

- (3) 試験検査に使用された検体の量、標準品及び試薬・試液の調製及び試験検査に係るデータ
- (4) 試験検査に係る生データ（試験検査対象に係るロット番号又は管理番号が明らかになるよう識別するものとする。）
- (5) 計量単位、変換係数、等価係数等試験検査中において行われた計算の内容
- (6) 記録の原本の正当性、完全性及び規格への適合性について確認したことを示す、試験検査を行った者以外の者の氏名
- (7) （あれば）所定の分析法に加えた変更（変更管理手順によっていない場合においては、逸脱として処理するものとする。）
- (8) 安定性試験を実施した場合においては、その結果
- (9) （あれば）規格外試験検査結果の取扱い（GMP 8-12を参照）

〔問〕 GMP 11-46（試験検査記録） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査記録に記載する製品、原料又は資材の名称、試験検査項目等は、製造業者等の内部において使用している略号を用いて記載することとしても差し支えないか。

〔答〕 正式な名称と「略号」との関係について最新の改訂状況を識別することができるようにするとともに、教育訓練の計画的実施等必要な措置を採り、混同等のおそれがない合理的根拠が、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れば、差し支えない。

〔問〕 GMP 11-47（試験検査記録） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取記録及び第2号の試験検査記録の記載事項としての施行通知第3章第3の11（3）及び（4）にある「採取した者」及び「試験検査を行った者」の記載の要領は、その都度「何某」と書くかわりに、あらかじめその各々担当者の一覧表を作成して決めておけば、「別紙表〇〇による」等と記載しても差し支えないか。

〔答〕 認められない。その都度担当者の氏名を書くこととすること。

参考品保管

〔問〕 GMP 11-48（参考品保管） 国家検定の対象となる医薬品に係る製品について参考品を保管する場合において、必ずしも検定合格証紙による封をしたものによる必要はないと考えても差し支えないか。

〔答〕 設問の場合においては、参考品は必ずしも検定合格証紙により封をされているものでなくとも差し支えない。

〔問〕 GMP 11-49（参考品保管） 一ロットが2～3種類の包装単位（例えば、100錠、500錠及び1,000錠）の製品に相当する場合において、参考品として保管するのは当該ロットを代表するいずれか1包装単位によることとしても差し支えないか。それともすべての包装単位を保管することとする必要があるか。

〔答〕 設問の場合における参考品の保管に当たっては、必ずしもすべての包装単位一通りを保管する必要はなく、大包装製品は少量サンプルを市場への出荷の可否の決定に供される最終製品と同等の機能の包装形態（例えば、小型の包装形態）のものを保管することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 11-50（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号に規定する「所定の試験検査に必要な量」について、一検体で数項目の試験検査を実施することができる場合においては、当該数項目が同一の検体により足りるものとして試験検査に必要な量を計算しても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

〔問〕 GMP 11-51（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号において、参考品の保管量は所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量とされているが、輸液に係る製

品のような容器の大きなものは実容量の試験を実施するには10本必要となり、所定の試験の2倍量となると相当な量が必要となる。したがって、実容量試験を除いた所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を保管すれば足りるものと考えても差し支えないか。

〔答〕 実容量試験に限り、設問のような取扱いとしても差し支えない。参考品の保管の意義（将来において製品の品質を評価する可能性に備えること）も勘案の上、実容量試験に必要な量を考慮しない合理的な根拠を、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。なお、第十四改正日本薬局方の一部改正（平成17年7月21日薬食発第0721011号「第十四改正日本薬局方の一部改正について」を参照）により、一般試験法「注射剤の採取容量試験法」が追加されるとともに、製剤総則17.注射剤の条における実容量試験に係る記載が「本剤の薬液は、別に規定するもののほか、注射剤の採取容量試験法に適合する」に改正されている。本改正に伴う経過措置期間は、平成19年9月30日までである。

〔問〕 GMP 11-52（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号において、参考品の保管量は所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量とされているが、すべての試験検査に必要な量の2倍量を保管する必要があるのか。

〔答〕 実容量試験（GMP 11-51を参照）、無菌試験及びエンドトキシン試験を除くその他の試験検査に必要な量の2倍量以上を保管することで差し支えない。ただし、無菌試験及びエンドトキシン試験については、適切に試験検査を行うことができる量を保管するものとする。

〔問〕 GMP 11-53（参考品保管） 同一製造業者等のA工場において製剤に係る製品を製造し、B工場において包装を行い市場への出荷可否の決定に供する場合において、参考品の保管はA工場及びB工場のいずれにおいて保管するものとすればよいか。

〔答〕 いずれでも差し支えない。参考品の保管及び利用に関するルール等を、品質管理基準書等にあらかじめ明記するとともに、もし、「A工場」に保管する場合においても、「B工場」の品質部門の指示と責任の下で保管させ、GMP調査に当たって支障のないように配慮すること。なおGMP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ものではない製品（原薬に係る製品を除く。）については、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の参考品保管は不要である。

〔問〕 GMP 11-54（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の規定に基づく参考品の保管を、同一製造業者等（法人）の他の製造所において集中管理により実施することとしても差し支えないか。

〔答〕 参考品を保管する目的は、将来において製品の品質を評価する可能性に備えることにあることから、そのような評価を迅速に行う仕組みがあらかじめ確立されているのであれば、同一製造業者等（法人）の他の製造所において集中管理することとしても差し支えない。この場合において、ルール等を品質管理基準書等にあらかじめ明記するとともに、製造販売業者からの委託を受けて市場への出荷可否決定が行われる製造所の品質部門の指示と責任の下で保管させ、かつ、GMP調査等に当たって支障のないよう配慮すること。

〔問〕 GMP 11-55（参考品保管） 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の参考品の「適切な保管条件」としては、「成り行き室温」又は「製造販売承認（届出）書の貯法欄に明記された条件」のいずれか一つの条件を満たすこととして差し支えないか。

〔答〕

1. 施行通知第3章第3の11（7）において「通常の流通下における保管条件も勘案した適切な条件」とあり、製造販売承認（届出）書の「貯蔵方法及び有効期間」欄に保管条件が明記されている場合においてはその条件下において保管し、それ以外は成り行き室温において保管することとなるが、極端な高温多湿、極端な低温低湿にならないようにすること。
2. なお、いわゆる安定性モニタリング（原薬GMPガイドライン（平成13年11月2日医薬発第1200号）の規定を参照）のための検体保管は参考品保管とは別のものであり、上記の答は、

安定性試験のための検体をICH安定性試験ガイドラインに規定されている条件において保管することを妨げるものではない。

〔問〕 GMP 11-56 (参考品保管) 参考品の保管室には空調がないが、室温は年間18～28℃の範囲内にある。このように結果として空調により管理されたものに相当する環境であっても、通常の流通下における保管条件とみなしても差し支えないか。

〔答〕 みなして差し支えない。なお、いわゆる安定性モニタリング(原薬GMPガイドライン(平成13年11月2日医薬発第1200号)の規定を参照)のための検体保管は参考品保管とは別のものであり、上記の答は、安定性試験のための検体をICH安定性試験ガイドラインに規定されている条件において保管することを妨げるものではない。

〔問〕 GMP 11-57 (参考品保管) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号の参考品の「適切な保管条件」について、施行通知第3章第3の11(7)においては「市場に出荷されるものの形態(大容量等のやむを得ない場合においては市場に出荷されるものと同等の機能の包装を施した形態)」とあるが、最終包装製品の形態を市場への出荷の可否の決定に供される最終製品と同等の機能の包装形態(たとえば小型の包装形態)により保管することとしても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。

MRA等特例

〔問〕 GMP 11-58 (MRA等特例) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項の品質管理の特例により、輸入先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同条第1項第2号の試験検査に代えることとした場合において、同条第2項第1号及び第2号の確認は、当該製品に係る品目の製造販売業者による確認結果を利用して行うこととしても差し支えないか。

〔答〕 差し支えない。なお、医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項第1号及び第2号の確認については、あくまで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製造業者として行うことが求められているものであること。設問のような場合において製造販売業者による確認結果を利用することとしても、確認内容が適切かどうかを製造業者として判断するとともに、利用する場合における手順を、品質管理基準書等にあらかじめ明記しておくこと。

〔問〕 GMP 11-59 (MRA等特例) 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第2項において「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、前項第2号に規定する試験検査(外観検査を除く。)は、輸入した物について輸入先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」とあるが、製造管理及び品質管理の基準(GMP)が我が国のものと同等であると認められる国とはMRA締結国と考えてよいか。また、その対象となる製品はどのようなものか。

〔答〕 GMPが我が国のものと同等であると認められる国とは、MRAを締結又はMOU等を交換している国等を指し、また対象製品はMRAやMOU等の対象範囲に限定される。

スキップ試験

〔問〕 GMP 11-60 (スキップ試験 (含量均一性試験)) 内服固形製剤に係る製品の含量均一性試験をスキップ試験とするには、どのような条件が必要か。

〔答〕 製造条件が確立され、適切に制御されているのであれば、含量均一性は確保することができるものと考えられ、含量均一性試験をスキップ試験とすることは可能である。スキップ試験は、以下の条件をすべて満たす場合においては、製造業者等の判断及び責任において実施することは差し支えない。また、スキップ試験を実際に実施するに当たっては、実施及び中止の条件を、製品標準書等に品質部門の承認を得て明記しておくこと。なお、これらが遵守されているかどうかについては、GMP適合性調査の際に、確認の対象となり得る。

1. 含量均一性に影響を及ぼす成分と、製造工程の変動要因とが明確にされていること
2. 上記変動要因が適切に制御されていること
3. 有効成分の分布が均一であること
4. 製造工程が安定していること

【実施の参考例】

内服固形製剤に係る製品の含量均一性試験のスキップ試験の実施方法

1. スキップ試験の開始条件
 - (1) 製品の含量均一性に影響を及ぼす成分と、製造工程の変動要因とが明確にされていること。製品の含量均一性に影響を及ぼす次のような重要な変動要因に係る情報が、製剤開発の過程において、又は製造工程の解析等により明らかにされていること。
 - ア. 製剤開発及び処方最適化の過程において得られた製剤特性の情報 (例: 原料 (原薬を含む。)) 又は中間製品の物理的特性 (粒子径、含水率、結晶形、安定性等)
 - イ. 製造工程の解析により明らかになった製造工程の変動要因 (例: 混合、造粒、整粒、打錠又は充てん工程の制御因子 (温湿度、速度、時間等)) に係る情報 (特に整粒後の顆粒の粒度分布、粒度別含量 (各粒度分画における含量)、打錠前又は充てん前の顆粒の流動性等に係る情報)
 - (2) 製造工程の解析 (工程バリデーション) が既に行われていること。工程の時系列的変動を把握するため、製造工程の初期、中期及び後期の製品について含量均一性を調査し、ロット内において有効成分の分布が均一であることを確認すること。例えば、錠剤に係る製品は、打錠初期の5時点から各10錠、中期の5時点から各10錠及び最後の5時点から各10錠で合計15時点から150錠等とし、測定時点、個数はロットの規模に応じて変えること。
 - (3) 製品の含量の標準偏差の期待値が目安として表示量の3%以下、又は有効成分濃度の相対標準偏差が2%以下であること。平均含量が表示量から離れる場合においては、次表を参照して標準偏差の値を決める。なお、有効成分濃度とは個々の製品中の有効成分量をそれぞれの製品質量で除した値であり、その標準偏差を平均で割ったものが相対標準偏差である。

判定係数（k）と含量の標準偏差の限度値

k	平均含量		
	95	100	105
2.2	4.55	6.82	4.55
3	3.33	5	3.33
4	2.5	3.75	2.5
5	2	3	2
6	1.67	2.5	1.67

(4) 実生産の連続3ロット以上について、含量均一性、質量偏差及び有効成分濃度の相対標準偏差のデータが得られており、工程の安定性が確認されていること。

2. スキップ試験の開始判定に考慮すべき事柄

治療域の狭い医薬品、作用の強い医薬品等に係る製品の製造にスキップ試験を適用するに当たっては、措置基準値（アクションレベル）の設定を含めて慎重に行う。

3. 開始時まで決めておくべきこと

(1) スキップの間隔及び代替試験（質量偏差試験）の実施の有無

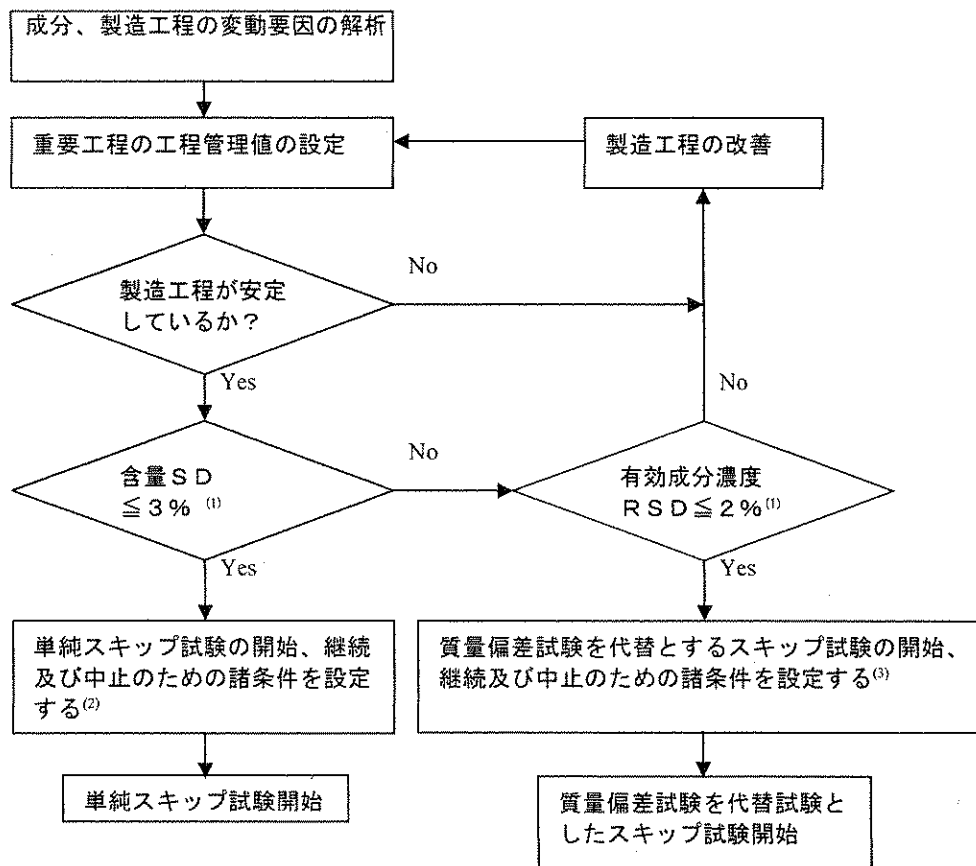
(2) 含量均一性試験に係る工程内チェック項目の設定

(3) スキップ試験中に一定間隔で含量均一性試験を行う場合における措置基準値

(4) スキップ試験中止の要件

(5) スキップ試験に支障をきたすおそれのある逸脱が生じた場合における対処、手順（原因究明、製造所からの出荷又は使用の保留、規格試験の実施等）

(6) 有効成分濃度の相対標準偏差の定期的チェック

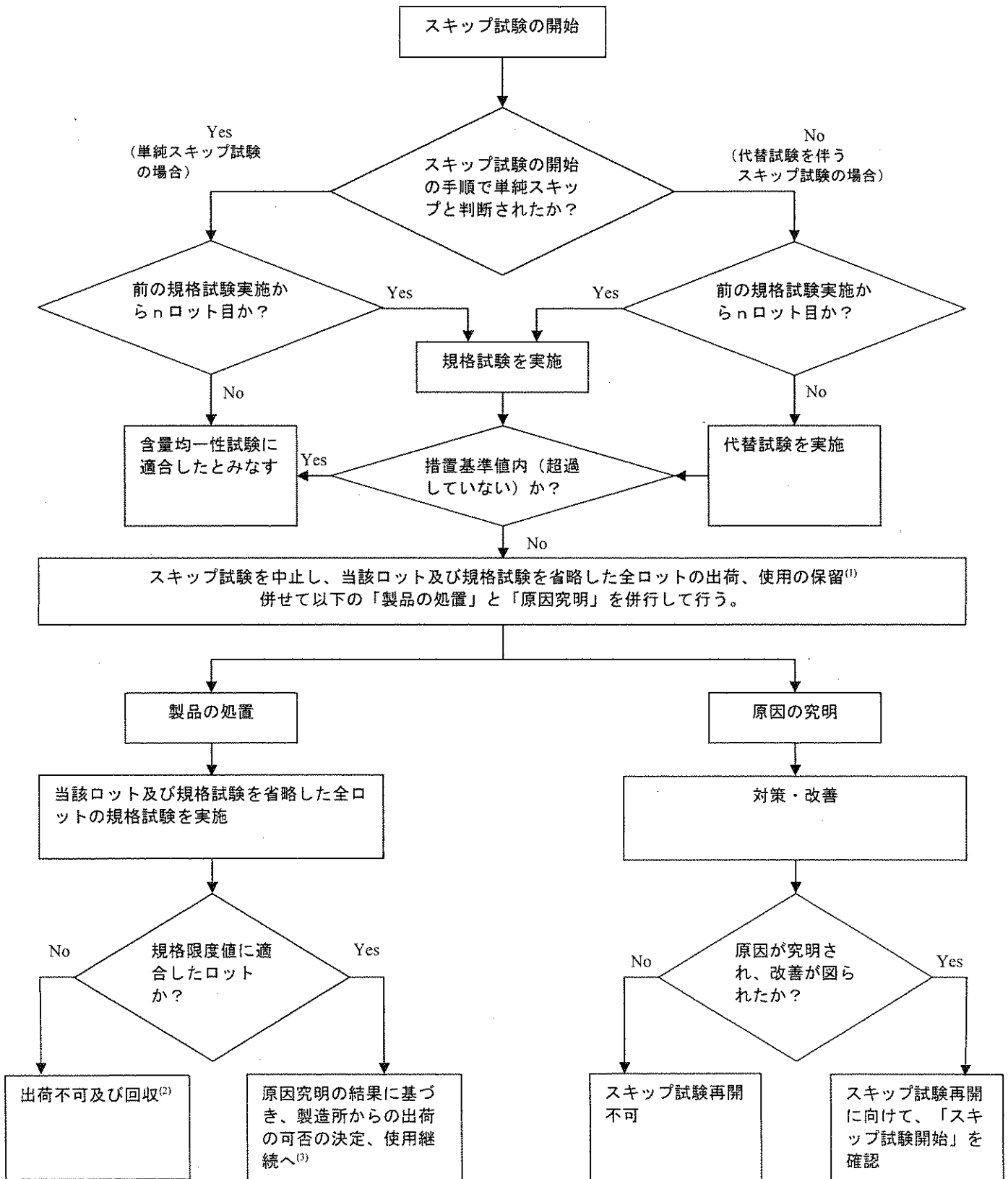


(1) 実生産連続3ロット以上

(2) 含量均一性試験の措置基準値の設定、スキップの間隔、スキップ試験を継続、中止する判断基準の設定等

(3) 質量偏差試験、含量均一性試験の措置基準値の設定、スキップの間隔、スキップ試験を継続、中止する判断基準の設定等

スキップ試験実施手順
nロットごとに規格試験を行う場合



(1) 全ロットとは、前回の規格試験以降に規格試験を省略したロット。

(2) 出荷済みのロットについては速やかに回収を行う。

(3) 原因究明の結果から品質に異常がないと判断することができる場合においては出荷可能

〔問〕 GMP 11-61（スキップ試験（確認試験）） 製剤に係る製品の確認試験をスキップ試験とするには、どのような条件が必要か。

〔答〕 設問の場合におけるスキップ試験は、以下の条件をすべて満たす場合においては、製造業者等の判断及び責任により実施することとして差し支えない。また、スキップ試験を実際に実施するに当たっては、実施及び中止の条件を、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。なお、これらが遵守されているかどうかについては、GMP適合性調査の際に、確認の対象となり得る。

1. 製剤に係る製品の定量法等に、特異性のある方法が用いられていること。
2. 原薬（原料）の受入れにおいて、当該製造所において外観検査及び確認試験が行われていること。
3. 当該原薬（原料）の使用を製造記録によって確認することができること。

【実施の参考例】

製剤に係る製品の確認試験のスキップ試験の実施方法

1. スキップ試験の開始条件：以下の（１）～（３）のすべての条件を満たす場合において、スキップ試験を開始することができる。
 - （１）製剤に係る製品の定量法、純度試験等に特異性のある手法が用いられていること。当該成分の分析法バリデーションにおいて特異性が検証されていること。分析法バリデーションにおける特異性の検証が十分でない場合においては、特異性に関する評価を行うこと。
 - （２）原薬（原料）の受入れ時に、当該製造所において外観検査及び確認試験を行っていること。原薬（原料）の受入れの手順及び試験検査の手順が整備され、原薬（原料）の受入保管記録、試験検査記録等によりそれらの実施状況を確認することができること。
 - （３）この原薬（原料）の使用が製造記録によって確認することができること。製造記録において使用した原薬（原料）のロットを確認することができること。
2. 開始時まで決めておくべきこと
 - （１）スキップの間隔
 - （２）スキップ（試験省略）しているロットの評価方法の設定
 - （３）スキップ試験中止の要件
 - （４）スキップ試験に支障をきたすおそれのある逸脱が生じた場合における対処、手順（原因究明、製造所からの出荷の保留、規格試験の実施等）

第12条（出荷管理）関係

〔問〕 GMP 12-1（製造所からの出荷の可否の決定） 医薬品・医薬部外品GMP省令第12条第1項に、「製造管理及び品質管理の結果を適正に評価し…」とあるが、品質部門は、どの程度の内容（結果）まで評価する必要があるか。

〔答〕 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第3号のいわゆる製造記録、第11条第1項第2号の試験検査記録等を適切に確認し、第10条第1項第9号の製造部門からの製造管理が適切に行われていることを確認した内容（結果）の報告についての第11条第3項の規定に基づく確認及び第11条第1項第5号の試験検査の結果の判定又は第11条第2項の確認を適正に評価する必要がある。評価の内容の程度は、製造所の実情、製品等によっても異なることから一概には定められない。

〔問〕 GMP 12-2（製造所からの出荷の可否の決定） 医薬品・医薬部外品GMP省令第12条第4項の規定「（製造所からの出荷の可否の）決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」に関し、製造業者が、輸液等保管上スペースを要する製品について、便宜上、その製造所からの出荷の可否の決定の前に自社の配送センター（卸売一般販売業の許可あり）の倉庫へ移動することとしても差し支えないか。

〔答〕

1. 製造所からの出荷の可否の決定がなされていない製品を、卸売一般販売業者の倉庫へ移動することはできない。
2. ただし、設問の場合において「配送センターの倉庫」において「自社」が包装等区分製造業許可を有する場合であって、専ら当該製造業者の製品の保管のみを行うものであるときは、その旨をそれぞれの医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」に関する文書、製造管理基準書等にあらかじめ明記した上で、「配送センターの倉庫」への移動を行うこととしても差し支えない。
3. なお、表示、区分保管等の混同防止措置を採ることは言うまでもない。

〔問〕 GMP 12-3（製造所からの出荷の可否の決定） 医薬品・医薬部外品GMP省令第12条第4項に、「（製造所からの出荷の可否の）決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」とされているが、その製造所からの出荷の可否の決定の前に従来のいわゆる「分置倉庫」に出庫することとしても差し支えないか。

〔答〕 製造所から専ら同一製造業者の保管のみを行う包装等区分製造所へ出庫する場合においては、その旨をそれぞれの医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」に関する文書、製造管理基準書等にあらかじめ明記した上で、試験検査結果が判明する（出荷の可否の決定）前に出庫することとしても差し支えない。

〔問〕 GMP 12-4（製造所からの出荷の可否の決定） 1ロットの充てん包装作業が数日間にかつた場合において、1日分ごとに製造所からの出荷の可否を決定することとしても差し支えないか。

〔答〕

1. ロット構成（GMP 2-23、GMP 2-27を参照）の観点から支障がない合理的な理由があり、設問のような製造所からの出荷の可否の決定を行うことについて、医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第1号の「製造所からの出荷の管理に関する手順」に関する文書、製造管理基準書等にあらかじめ明記していれば差し支えない。
2. なお、充てん作業中に問題が発生した場合における対処方法をあらかじめ定めておくこと等必要な措置を講じておくこと。

〔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〕 市場へのお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（バリデーションの定義） 「バリデーション基準」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（バリデーションの定義） 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（バリデーションの定義） 「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、「バリデーション基準」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。

予測的バリデーション・実生産規模での確認

〔問〕 GMP 13-7（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（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、（W1、W2…W10）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%）

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

$\chi_1 = W_1 \times A / W$

W1…W10： 1錠ごとの質量（Wi）

$\bar{W} = W_1 \cdots W_{10}$ の平均値

k : 判定係数 この場合 $k = 2.4$

s = 10錠の標準偏差

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

〔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働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ける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ション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会含むことから、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りうる。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必要がある。

〔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