時間が日本薬局方に規定の滅菌条件を満足していることを、負荷時における熱分布試験及び熱透過試験によって検証する必要がある。

〔問〕 GMP 13-55 (定期的な再バリデーション) バリデーション基準別紙3-4-2において、無菌性及び非発熱性に関わる製造手順等についての定期的な再バリデーションには、「保守点検時における設備の適格性の確認」及び「計測機器定期点検時の校正」のほか、「稼働性能適格性の確

認」が義務づけられている。同一の高圧蒸気滅菌装置を用いて、同一の温度、同一の時間、同一の容器材質（形態）、同一の容量及び同一の荷積という条件において処方異なる数種類の製品の滅菌を最終滅菌法により行う工程について稼働性能適格性の確認を行う場合において、当該工程の代表製品に係るデータをその他の製品に係る稼働性能適格性の確認に代用することとしても差し支えないか。

〔答〕 高圧蒸気滅菌装置の保守点検及び計器の校正が適正に行われており、無菌性及び非発熱性以外の品質については評価が完了している場合であって、当該工程に係る製品ごとに熱透過性、薬剤の粘度等の特性を調査し各製品間の滅菌効果の同等性を担保することとしているときは、「代表製品」に係るデータにより評価を行うこととしても差し支えない。この場合においては、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。

洗淨バリデーション

〔問〕 GMP 13-56（洗淨バリデーション） バリデーション基準でいう「洗淨等の作業」のバリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

〔答〕 洗淨作業のバリデーション（以下「洗淨バリデーション」という。）については、以下の点に留意して実施するものとする。

1. 少なくとも複数の製品の製造において共用される、製品の品質に影響を及ぼす設備器具について実施すること（一製品の製造に専用の設備器具であっても、劣化した残留物等を考慮して必要に応じ行うものとする）。
2. バリデーションの対象となる洗淨方法について、残留物の量が限度値以下となることを保証するものとし、バリデートされた洗淨方法については、手順書等に反映するものとする。
3. 洗淨バリデーションに係るバリデーション実施計画書には、対象とする設備、手順、当該設備に係る製品等、許容水準、モニタリング及び管理を行うためのパラメータ、分析法、採取する検体の態様並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載するものとする。
4. 分析法は、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な特異性及び感度を有する妥当なものとする。
5. 採取方法については、設備表面から直接採取する方法（スワブ法）、リンス法等のうち適切なものを用い、洗淨後の設備表面に残留する残留物のレベルを定量的に測定することができるようにすること。原則としてスワブ法によることが望ましい。ただし、設備の設計又は工程上の制約のために製品等が接触する面の拭取りを容易に行うことができない場合（例：配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な設備等）においては、この限りでない。
6. 残留物の限度値は、实际的であり、達成可能であり、当該値未満であることを検証することが可能であり、最も毒性のある又は製品の品質に最も影響を及ぼす残留物又は汚染物に基づいたものとする。
7. 設備の洗淨作業及び殺菌消毒作業（サニタイゼーション）の手順等の検討に当たっては、当該作業が製品中の微生物数又はエンドトキシン量を管理する必要がある製造工程又はそれらによる汚染が問題となりうる製造工程に係るものである場合においては、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を勘案したものとする。
8. 洗淨バリデーションを行った洗淨手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、洗淨バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うものとする。設備の洗淨に係るモニタリングは、分析によるほか、実施可能な場合においては目視により行っても差し支えないこと。

〔問〕 GMP 13-57（洗淨バリデーション） 複数の原薬に係る製品の製造を行う製造所において、当該原薬に係る製品の品質に影響を及ぼす重要工程（晶析工程等）以降の共用の製造設備を対象に洗淨バリデーションを行うとき、残留物又は汚染物の限度値はどのように考えればよいか。

〔答〕 残留物又は汚染物の限度値は、实际的であり、達成可能であり、当該値未満であることを検証することが可能であり、最も毒性のある又は製品の品質に最も影響を及ぼす残留物又は汚染物に基づいたものとする。設定の根拠を、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 13-58 (洗浄バリデーション) 洗浄バリデーションは3回の繰返しが必要か。

〔答〕

1. 洗浄バリデーションは、原則として3回の繰返しデータが必要である。
2. 新たに製造販売承認申請がなされた医薬品に係る製品の製造所において、当該医薬品の承認前GMP適合性調査を受けるに当たっては、当該製品を連続で3ロット製造した時点において実施した1回目の洗浄バリデーションのデータをもって足り、2回目以降の洗浄バリデーションの実実施計画について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。
3. 新製品でも、洗浄バリデーションに関して製造設備を共用する既存製品に係る残留物の量等の特性が類似していることを示す合理的な根拠がある場合においては、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れば、当該既存製品に係る洗浄バリデーション結果を利用することとしても差し支えない。ただし、当該新製品について、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認するものとする。
4. 新設備でも、構造的に既存設備に類似しており、同等の洗浄効果があると考えられる場合において、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、当該設備に係る洗浄バリデーション結果を利用することとしても差し支えない。ただし、最低1回はその洗浄方法により同等の洗浄効果があることを確認するものとする。

〔問〕 GMP 13-59 (洗浄バリデーション) バリデーション基準2(3)ウ「洗浄等の作業」のバリデーションでは、「合理的な根拠に基づき、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、具体的にはどのように指標成分を選定すべきか。

〔答〕 「洗浄等の作業」のバリデーションは、当該作業を実施することにより製品への汚染及び交叉汚染を十分防止することができることを保証することを目的とするものである。したがって、洗浄方法が同一である共用設備の洗浄のバリデーションについて指標となる成分を選定する場合には、各成分の溶解性、当該洗浄方法による除去の困難さ、残留物の限度値、生理活性、投与量、含量等を考慮し、その目的を達成することができることを検証しておくことが必要である。指標成分の選定根拠、指標成分としての残留限度値の設定根拠等を、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 13-60 (洗浄バリデーション) 洗浄バリデーションを実施し、洗浄方法を定めた自動洗浄システムを備えた共用の製造設備については、日常的な管理をどのように行うこととすればよいか。

〔答〕

1. 洗浄バリデーションにおいて得られた知見を反映した衛生管理基準書(GMP 8-2を参照)に従って日常の管理を行うこととするとともに、洗浄バリデーションを行った洗浄手順が日常の製造時に有効であることを保証するために、洗浄バリデーションを行った後においても適切な間隔で定期的にモニタリングを行うものとする。また、洗浄作業に使用する計器については定期的に校正を実施するものとする。
2. なお、洗浄方法等の作業を変更しようとする場合においては「変更時の再バリデーション」を実施するものとする。

〔問〕 GMP 13-61 (洗浄バリデーション) 洗浄バリデーションにおいて用いる分析法は目視による確認によることとしても差し支えないか。

〔答〕

1. 洗浄バリデーションに用いる分析法は、その目的を達成するに足る方法である必要があり、分

析する残留物又は汚染物が限度値以下となるような場合においても適切な検出感度を持つものであることを検証しておく必要がある。目視確認についても、これらの点が満たされるものについては、定量法による分析に代えても差し支えない。

2. なお、目視確認によることとする場合においては、観察者による評価のばらつきが生じないよう教育訓練の計画的実施等適切な措置をあらかじめ講じておく必要がある。

〔問〕 GMP 13-62 (洗浄バリデーション) バリデーション基準でいう「既許可品目」の洗浄工程について、日常の管理(目視での確認結果)によって、現在の洗浄方法に問題がないことが確認されている場合においては、当該「既許可品目」の洗浄工程について新たに洗浄のバリデーションを行わない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. 設問の場合において、定められた洗浄方法により洗浄が行われ、洗浄の効果の確認(GMP 13-61の条件を満たす場合においては目視による確認によっても差し支えない。)を行うことができる場合においては、新たに洗浄バリデーションを行う必要はない。

〔問〕 GMP 13-63 (洗浄バリデーション) 製造設備の洗浄に洗剤(界面活性剤)を用いることとした場合において、洗剤成分の残留の有無の確認をするものとする必要があるか。

〔答〕 洗剤を用いて洗浄を行うこととする場合においては、洗浄バリデーションにおいて、定められた洗浄方法(すすぎ等)により洗剤成分の残留がないことを定量等により確認しておく必要がある。除去しやすい洗剤を用いることとする場合においては、GMP 13-61の条件を満たし、目視確認により残留限度値を十分検出することができることが検証されていれば、乾燥後の目視確認によることとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-64 (洗浄バリデーション) 内用液剤に係る製品の製造工程のうち、調製から充てんに係る工程の複数の製造設備の洗浄バリデーションについては、リンス法により最終洗浄液中の残留物又は汚染物の濃度が限度値以下であることを確認することをもって足りると考えて差し支えないか。

〔答〕 洗浄バリデーションに係る採取の方法については、設備表面から直接採取する方法(スワブ法)によることが望ましい。なお、配管の内部等、スワブ法によることが困難な部分についてはリンス法等適切な方法によることとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-65 (洗浄バリデーション) 同一の仕様の製造設備が2台ある。片方の製造設備の洗浄バリデーションの結果を、もう一方の製造設備の洗浄バリデーションに利用することとしても差し支えないか。

〔答〕 同一の仕様の製造設備の洗浄バリデーションの実施に当たっては、洗浄方法が同一であれば、片方の製造設備の洗浄バリデーションデータを他方の製造設備に係る洗浄バリデーションにおいて利用することとしても差し支えない。ただし、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 13-66 (洗浄バリデーション) 洗浄バリデーションにおいて、配管の内部、充てん機の接液部の内部等手の届かない箇所からの採取においてもスワブ法によることとすべきか。

〔答〕 設問の場合のようにスワブ法の実施が物理的に困難な場合においては、リンス法によることとしてもやむをえない。ただし、その理由を、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。

製造支援システムのバリデーション

〔問〕 GMP 13-67 (製造支援システムのバリデーション) 「製造を支援するシステム」のバリデーションのうち、製造用水供給システムのバリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

〔答〕 目的としている「製造用水供給システム」の特性を考慮し、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合において、その製造用水に期待される品質を合理的に保証することができる程度まで実施するものとする。検証の内容は目的とする対象により様々であり一概に決められるものではない。例えば、注射用水と造粒工程に用いる精製水とでは日本薬局方のそれぞれの規定が異なることから、「製造用水供給システム」の検証の内容は異なることとなると考えられる。

〔問〕 GMP 13-68 (製造支援システムのバリデーション) バリデーション基準2(3)において、イ「製造を支援するシステム」及びウ「洗浄等の作業」については「設備又は機器単位ごとに実施しても差し支えなく」とあるが、どのように実施すればよいか。

〔答〕 複数の製品の製造において共用する製造設備については、必ずしも製品ごとではなく製造設備ごとにその適格性の確認等を行うこととしても差し支えないという趣旨である。

〔問〕 GMP 13-69 (製造支援システムのバリデーション) 製造用水供給システム及び空調処理システムについて、モニタリングを行う項目、場所、時期等を定めて日常の工程管理を実施している場合において、定期的な再バリデーションの実施は必要か。

〔答〕

1. 定期的な再バリデーションとして、「保守点検時における設備の適格性の確認」及び「計測機器定期点検時の校正」を実施するものとする。また、無菌性及び非発熱性に関わる製造手順等においては、「稼働性能適格性の確認」についても実施するものとする。
2. ただし、設問の場合における「モニタリング」において稼働性能適格性の確認項目をすべて確認している場合においては、それをもって稼働性能適格性の確認としても差し支えない場合がある。

〔問〕 GMP 13-70 (製造支援システムのバリデーション) 空調処理システムのバリデーションに関しては、どの程度の範囲まで実施すればよいか。

〔答〕

1. 目的としている「空調処理システム」の特性を考慮し、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合において、当該「空調処理システム」により供給される空気に期待される品質を合理的に保証することができる程度まで実施するものとする。
2. なお、無菌製剤又は無菌原薬に係る製品の作業所に清浄な空気を供給する空調処理システムの場合においては、供給する空気の品質は、日本薬局方の参考情報に収載の「無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法」の「無菌医薬品製造のための空気の清浄度」等を参照して設定した基準に、当該作業所が適合するようものとする。
3. また、非無菌製剤に係る製品の場合においては、空気の清浄度レベルに関し、各製造業者等として基準を設定し、空気中の微粒子数を測定する等の環境測定により空気の品質を確認し、基準への適合を確保するものとする。

バリデーション手順書

〔問〕 GMP 13-71 (バリデーション手順書) バリデーションは、構造設備、手順、工程その

他の製造管理及び品質管理の方法の多岐にわたる項目が対象となりうるが、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第2号のバリデーション手順書は製品ごとにこれらすべての項目について作成することが必要か。また、検証の結果、品質部門への報告もすべて製品ごとに行うことが必要か。

〔答〕

1. まず、基本的に、バリデーション手順書においては、各般のバリデーション及びバリデーションの各段階における計画策定、確認、承認及び文書化の責任者に関して、製造業者等としての全般的な方針、考え方及び実施方法を定めるものとする。なお、これらは上位文書の基準書等で定めてもよい。
2. バリデーション手順書の内容は、製造所ごとに複数の製品共通のものとして作成しても差し支えない。他方、バリデーション基準に基づきバリデーション手順書に基づいて作成されるバリデーション実施計画書については、原則として製品ごとに作成するものとし、バリデーション結果報告書についても、製品ごとに報告するものとしなければならない。ただし、「製造を支援するシステム」及び「洗浄等の作業」のバリデーションに係るバリデーション実施計画書に関しては設備又は機器単位ごとに作成することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-72 (バリデーション手順書) バリデーション手順書において、バリデーション実施計画書の承認は誰が行うものと規定すべきなのか。特に、予測的バリデーションの場合においては研究開発部門の責任者と規定しても差し支えないか。

〔答〕

医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいうバリデーション責任者である。ただし、分野ごとにバリデーション副責任者を置いた場合においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において規定した責任、権限等にしがって担当のバリデーション副責任者に分担して行わせることとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-73 (バリデーション手順書) バリデーション基準2(4)ア(カ)に、バリデーション手順書において定めるべき事項として「その他必要な事項」とあるが具体的に何か。

〔答〕

製造業者等として、バリデーションを実施する上で必要な事項を定めるものである。該当するものがあれば、必ず記載するものとする。

〔問〕 GMP 13-74 (バリデーション手順書) バリデーション基準2(4)ア(イ)に、バリデーション手順書に定めるべき事項として「バリデーションの実施時期(タイミング)に関する事項」とあるが、具体的にどのように記載すればよいか。

〔答〕

バリデーション手順書においては「バリデーション実施計画書において実施時期を定め記載することとする」旨を定め、個別のバリデーションの具体的な実施時期は該当のバリデーション実施計画書に記載することとして差し支えない。

バリデーション責任者

〔問〕 GMP 13-75 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」たる職員は、当該製造所に所属する者でなければならないか。

〔答〕

製造業者等の職員であれば必ずしも当該製造所に所属する者でなくても差し支えない。なお、バリデーション責任者は、バリデーションに関する責任及び権限を有する者であり、製造業者等の規模に応じて製造所ごと又は製造業者等(法人)に1名置くこととしても差し支えない。また、必要に応じて副責任者を置くことは差し支えない。ただし、いずれの場合においても、それぞれの者の業務の責任、権限等をあらかじめ医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書及びバリデーション手順書にあらかじめ規定しておくこと。

〔問〕 GMP 13-76 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」は、製造管理者との兼務としても差し支えないか。また、医薬品・医薬部外品GMP省令の他の規定の「あらかじめ指定した者」との兼務とすることは可能か。医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」は、職制上の責任者でなくても差し支えなく、特段の資格要件はないと解して差し支えないか。

〔答〕 設問のいずれの兼務についても、他の業務に支障がなく、かつ公正に行える範囲において差し支えない。施行通知第3章第3の13(2)にあるとおり、バリデーション責任者には、業務の内容を熟知した職員を指定するものとする。設問の「職制上の責任者」の意味が明らかではないが、当該職員の責任、権限等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書及びバリデーション手順書にあらかじめ適切に規定し、第13条の業務が円滑に行われるようにしておくこと。

〔問〕 GMP 13-77 (バリデーション責任者) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」は、専門分野ごとに複数置くこととしても差し支えないか(バリデーションの内容から研究開発関係、製造関係、試験検査関係、設備関係等一人で全体を網羅することができないこともあるため)。

〔答〕 バリデーション責任者は、バリデーション全体に責任を負う者であって一つの製造所に複数置くことは認められない。ただし、バリデーションの実施においては、様々な部門の多岐に亘る職員が関与することとなりうることから、各分野ごとにバリデーション副責任者を置くことは差し支えない。その場合においては、それぞれのバリデーション副責任者の責任、権限等を医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書及びバリデーション手順書にあらかじめ適切に規定し明確にしておくこと。

バリデーション実施計画書等

〔問〕 GMP 13-78 (バリデーション実施計画書等) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」を兼務する製造管理者が、製造部門の責任者、品質部門の責任者等により組織する「バリデーション委員会」を開催し、バリデーション実施計画書及びバリデーションの結果の評価及び承認を行うこととして差し支えないか。「バリデーション委員会」の役割、機能は別に定め、各バリデーションの実施責任は、各々の担当部署の責任者が負うことを定めている。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」としてのバリデーション責任者は、バリデーションの実施に関する責任及び権限を有する者でなければならない。したがって、設問のように「バリデーション委員会」を開催し、そこでバリデーション実施計画書の承認のための討議等を行うとしても、バリデーションの実施について最終的に責任を負う者は、バリデーション責任者となる。また、バリデーション実施計画書及び結果は、品質部門に文書により報告されなければならない。なお、委員会は、品質部門の意見が十分に反映されるような人数構成、採決方法をとるべきである。

〔問〕 GMP 13-79 (バリデーション実施計画書等) バリデーション実施計画書は、医薬品・医薬部外品GMP省令第13条の「あらかじめ指定した者」、すなわちバリデーション基準でいう「バリデーション責任者」が“自ら”作成することとしなければならないか。又は個々の担当者(実務担当者)が作成したものを確認し、承認する方法によっても差し支えないか。

〔答〕 バリデーション実施計画書の作成責任者は、バリデーション責任者であり、その指示の下に実務担当者が作成に係る作業を行ったものに対しても最終的な責任を負う必要があり、少なくともバリデーション責任者は、バリデーション実施計画書の作成、変更等の承認を行っていただなければならない。

〔問〕 GMP 13-80 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準別紙3-4-2における

工程管理の定期照査の実施に当たっても、バリデーション実施計画書を作成する必要があるのか。

〔答〕 工程管理の定期照査とは、日常的な工程管理の結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件の範囲内にあることを定期的に評価し、確認することである。手順書等に日常的な工程管理等の結果を集積し、評価及び確認する方法をあらかじめ明確に規定しておくこと。工程管理の定期照査のためにバリデーション実施計画書をあらためて作成する必要はない。

〔問〕 GMP 13-81 (バリデーション実施計画書等) 定期的な再バリデーションにおける「保守点検時における設備の適格性の確認」又は「計測機器の定期点検時の校正」の実施頻度が多くなる場合におけるバリデーション実施計画書については、年間計画書のようなものにより1年間に実施するものについてまとめて作成することとしても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合のようにバリデーション実施計画書について年間単位で複数のバリデーションに係るものをまとめて作成することは、その内容が妥当なものであれば、年間計画書のようなものにより作成することとしても差し支えない。ただし、そのような方法によりバリデーション実施計画書を作成することについて、あらかじめバリデーション手順書に定めておくものとする。

〔問〕 GMP 13-82 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準2(5)ア(エ)に、バリデーション実施計画書に定める事項として「検証の方法(検証結果の評価方法を含む。)」とある。「評価方法」の基準については言及されていないが、自主的に定めた基準により評価を行うこととして差し支えないか。

〔答〕 バリデーション実施計画書に定める検証結果の評価方法としての評価基準は、製品の品質を確保するために各製造業者等として設定することとして差し支えない。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 13-83 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準2(5)ア(エ)のバリデーション実施計画書に定める事項としての「検証の方法(検証結果の評価方法を含む。)」には、評価結果が期待される結果と異なった場合において採るべき措置も含めるべきか。

〔答〕

1. 必ずしも必要ではない。バリデーションにおける検証の評価結果が期待する結果と異なった場合において採るべき措置の一般的事項については、あらかじめバリデーション手順書に定めておくこと。
2. 検証の評価の結果見出された不備の改善のための提案は、バリデーション結果報告書において述べるものであること。

〔問〕 GMP 13-84 (バリデーション実施計画書等) 「バリデーション基準」の2(5)ア(ク)のバリデーション実施計画書に定める事項としての「その他必要な事項」とは具体的にはどのようなことか。

〔答〕 製造業者等がバリデーションを実施する上で必要な事項としてあらかじめ自主的に定めるものを指す。該当するものがあれば必ず記載するものとする。

〔問〕 GMP 13-85 (バリデーション実施計画書等) バリデーション結果報告書の作成に当たって留意すべき事項は何か。また、バリデーション実施計画書及びバリデーション結果報告書の作成に当たって、「実施計画・報告書」として様式を一体化することとしても差し支えないか。

〔答〕

1. バリデーション実施計画書に対応するバリデーション結果報告書は、バリデーションにおいて得られた結果を要約し、把握されたすべての逸脱についてコメント(逸脱の原因又は理由を適切に記載するものとする。)し、適切に結論をまとめ、不備の改善のために推奨される変更その

他の提案を含むものとする。

2. 設問のように、バリデーション実施計画書とバリデーション結果報告書とを形式的に一体化して「実施計画・報告書」として作成することとしても差し支えない。ただし、その旨をバリデーション手順書においてあらかじめ定め、実施前に計画の了承を得ておくこと。

〔問〕 GMP 13-86 (バリデーション実施計画書等) バリデーション基準2(5)ア(エ)のバリデーション実施計画書に定める事項としての「検証の方法(検証結果の評価方法を含む。)」については、どのように記載するものとすればよいか。例えば「統計学的方法による」と記載すればよいか。

〔答〕 バリデーション実施計画書を作成するに当たっては、対象製品及び実施項目が既に具体的に定まっていることから、検証の方法についても、設問のような「統計学的方法による」といった抽象的な記載ではなく具体的に記載するものとする。例えば、検証に当たって採取を行う箇所又は測定点、試験検査の方法、分析結果の取扱い(平均値、最高値又は最低値の採用等)、試験検査結果の評価基準等を具体的に記載し、バリデーション実施計画書が実効あるものとなるようにすること。

バリデーション基準適用特例

〔問〕 GMP 13-87 (バリデーション基準適用特例) 国家検定対象医薬品に係る製品の承認前GMP適合性調査を受けるに当たって、その他の医薬品に係る製品と同様にバリデーションを行うこととする必要があるか。

〔答〕 必要がある。ただし、バリデーション基準2(6)ウにあるとおり、「薬事法第43条第1項等の規定による検定を受けるべき医薬品、手数料、検定基準及び試験品の数量を定める件(昭和38年厚生省告示第279号)」において、中間段階における検定基準が定められている医薬品に係る製品については、別途バリデーション基準が定められることとされている。

〔問〕 GMP 13-88 (バリデーション基準適用特例) あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については、バリデーション基準の適用を除外しているが、実施する必要はないのか。

〔答〕

1. あへん系麻薬を原料として使用する医薬品に係る製品については、麻薬及び向精神薬取締法等におけるあへん系麻薬原料の需給の適正管理等の観点から、承認前GMP適合性調査を受けるに当たって実施する製造工程に係る予測的バリデーションにおいて「実生産規模での確認」を実施することを求めない。ただし、「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」については実施するものとする(「稼働性能適格性の確認」については、類似製品に係る確認結果を参考に操作条件等を設定する方法、物理化学的性質の類似したダミーを用いて操作条件の妥当性を確認する方法等がある。))。
2. ただし、製造を支援するシステム、洗浄等の作業といった、あへん系麻薬原料の需給に支障のない製造手順等に係る確認は行うものとする。また、製造販売承認後においては、工程管理の定期照査により工程の安定性及び妥当性を検証すること、コンカレントバリデーションを実施すること等、品質確保上必要と思われる措置を採るものとする。

〔問〕 GMP 13-89 (バリデーション基準適用特例) 成分が分散している液剤に係る製品の含量の均一性に影響を及ぼす製造工程のバリデーションは、どのように行うこととすればよいか。

〔答〕 設問のような製品に係る一般的な製造工程を想定した場合においては、混合工程等を重要工程として評価を行う必要がある。ただし、混合工程における評価が困難である場合においては、充てん工程において評価を行うこととしても差し支えない。例えば、当該工程の初期、中期及び後期において採取した試料をもって評価を行うこととしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-90 (バリデーション基準適用特例) 苦味チンキ等、生薬のエタノール抽出製剤の日本薬局方に規定する試験検査の項目としては、確認試験及びアルコール数が主なものである。生薬エキス分についての明確な規格値が示されていない医薬品に係る製品の製造工程において、含量の均一性は、アルコール数で評価することとしても差し支えないか。生薬エキス分の均一性は、どのように評価し判断するものとすればよいか。

〔答〕 設問の場合においては、「アルコール数」とともに、可能な限りエキス含量その他の規格を製造業者等として設定した上で評価を行うこととすることが望ましい。なお、得られた製品は局方規格のすべての項目を満たしているものとする。また、現在の技術水準に照らして生薬エキス分の均一性に係る定量法がない場合においては、製品のいずれの箇所を採取して確認試験を実施しても陽性となることが確認されたことをもって検証することとしても差し支えない。

バリデーション (その他)

〔問〕 GMP 13-91 (バリデーション (その他)) 注文生産等製造の都合上、ロットサイズを常に一定のものとすることが困難である場合において、バリデーションはどのように行えばよいか。

〔答〕 通例、ロットサイズの変更は、工程の変動要因、ひいては製品の品質に影響を及ぼしうると考えられることから、変更時の再バリデーションを実施することとする必要がある (GMP 13-47を参照)。ただし、設問のように、日常的にロットサイズの変動が見込まれる場合においては、予想される最大と最小のロットサイズについて予測的バリデーションを実施し、その範囲内においての同等性を確認しておくことにより対応することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-92 (バリデーション (その他)) バリデーション基準別紙3-4-3において、含量の均一性という品質特性にとっての重要工程として混合工程が示されているが、製造販売承認 (届出) 書の規格及び試験方法欄において有効成分の定量法 (含量試験法) の規定がなく、確認試験のみが規定されている医薬品 (例えば生薬製剤) に係る製品の含量均一性に係るバリデーションはどのように行うこととすればよいか。

〔答〕 設問の場合においては、製造業者等としての含量試験法を設定することにより対応することを第一義とし、現在の技術水準に照らしても当該有効成分の含量を測定することができない場合においては、当該混合工程によって得られたもののいずれの箇所を採取しても確認試験において陽性となっていることが確認されたことをもって当該混合工程を検証することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-93 (バリデーション (その他)) 製造業者Aにおいて製剤バルクの製造を行い、製造業者Bにおいて充てん、包装及び表示の工程を行っている場合において、①製造業者Bにおいて行う工程のみを他の製造業者に移転する場合、②両製造業者において行う工程を変更することなく製造販売承認の承継を行う場合、のいずれにおいてもバリデーションを行うこととする必要があるか。

〔答〕 設問の①の場合においては、「他の製造業者」の製造所において、移転された工程に関して予測的バリデーションを行うものとする。設問の②の場合については、変更時の再バリデーションを行うこととする必要はない。

〔問〕 GMP 13-94 (バリデーション (その他)) 無菌製剤に係る製品に関するバリデーションは、具体的にはどのような内容について実施することとすればよいか。

〔答〕 注射剤、点眼剤、眼軟膏剤、注射用水 (製剤に限る) の無菌製剤に係る製品の製造工程については無菌性及び非発熱性の確保が重要であり、日本薬局方の参考情報に記載された内容 (培地充てん試験法、最終滅菌医薬品の無菌性保証、無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法等) を参照し、適切に実施するものとする。

〔問〕 GMP 13-95 (バリデーション (その他)) 包装表示工程は、バリデーション基準別紙 3-4-3において重要工程として例示されていないが、包装表示工程についてもバリデーションを行うこととすべきか。

〔答〕 一般的には、包装工程 (一次包装を除く。) 及び表示工程については、必ずしも実生産規模での確認を行わずとも、試験検査の実施、教育訓練の実施等、医薬品・医薬部外品 GMP 省令における基本的要求事項を実施して管理することで足りる場合が多い。例えば S P 包装又は P T P 包装の工程におけるシール性の検証等、製品の品質に及ぼす影響の大きいものについては、その適格性の検証を十分行っておくことが必要である。

〔問〕 GMP 13-96 (バリデーション (その他)) 企業の合併等により製造販売承認書の製造方法欄に記載された製造業者等の名称のみ変更があった場合において、変更後の製造業者等の製造所の重要工程についてあらためて実生産規模での確認を含む予測的バリデーションを実施することが必要か。

〔答〕 設問の場合においては、従前の製造業者等により予測的バリデーションが実施され、恒常性が担保されていれば、構造設備並びに手順、工程その他製造管理及び品質管理の方法に変更がない限り、あらためて実生産規模での確認を含む予測的バリデーションを行うこととする必要はない。

〔問〕 GMP 13-97 (バリデーション (その他)) 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において、新たな名称の医薬品に係る製品の重要工程について実生産規模での確認を含む予測的バリデーションを実施することが必要か。

〔答〕 設問の場合においては、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実生産規模での確認を含む予測的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予測的バリデーションを行うこととする必要はない。

〔問〕 GMP 13-98 (バリデーション (その他)) バリデーションの実施を他社に依頼することは可能か。

〔答〕 製造業者等及びそのバリデーション責任者の責任のもとに、「他社」に依頼する業務の範囲を明確にし、バリデーション手順書に一般的事項を、かつ個別のバリデーションごとに作成するバリデーション実施計画書において具体的事項を規定した上で、分析、統計処理等バリデーションの実務を一部「他社」に委託することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 13-99 (バリデーション (その他)) 実生産規模の確認ロット以外に、それと同等の製造条件で製造した製品を、製造販売承認後にこれらの製品が承認書記載の製造方法どおりに製造されていることの確認、規格に適合していることの確認を行う等、市場への出荷の可否判定を適切に実施した上で、市場へ出荷することは認められるか。

〔答〕 実生産規模の確認ロットと同様に、確定された製造条件、すなわち承認書に記載された製造方法により製造されたロットについては、承認取得後、市場への出荷の可否判定を適切に実施した上で出荷することは認められる。

第 14 条 (変更管理) 関係

〔問〕 GMP 14-1 (変更管理) 製造所において製造場所、製造方法等の変更があった場合、製造業者等として製造販売業者への連絡は必要か

〔答〕 製造販売業者との取決め等に基づき、当該製品の品質に影響を及ぼすと思われる場合は製造販売業者への事前連絡が必要である。GQP 省令及び関係通知等の規定を参照すること。

〔問〕 GMP 14-2 (変更管理) 変更管理に関し留意すべき事項について示してほしい。

〔答〕 変更管理に関し一般的に留意すべき事項としては、例えば以下の事項が挙げられる。

1. GMPに関連するすべての変更は、適切な部門が起案を行い、品質部門による承認を受けるものとする。
2. 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の変更管理手順書には、次の事項を含めるものとする。
 - (1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1項の評価においては、再バリデーションを行う必要性、変更を正当化するために必要な追加試験検査の必要性等の評価を含むものとする。
 - (2) 変更後の製品品質の評価方法及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めるものとする。
 - (3) 変更に関連する文書の改廃及び職員の教育訓練の方法を変更の前にあらかじめ定め、かつ当該文書改廃及び教育訓練を確実に実施するものとする。
 - (4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2項のその他所要の措置として、規格及び試験検査方法、有効期間若しくは使用期限又はリテスト日及び表示を改める必要性の有無について、変更の前にあらかじめ決定しておくものとする。
3. 変更の実施後、変更の下で製造又は試験検査を行った最初の複数のロットについて、必要に応じて評価を行うものとする。

第15条 (逸脱管理) 関係

〔問〕 GMP 15-1 (逸脱管理) 日常の工程管理等により時系列的に集積された変動実績に関し、統計学的に設定された管理幅からの「逸脱」がみられた場合においても、製品の規格幅と比較して狭い範囲によって当該管理幅が設定されていることから、製品規格から外れるおそれのないときは、どのように対応すればよいか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項第2号の重大な逸脱に該当しないのであれば、逸脱の原因を究明し、必要な場合においては「管理幅」等を再検討する等必要な措置を採り、逸脱の内容とともにそれらの記録を残すこと。

〔問〕 GMP 15-2 (逸脱管理) 医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項において「製造手順等からの逸脱が生じた場合」とあるが「逸脱」の概念をどのように考えたらよいか。

〔答〕 施行通知第3章第3の15(3)においては、「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に係るすべての逸脱」について当該条項が適用されることとされている。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令に規定する逸脱を定義したものではないが、原薬GMPガイドライン(平成13年11月2日医薬発第1200号)の用語集では「承認された指示又は設定された基準からの乖離」とある。

第16条 (品質情報・品質不良等処理) 関係

〔問〕 GMP 16-1 (品質情報等) 旧GMP管理規則における「苦情処理」に係る規定が、医薬品・医薬部外品GMP省令第16条において「品質等に関する情報及び品質不良等の処理」と改正されたが、その内容に変更があるのか、変更があれば示してほしい。

〔答〕 従来は医薬品の品質に係る苦情に限り、その処理の手順等を作成し記録することとされていたが、平成16年の医薬品・医薬部外品GMP省令の全部改正により、品質に係る苦情のほか、幅広く品質に関係する情報の適切な処理、品質不良等の処理を求めることとしたものである。