

- 5.30 医薬品・医薬部外品GMP省令第9条第1号並びに第10条第6号及び第8号の構造設備の清浄化(消毒、殺菌及び滅菌を含む。)及び定期的な点検整備のほか使用に係る記録には、年月日、時刻(必要な場合に限る。)、当該構造設備により製造した製品の名称及びロット番号並びに清浄化及び点検整備を行った職員の氏名を記載するものとする。
- 5.31 一の製品の専用の構造設備であつて、かつ、当該製品のロットが追跡可能な連続したものである場合においては、必ずしも当該構造設備の記録をロットごとに作成する必要はない。なお、専用の構造設備を用いるときに、清浄化、定期的な点検整備及び使用に係る記録は、製造記録の一部としても差し支えない。

5. 4 包装資材及び表示物の記録

- 5.40 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の資材の保管及び出納に係る記録には、施行通知等に規定する事項のほか、供給者の名称及び必要に応じ供給者の識別番号を記載するものとする。医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号の資材の適否確認に係る記録には、不適と判定した包装資材及び表示物についての最終的な措置の内容についても記載するものとする。
- 5.41 承認された表示物の原本(マスターラベル)は、ロットごとに製品に使用した表示物(ロットを代表するものを製造記録に添付すること。)との比較のために保管するものとする。

5. 5 試験検査記録

- 5.50 試験検査に係る医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号及び第2号の記録には、施行通知等に規定する事項のほか、以下の内容を含むものとする。
- 1) 採取した検体について、供給者の名称及び必要に応じ採取量
 - 2) 用いた各試験検査方法に関するコメントその他参照事項
 - 3) 各試験検査に使用された検体の量、標準品、試薬及び標準溶液の調製その他参照事項
 - 4) 各試験検査のすべての生データの完全な記録、分析機器から得られたグラフ、チャート、スペクトル等(対象製品等及びそのロット又は管理番号が明らかとなるよう適切に識別すること。)
 - 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すべての計算内容
 - 6) 記録の原本の正当性、完全性及び設定した規格に対する適合性について照査したことを示す品質部門の責任者の署名又は記名押印及び日付
- 5.51 下記の事項について、完全な記録を保管するものとする。
- 1) 分析方法の変更の内容
 - 2) 製品について行われたすべての安定性試験の結果

- 3) 規格外試験検査結果に関する原因の調査の結果

6. 原料及び資材の管理

6. 1 一般的管理

- 6.10 製造販売業者と連携の上で、重要な原料及び資材の供給者について評価を行うものとする¹⁹。
- 6.11 原料及び資材は、製造販売業者と連携の上で、品質部門により承認された供給者から購入するものとする。
- 6.12 重要な原料及び資材の供給者が当該原料及び資材を実際に製造している者ではない場合においては、当該原料及び資材を実際に製造している者の氏名(法人にあつては、名称)及び住所(法人にあつては、主たる事務所の所在地)を把握しておくこと。
- 6.13 重要な原料及び資材の供給者を変更する場合においては、変更管理を行うものとする。

6. 2 原料及び資材の受入れ及び区分保管

- 6.20 資材を受け入れた際の医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号の確認及び原料を受け入れた際の確認においては、原料及び資材の各容器の表示(供給者が使用する表示の内容と自らの使用する表示の内容とが異なる場合においては、それぞれの関係に関する記載を含む。)、容器の破損、封かんの破損、無断書換え、汚染等の有無について外観検査等により確認するものとする。医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の試験検査により使用が承認されるまでの間は、他の製品等及び資材と区分して保管するものとする。
- 6.21 新たに入荷した原料及び資材を、既存の在庫品(大容量の貯蔵容器内の既存の溶媒等を含む。)と混合する場合においては、新たに受け入れる原料及び資材についてあらかじめ試験検査を行い、適正なものであることを確認すること。新たに入荷した原料及び資材と既存の在庫品との混同を防止するために必要な手順を定めること。
- 6.22 原料及び資材が専用ではないタンクローリー等により輸送される場合においては、当該タンクローリー等を介した交叉汚染のないことを確認するものとする。その確認は、次のような方法によることが考えられる。
- 1) 清浄化済証明書の受領
 - 2) 微量不純物の試験検査
 - 3) 供給者の実地評価

¹⁹ 供給者の評価の方法としては、実地の評価のほか、①製造者が外国にある場合においては当該国当局によるGMP証明書の入手、②ISOの認証実績(ただし、GMP適用施設の場合においてはGMP証明書が優先される。)の把握等が挙げられる。

- 6.23 原料及び資材の大容量の貯蔵容器及びその付属配管類、充てん又は取出しのための配管等について適切に識別表示すること。
- 6.24 原料及び資材を入れた容器には適切な表示を行うこと。その表示には少なくとも以下の情報が記載されていること。また、各ロット又は管理単位の移動の際においても、この表示により、各ロットの状態を確認することができるようにすること。なお、完全かつ適切にコンピュータ化された構造設備及び手順²⁰による場合においては、必ずしも表示の内容のすべてを視認できるようにする必要はない。
- 1) 品名
 - 2) ロット番号又は管理番号
 - 3) 内容物の管理状態(例えば、「隔離中」、「試験検査中」、「合格品」、「不合格品」、「返品」、「回収品」等)
 - 4) 必要に応じ有効期間又は使用期限又はリテスト日
- 6.25 受け入れた原料及び資材に付するロット番号又は管理番号については、次の事項に留意すること。
- 1) 供給者においてのロット番号が同一の場合においても、これを分けて受け入れた場合においては、それぞれ独立したロット番号又は管理番号を付するものとする。
 - 2) ロット番号又は管理番号が同一の場合においても、複数の容器に分割して収められているときは、必要に応じそれぞれの容器を特定することができるような管理の方法を採ること。²¹

6. 3 原料及び資材の受入れ時の検体の採取及び試験検査

- 6.30 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第2号の原料又は資材の受入れ時の試験検査の項目を一部省略する場合においては、供給者が、規格に適合する原料又は資材を継続的に供給するシステムを有していることを十分な根拠(例えば、過去に供給した原料又は資材の品質に係る履歴等)をもって評価し、当該項目に係る自らの試験検査成績が安定しており規格幅からみて不適になるおそれがないことを確認し、あらかじめ少なくとも3ロット又は3管理単位について全項目について試験検査を行った上で、双方の試験検査成績が継続的に相関性を有していること等その妥当性を確認するものとする。また、一部を省略した場合においても、全項目の試験検査を適切な間隔で定期的に行い、供給者の試験検査成績書の信頼性について確認を行うものとする。
- 6.31 原薬に係る製品の原料の爆発性、有害性等のために特殊な設備又は技術が必要な場合においては、供給者の適正な試験検査成績書に記載された試験検査結果を当該原料の

²⁰ バーコード表示、RFIDタグ等を利用し、視認はできないが情報はコンピュータ上で管理されている場合が該当する。

²¹ 原料及び資材の受入れ時のロット又は管理単位が同じであっても、開封回数異なる等容器ごとに保管状態異なることも考えられ、検体採取において容器を特定する必要性もあることから規定した。ただし、他の方法により各容器を特定することができる管理方法を採るのであれば、必ずしもロット番号又は管理番号を容器ごとに付する必要はないと考えられる。

受入れ時の試験検査の一部に利用することができる。受入れ時の試験検査の一部を省略することとする場合においては、製品標準書等にその理由をあらかじめ品質部門の承認を得て明記しておくこと。”

- 6.32 採取する検体はそのロット又は管理単位を代表するものとなるようにし、採取の対象となる容器の数並びに対象容器中の採取箇所及び各容器からの採取量に関して、採取の方法を定めるものとする。当該原料又は資材の重要度及び品質のばらつき、当該供給者が過去に供給した物の品質に係る履歴、適正な試験検査に必要な量等を考慮した上で検体の採取の手順を定めるものとする。
- 6.33 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は、あらかじめ定められた場所において、採取した原料及び資材の汚染並びに他の製品等及び資材との交叉汚染を防止するような手順により行うものとする。
- 6.34 医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第1号の検体の採取は以下の手順により行うものとする。”
- 1) 検体の採取の対象となった原料又は資材の容器は、必要に応じ検体の採取前に清浄化すること。
 - 2) 検体の採取の対象となった原料又は資材の容器の開封は慎重に行うものとし、検体の採取の後は直ちに封をすること。
 - 3) 検体の採取の対象となった原料又は資材の容器の上部、中部、及び下部の箇所からそれぞれ検体を採取することとされているときは、それぞれ採取した検体を混合しないこと。
 - 4) 検体の混同を防止するため、採取した原料又は資材を入れる容器には、当該原料又は資材の名称、ロット番号又は管理番号、検体を採取した容器、検体の採取年月日、検体の採取を行った職員の氏名等を記入すること。
 - 5) 検体が採取された原料又は資材の容器には、検体が採取された旨を表示する(「採取済」と記載したラベルの貼付等)こと。

6. 4 保管

- 6.40 原料及び資材は、分解、汚染及び交叉汚染を防止するような方法により取り扱い、保管するものとする。
- 6.41 原料及び資材を保管するための容器は、直接床の上に置かないものとし、清浄化及び試験検査のために適切な間隔をあけて置くものとする。
- 6.42 保管された原料及び資材は、特別な場合を除き最も古いものから順次使用されるよう適切に管理するものとする。

²² この場合においても、供給者及び輸送条件の評価が前提である。もし、評価結果が好ましいものでない場合においては、試験検査用検体による確認等の措置を検討すること。

²³ 21CFR 211.84(c)にも同様の規定がある。

6. 5 再評価

- 6.50 受け入れた原料及び資材が、有効期間又は使用期限を越えて長期間保管された場合、熱若しくは湿気に暴露された場合等においては、それらがなお使用に適しているかどうかを確認するため再評価を実施するものとする。ただし、再評価を繰り返すことにより無期限に保管を行うことを避けること。

7. 製造及び工程内管理

7. 1 製造作業

- 7.10 製造作業を開始する前に、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号の構造設備の清浄の確認のほか、当該作業に係る作業所において当該作業に必要な製品等及び資材並びに文書類等が残存していないことを確認すること。
- 7.11 原料は、その品質等に影響を及ぼさない適切な条件下において秤量又は計量を行うものとする。秤量装置及び計量装置はその使用目的に応じ適切な精度のものであること。
- 7.12 後の製造工程において使用するために、原料を小分けする場合には、適切な小分け容器を用いて行うこととし、以下の内容を当該容器に表示するものとする。
- 原料の名称及びロット番号又は管理番号
 - 必要に応じ小分け番号
 - 当該容器中の原料の質量又は容量
 - 必要に応じ有効期間、使用期限又はリテスト日
- 7.13 重要な秤量、計量又は小分けの作業については、作業を行う職員以外の職員の立会いのもと(他の方法により同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)で行うものとする。作業を行う職員は製品等及び資材の使用前に、当該製品等及び資材が製造指図書により指図されたものであることを確認するものとする。
- 7.14 その他の重要な作業についても、作業を行う職員以外の職員の立会いのもと(他の方法により同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)で行うものとする。
- 7.15 実収量(出来高量)については、製造工程のうちあらかじめ定めた段階において、理論収量と比較すること。理論収量については、実験室でのデータ、パイロットスケールでのデータ又は実生産規模でのデータに基づいて、適切な範囲を設定すること。重要工程に係る収量の逸脱については、そのロットの品質に及ぼす影響について調査を行い、確認するものとする。
- 7.16 設備の主要部分にその運転状態を表示すること(コンピュータにより同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)
- 7.17 製造工程において不適と判断された製品(例えば、充てん不良、打錠不良等の理由により製造工程から取り出された製品)については、他の物と明確に区分された場所に保管するものとし、その処置について記録を作成し、これを保管すること。

7. 2 時間制限

- 7.20 製造指図書に工程完了に係る制限時間を示すこととする場合においては、当該制限時間は、製品の製造管理及び品質管理に見合った²⁴ものであること。制限時間を逸脱した場合においては、評価を行い、記録を作成し、これを保管すること。ただし、pHの調整、規格値までの乾燥等工程が一定の目標値をもって進められる場合においては、工程の終了時点は、工程内での検体採取及び試験検査により判断されるべきであり、制限時間を設定することは不適當である。

7. 3 工程内管理

- 7.30 製品の品質特性(含量、力価、溶出性等)に影響を及ぼす工程の進捗状況を監視測定し、工程の状況を管理するための手順書を確立すること。なお、工程内管理及びその判定基準は、開発段階において得られた情報又は実績データに基づいて定めること。
- 7.31 工程内管理に係る試験検査の判定基準並びにその種類及び範囲は、製品の品質特性、工程の内容及び当該工程が製品の品質に及ぼす影響をもとに定めること。
- 7.32 重要な工程内管理(及び重要工程の監視測定)については、管理事項及び管理方法を含め、文書化し、品質部門による承認を受けるものとする。
- 7.33 製造部門の職員が、品質部門からあらかじめ承認を得ることなく工程内管理として工程の調整を行う場合においては、当該調整は品質部門によりあらかじめ定められ、承認された限度内において行われるものとする。工程内管理に係る試験検査及びその結果はすべて製造記録の一部として記録されるものとする。
- 7.34 工程管理に用いる検体がロットを代表するものとするため、その採取の手順(採取箇所及び採取量を含む。)は、科学的に妥当な方法によるものであること。²⁵
- 7.35 通例、工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内管理に係る試験検査においては、規格外試験検査結果に係る原因の調査を行う必要はない。
- 7.36 工程内での検体の採取は、製品の汚染を防止し、かつ採取後の検体の完全性を保証する手順によるものとする。

7. 4 ロット混合工程

- 7.40 試験検査の結果、規格外にあることが判明したロットを規格に適合させる目的で他のロットと混合してはならない。
- 7.41 ロット混合工程(均質なロットを製造するために同一規格内²⁶)にある製品を混合する工程を

²⁴ 特に長期間にわたり中間製品の状態で保管する場合においては、その間に品質が劣化することがないよう、あらかじめ確認した保管条件(保管場所(温湿度等)、保管容器、保管期限等)を文書により定めておくこと。

²⁵ 「工程管理に用いる検体」とは、7.35の「工程の監視測定又は調整の目的で行う工程内管理に係る試験検査」に用いられる検体とは異なり、一定の品質の最終製品を製造するために特に必要となる途中工程の管理について確認するための検体である。

²⁶ ロット混合工程の前後の工程を連続して行うことや、小ロット間の品質が同等と確認されている場合においては、(小)ロットごとに試験検査を行わないこともあるため、(小)ロットごとの規格適合の確認は求めていない。

いう。²⁷⁾は、製造指図書に基づき適切に管理し、記録を作成し、これを保管すること。また、ロット混合工程を経た新たなロット(以下「混合ロット」という。)について、あらかじめ定められた規格に適合しているか否かについて必要に応じ試験検査を行うものとする。

- 7.42 ロット混合工程に係る記録は、当該工程に供した元のロットを追跡することができるように作成すること。
- 7.43 ロット混合工程に係る手順書等に定める作業の手順は、科学的に妥当な方法によるものとする。
- 7.44 混合ロットの物理化学的均質性が、当該製品の特性に重大な影響を及ぼす場合(例えば、経口固形製剤に係る製品となる場合)においては、混合ロットの均質性の観点から当該ロット混合工程のバリデーションを実施すること。当該バリデーションには、ロット混合工程が影響を及ぼす重要な品質特性(例えば、粒度分布、かさ密度等)についての検証を含めるものとする。
- 7.45 ロット混合工程が混合ロットの安定性に悪影響を及ぼすおそれがある場合においては、出荷可否決定に供される混合ロットに係る製品について安定性試験を行うものとする。
- 7.46 混合ロットの有効期間又は使用期限は、混合に用いた元のロット又は端数品のうち最も古いものの製造年月日に基づくものとする。

7. 5 汚染管理

- 7.50 製品の連続するロットに持ち越される残留物(例えば、粉碎機、造粒機等の壁に付着している残留物、次の工程へ内容物を移動させる際の処理槽からの液体又は結晶の取出し残等)が、製品に悪影響を及ぼすことのないようにすること。
- 7.51 製造作業は、製品以外の物質による汚染を防止する方法により実施するものとする。
- 7.52 製造途中にある中間製品の汚染を防止するための措置を講じること。
- 7.53 汚染を防止する方法は、手順書等に基づき定期的に点検するものとする。

7. 6 微生物学的汚染の管理

- 7.60 無菌性が要求されていない医薬品に係る製品であっても、好ましくない微生物による汚染を防止するために適切な手順を手順書等に定め、遵守するものとする。

8. 包装及び表示

8. 1 一般事項

- 8.10 包装資材及び表示物については、6. (原料及び資材の管理)に規定されている管理に加え

²⁷⁾ 前ロットの製造工程での残留物を現ロットと混合して製品とすること(いわゆる救済)及び規格に合わないロットを規格に適合させる目的で他のロットと混合することは、ここでいう「ロット混合工程」には該当しない。

て、この章に規定されている管理を行うこと。なお、この章(8.)の適用を受ける包装及び表示に係る資材は、製造所からの出荷可否決定に供される製品に使用されるものであり、製造所において一時的に保管される中間製品には適用されない。

8. 2 包装資材の管理

- 8.20 製品の特性を勘案し必要な場合においては、包装資材がその使用目的に適していることを保証するために使用前に洗浄、滅菌等を行うものとする。また、必要に応じ清浄度等を維持するために適切に管理すること。

8. 3 表示物の管理

- 8.30 表示物は、許可された職員のみが出入りできる保管場所において、保管すること(他の方法により同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)
- 8.31 表示物の記載事項には、製品の名称、ロット番号、数量並びに必要なに応じ有効期間、使用期限又はリテスト日及び保管条件を含めること。
- 8.32 表示物の発行、使用及び返却の各数量を確認し、表示物を貼付した容器又は被包の数と、表示物の発行数との間に不一致が生じた場合²⁸においては、原因の調査を行い、その調査結果について品質部門に報告し、その承認を受けるものとする。
- 8.33 ロット番号又はロットに関連するその他の事項が表示された資材の余剰分については、すべて破棄すること。ロット番号その他ロットに関連する事項が表示されていない資材の余剰分であって、返却され再使用等がなされるものについては、混同を防止し、混同がなされていないことを適切に確認し得る方法により保管するものとする。
- 8.34 旧版の表示物及び使用することが許された期間を過ぎた表示物は破棄するものとする。
- 8.35 表示物への記載事項の印刷又は包装資材へのロット番号等の印刷に用いる印刷機については、製造指図書において指図された事項のすべてが印刷されるように管理すること。
- 8.36 特定のロット用に発行した表示物については、製造指図書上の規格に適合し、適切に表示がなされていることを検査し、その結果について記録を作成し、これを保管すること。
- 8.37 表示に係る作業において使用した表示物を代表する表示物を、表示に係る作業記録の一部として製造記録に添付すること。

8. 4 包装及び表示に係る作業

- 8.40 適正な包装資材及び表示物の適切な使用を保証する手順書を備えること。
- 8.41 包装及び表示に係る作業を開始する前に、医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号

²⁸ この内容は逸脱管理に含まれるが、表示物の数量管理の重要性のためここに明記した。数量の不整合という逸脱が発生した場合においては製造現場等で原因調査を行い、調査結果とそれに基づく不整合に対する理由の妥当性の考察等を記載した記録を、必ず第三者である品質部門が確認することが必要である。

の構造設備の清浄の確認のほか、当該作業に係る作業所において当該作業に必要なない製品等及び資材並びに文書等が残存していないことを確認し、その記録を作成し、これを保管すること。

- 8.42 包装に係る作業は、汚染及び交叉汚染並びに混同を防止するように配慮し、他の製品に係る作業から物理的又は空間的に区分して行うものとする。表示に係る作業は、混同を防止するように配慮し、他の製品に係る作業から物理的又は空間的に区分して行うものとする。
- 8.43 製造部門は、包装又は表示に係る作業を行う前に、製品等及び資材の名称、ロット番号又は管理番号及び数量が当該作業に係る製造指図書の内容に合致していることを確認し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 8.44 包装作業の対象となる製品の名称及びロット番号を当該包装作業に係る作業室及び包装工程ラインにおいて表示するものとする。
- 8.45 包装工程ライン又は表示工程ラインから工程内管理に係る試験検査のために採取した検体を当該工程ラインに戻す場合においては、あらかじめ定められた手順に従って行うものとする。包装又は表示に係る作業を異常の発生等のために一旦取りやめ、製品を再度当該作業に戻す場合においては、特別の調査を受け、あらかじめ指定した職員により承認を受けた後にのみ行うものとする。記録を作成し、これを保管すること。
- 8.46 包装に係る作業を行った結果、一時的に識別することができない状態になった製品については、すみやかに次の工程に進め、識別の可能な状態にするものとする。すみやかに次の工程に進めることができない場合においては、混同及び誤表示が起らないよう適切な措置を講ずること。
- 8.47 製造所からの出荷可否決定に供される製品には、封かんを施し、輸送中に開封されたか否かについて製品受領者が分かるようにすること。

9. 保管及び製造所からの出荷

9. 1 保管に係る作業

- 9.10 製品を適切な条件(例えば、必要な場合においては管理された温度及び湿度)の下で保管するための構造設備を有すること。製品の品質特性の維持のために必要な場合においては、当該保管条件の記録を作成し、これを保管すること。
- 9.11 中間製品を保管する場合においては、あらかじめ定められた容器に入れ、適切な表示を行い、必要に応じ清浄化を行った後に、所定の場所に保管するものとする。必要に応じ所定の保管状態での当該中間製品の安定性を評価すること。

9. 2 製造所からの出荷に係る作業

- 9.20 製品は、その品質に悪影響を及ぼさないような方法により輸送するものとする。
- 9.21 製品の輸送を行う者が適切な輸送条件及び保管条件を認識し、遵守するようにすること。

- 9.22 他の製造所における製造の用に供される製品を製造所から出荷した後に、当該製品の品質に危惧される事実が確認された場合においては、すみやかに当該製品に係る医薬品の製造販売業者のほか、出荷先の製造業者にその旨を連絡すること。

10. 試験検査管理

10.1 一般的管理

- 10.10 規格外となった試験検査の結果の値については、手順に従って調査し、記録を作成し、これを保管すること。この手順は、データの分析、重大な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論のとりまとめ方を含むものとする。試験検査において規格外の結果が得られた後に検体の再採取又は再試験検査を行う場合においては、手順書に従って実施するものとする。規格外の試験検査結果が得られた場合以外の場合においても理由なく検体の再採取又は再試験検査を行ってはならない。検体の再採取を行う場合においてはその理由について、再試験検査を行う場合においては、その理由及び試験検査結果の取扱いについて記録を作成し、これを保管すること。²⁹
- 10.11 入手した試薬及び標準品は、手順書に従って管理し、入手した年月日、使用期限及び必要に応じ開封日を表示するものとする。調製が必要な試液等は、手順書に従って調製し、その記録を作成し、これを保管すること。調製した試液等の使用期限は、調製した物の特性により適切に設定するものとする。調製された試液等には、名称、調製番号、調製年月日、調製した職員の氏名、使用期限、必要に応じ保管の条件、変換係数等を表示するものとする。試験検査用水及び試験検査用溶媒を小分けした容器等についても名称等の表示を行うものとする。
- 10.12 一次標準品を製品の試験検査用に適切に入手するとともに、当該一次標準品の供給者について記録を作成し、これを保管すること。供給者の勧告に基づき一次標準品を保管し使用するとともに、記録を作成し、これを保管すること。公式に認定を受けた供給者から入手した一次標準品は、当該標準品が供給者の勧告と一致する条件で保管する場合においては、通例、試験検査を行わずに使用することができる。
- 10.13 公式に認定を受けた供給者から一次標準品を入手することができない場合においては、「自家製一次標準品」を設定すること。「自家製一次標準品」の同一性³⁰及び純度を完全に立証するために適切な試験検査を実施するとともに、記録を作成し、これを保管すること。
- 10.14 二次標準品については、適切に入手又は調製を行い、確認し、試験検査を行い、承認し、及び保管するものとする。二次標準品のロットごとの適合性は、初回使用前に一次標準品と比較することにより判定するものとする。二次標準品は、ロットごとに、あらかじめ文書化した方法に従って定期的に適合性を再評価するものとする。
- 10.15 試験検査の結果に悪影響を及ぼさないような品質の試験検査用水を確保すること。試験検査用水を自家調製する場合においては、試験検査用水の製造設備を管理し、定期的に水

²⁹ 規格外試験検査結果以外の場合であっても検体の再採取や検体の再試験検査が実施されている現状を考慮し、検体の再採取や再試験検査に対する制限を設けた。

³⁰ 同一性の立証の例としては、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル法等により構造決定し、当該化合物であることを確認することが挙げられる。

質を確認し、その記録を作成し、これを保管すること。³¹

- 10.16 製品の試験検査に供する検体は、当該ロットを代表するものであること。それ以外の検体としては、工程の最も不安定な部分(例えば、生産開始時点又は終了時点)を監視測定のために採取することがある。

10. 2 試験検査成績書

- 10.20 製品の各ロットに係る試験検査成績書を求めに応じ発行するものとする。
- 10.21 試験検査成績書には、製品の名称、ロット番号、規格値及び得られた数値等の結果、総合判定の結果等を記載するものとする。
- 10.22 試験検査成績書には、品質部門の試験検査の責任者が年月日を記載し、署名又は記名押印するとともに、試験検査を行った製造業者又は試験検査機関の氏名(法人にあっては、名称)、住所(法人にあっては、主たる事務所の所在地)及び電話番号を記載するものとする。

10. 3 製品の安定性の監視測定

- 10.30 製品の安定性を確認するため、少なくとも年1ロット(当該年に当該製品の製造を行わない場合を除く。)を安定性の監視測定に供するものとし、かつ安定性を確認するために少なくとも年1回試験検査を行うものとする。他の製造所に出荷する製品についても必要に応じ同様に安定性の監視測定を実施するものとする。
- 10.31 安定性の監視測定に用いる試験検査の手順は、分析法バリデーションが行われたものであって、安定性を評価することができるものとする。
- 10.32 製品の安定性の監視測定用の検体は、製造所からの出荷可否決定において可とされた製品から採取するものとする。支障のない場合においては、製品の安定性が担保されている包装状態の中間製品から採取することができる。
- 10.33 保管条件は、必要に応じICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。

10. 4 有効期間又は使用期限

- 10.40 他の製造所に出荷する製品に有効期間若しくは使用期限又はリテスト日を設定する場合には、安定性の根拠となる情報(例えば、公表データ、試験検査結果等)を利用することができるようにすること。

10. 5 参考品(医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号関係)

- 10.50 参考品には、誤って使用されないように参考品である旨の表示を行うものとする。

³¹ 試験検査用水の管理に対する認識を高めるため、試験検査用水に対する管理を規定した。

11. バリデーション

11.1 バリデーション方針

- 11.10 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には、製造工程、洗浄手順、分析法、工程内管理に係る試験検査の手順並びにコンピュータ化された構造設備及び手順についてのバリデーション、及びバリデーションの各段階の計画、照査、承認及び文書作成について、製造業者としての全般的な方針、意図及び取組方法を含めるものとする。
- 11.11 重要な工程パラメータ及び製品の品質特性(通例、開発段階中に把握し、又は実績データにより確認する。)は、作業を再現性あるものとするために必要な範囲において定める(以下のものを含む。)こと。³²
- 当該製品の重要な品質特性に影響を及ぼすおそれのある工程パラメータの確認
 - 日常的な工程管理において用いる重要な各工程パラメータの範囲の決定

11.2 バリデーションの文書化

- 11.20 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号の規定に基づきバリデーション責任者により品質部門に報告されるバリデーション実施計画書及び結果に係る文書は、品質部門その他あらかじめ指定した職員により照査され、承認を受けるものとする。
- 11.21 バリデーション実施計画書には、施行通知等に規定するもののほか、実施するバリデーションの種類(例えば、回顧的バリデーション、予測的バリデーション、コンカレントバリデーション)、実施の方法、工程の稼働回数及び重要工程を定めること。
- 11.22 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項第2号のバリデーション実施計画書に対応するバリデーションの結果に係る文書においては、得られた結果を要約し、認められたすべての逸脱の原因究明の結果について記述し、適切な結論を導くほか、必要に応じ改善のための所要の措置(変更を含む。)の提案を記述するものとする。

11.3 適格性評価

- 11.30 施行通知に規定する据付時、設備変更時又は保守点検時における設備の適格性の確認及び稼働適格性の確認は、通例、以下の作業を個々に又は組み合わせて実施する。
- 1) 設計時適格性評価(DQ)：目的とする品質の製品を製造するために工業化研究において把握された設備に係る要求事項が、実生産に係る設備の基本設計に科学的かつ的確に反映されていることを確認し、文書化することをいう。通例、設計仕様書と設計図面との照合等により行われる。
 - 2) 設備据付時適格性評価(IQ)：据え付け又は変更した設備が承認(届出)された設計及び製造業者の要求事項に見合ったものであることを確認し、文書化することをいう。

³² バリデーションの範囲及び程度決定においては、リスクマネジメント(ICH/Q9 等を参照)の考え方を適宜用いることが推奨される。

- 3) 運転時適格性評価(OQ):実生産に使用する設備についてIQ及び校正を実施した後、据え付け又は変更した設備が予想される操作条件の範囲で意図したとおり稼働することを確認し、文書化することをいう。
- 4) 稼働性能適格性評価(PQ):製造手順等が、承認(届出)された規格及び製造方法に基づき、効果的かつ再現性よく機能すること、すなわち実生産に係る設備が設定された仕様のとおり機能することにより、性能評価検討(11.4を参照)の結果得られた製造手順等³³のもとで意図したとおり稼働し、目的とする品質の製品を製造することができることを確認し、文書化することをいう。³⁴

11.4 性能評価検討

- 11.40 実生産に使用する設備についてOQを実施した後、実際の製造条件を模倣した一連の工業化研究を実施し、次の段階であるPQへの移行のために必要な製造手順等を定め、文書化すること(以下「性能評価検討」という。)³⁵。

11.5 バリデーションの手法

- 11.50 バリデーションを実施する段階においては実生産のための体制、すなわち製造部門及び品質部門の体制が完成し、PQを終えているほか、原材料、職員等すべてのものが適格とされていること。
- 11.51 回顧的バリデーションは、製品の重要な品質に変動のない十分に確立された工程について、以下の条件が整った場合において、実生産規模での確認を行うかわりに例外的に実施することができる。
- 1) 当該工程に関し、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) 当該工程に関し、適切な工程内管理に係る試験検査の判定基準及び管理方法が定められていること。
 - 3) 当該工程に関し、職員の過誤以外の原因に起因する重大な工程の不具合又は製品の不良、及び設備の適合性と関係なく起こる設備の不具合がないこと。
 - 4) 当該工程により製造されている既存の製品の品質特性が確立していること。

³³ 工程パラメータを含む。

³⁴ DQ、IQ及びOQが構造設備のみを対象とする適格性の評価及び確認であるのに対し、PQの主たる目的は、実際の製品の製造を勧奨した上で構造設備が「意図した性能を発揮」することを評価し確認することにある。据え付けられたあるカプセル充填機が設定仕様のとおり稼働することが確認されていても、実際の製品を所定の精度で充填することができないことがありうる。PQは実機を用い、実薬(模擬薬を用いることもある。)を使用する検証作業であるが、必ずしも実生産規模において実施する必要はなく、目的に応じたスケールで実施して差し支えない。

³⁵ OQ又はPQにおいて、実際の製造設備を使用し、実薬又は模擬薬を用いた事実上のスケールアップ実験等の検討実験を行い操作条件、工程パラメータ等の最終的な設定が行われている場合が少なくないと考えられる。この指針においては、施行通知の規定に従い、これらの作業が「判定基準」を設定し「適否」の判定を行うものではないことから、バリデーションの一環としてのOQ又はPQと区別し、工業化研究として捉え、「性能評価検討」として新たに位置づけることとしたものである。性能評価検討は、実機を用いる検討のみに限られるものではなく、実験室レベルの検討、既存製品の過去の実生産データの検討といった方法によることもあったと考えられる。

- 11.52 回顧的バリデーションのためのロットは、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ものとする。また、当該工程の恒常性を実証するのに十分なロット数とすること。回顧的バリデーションを行うためのデータを得るために、参考品の試験検査を行うことがある。
- 11.53 実生産規模での確認の実施に当たっては、それに先立ちIQ及びOQにおいて得られた知見をもとに、暫定の維持管理プログラムを策定し、その後、維持管理の実施時期、実施項目等についての維持管理プログラムの最適化に向けた措置を採るための準備をしておくこと。

11.6 洗浄のバリデーション

- 11.60 洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な製品等のキャリアオーバーが製品の品質に大きな影響を及ぼす工程について行うものとする。
- 11.61 洗浄のバリデーションは、洗浄に係る設備の実際の使用の態様を反映したものとする。複数の製品の製造に用いる設備をそれぞれ同じ手順により洗浄する場合においては、当該洗浄のバリデーションを代表的な製品をもって行うことがある。代表的な製品の選択は、溶解性、洗浄の困難さ並びに力価、毒性及び安定性を勘案して算定した残留物限度値に基づくものであること。
- 11.62 洗浄のバリデーションの実施計画書には、対象とする設備、手順、資材、合格洗浄水準、監視測定及び管理を行うための工程パラメータ、分析方法、採取する検体の種類並びに当該検体の採取及び表示の方法を記載すること。
- 11.63 洗浄のバリデーションにおいては、不溶性残留物及び溶解性残留物を検出するために、スワブ法、リンス法又は代替方法（例えば、直接抽出）のうち適切な検体採取の方法を用い、洗浄後の設備の表面の残留物の水準を定量的に測定することができるようにすること。スワブ法は、設備の設計又は工程の制約のために製品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（配管の内部、充てん機の接液部の内部、小型で複雑な装置等）においては実際的ではない。
- 11.64 洗浄のバリデーションにおいては、限度値相当の量の残留物又は汚染物を十分に検出することができる感度を有する、分析法バリデーション実施済みの分析法を用いること。当該分析法の達成可能な回収水準を定めること。残留物の限度値は、実際的であり、達成可能であり、当該限度値未満であることが検証可能であり、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に基づいたものであること。また、残留物の限度値は、製品等の組成物のうち最も毒性のある物に関する既知の薬理学的作用、毒性又は生理学的活性の作用量のうち最少のものに基づき定めること。
- 11.65 設備の洗浄作業及び殺菌消毒作業については、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の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適切なものとする。
- 11.66 洗浄の手順は、当該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、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監視測定を行うものとする。洗浄に係

る設備の清浄度は、分析法によるほか、実施可能な場合においては目視により監視測定を行うことがある。目視による検査は、検体採取及び分析では検出することができないような小さな部分に集中する大量の汚染の検出を可能とすることがある。

11. 7 分析法バリデーション

- 11.70 採用する分析法が、日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に記載されていない場合³⁶においては、当該分析法について分析法バリデーションを行うこと。用いる試験検査方法については、すべて実際の実施条件において検証を行うとともに、記録を作成し、これを保管すること。
- 11.71 分析法は、分析法バリデーションに関するICH ガイドラインを考慮して、バリデーションを行うこと。分析法バリデーションの程度は、対象とする分析法の目的及び当該分析法を適用する製造工程の段階を反映したものとすること。
- 11.72 製品等及び資材の試験検査に用いる分析装置について適切な適格性評価を行うこと。
- 11.73 分析法バリデーションを既に行った分析法に変更を加える場合においては、当該変更の程度に応じて分析法バリデーションを行うものとし、当該分析法バリデーションの結果及び当該変更について記録を作成し、これを保管すること。当該記録には、変更の理由及び変更された分析法が既に確立された方法と同様に正確かつ信頼できる結果をもたらすものであることを証明する適切なデータを含めるものとすること。

12. 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）

- 12.10 苦情、回収等に起因する変更のほか、法令の規定等に起因する変更についても変更管理の対象とすること。
- 12.11 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項の規定に基づき作成する変更管理の手順に関する文書（以下「変更管理手順書」という。）において対象とする変更には、品質管理監督システム、原料及び資材（供給者の変更を含む。）、規格、製造方法、試験検査の方法並びに構造設備（関連するソフトウェアを含む。）に係る変更を含めること。³⁷
- 12.12 変更は、適切な部署が起案及び照査を行い、品質部門の承認を受けるものとすること。
- 12.13 変更管理手順書には、以下の事項が含まれていること。
- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号の評価においては、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、一部変更承認申請の必要性についての評価を含むこと。

³⁶ 日本薬局方等の公定書その他認知された参考文献に記載されている分析法は一般的な方法であり、必ずしもすべての分析対象に支障なく適用できるとは限らないことから、分析法バリデーションその他適切な方法によりその適合性を検証しておく必要がある。

³⁷ 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第1号では、変更を行うこと（計画）について品質部門の承認を受けることが規定されている。この指針においては、「品質部門は品質に係るすべての事項に関与すること（2.20を参照）」を基本的な考え方としており、変更の結果についても計画と同じく品質部門が承認することを推奨するものである。

- 2) 変更後の製品品質の評価方法(加速安定性試験や安定性監視測定プログラム等を含む)及び評価基準を変更の前にあらかじめ定めること。
- 3) 変更に関連する文書の改訂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、かつ文書の改訂及び教育訓練を確実に実施すること。
- 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条第2号のその他所要の措置として、規格及び試験検査方法、有効期間又は使用期限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こと。

12.14 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評価を行うこと。

13. 不適合製品

13.1 不適合

- 13.10 あらかじめ定めた規格に適合しない製品(以下「不適合製品」という。)については、識別表示により区分して保管するものとする。
- 13.11 不適合製品並びに不適合の原料及び資材の最終処置について記録を作成し、これを保管すること。

13.2 返品

- 13.20 返品された製品については、製造所から出荷された後に返品されるまでの保管又は輸送の条件、経過時間、容器その他外観の状態、返品された後に実施した試験検査の結果等により、その品質が許容できるものであることが確実にない限り、廃棄すること。
- 13.21 返品された製品に係る以下の事項について記録を作成し、これを保管すること。
- 荷受人の氏名及び住所
 - 返品された製品の名称、ロット番号、出荷された時期、返品された時期及び返品量
 - 返品の原因
 - 返品された製品について採った措置の内容

14. 品質情報

- 14.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第16条第1項の品質情報の処理のための体制には、苦情等に起因する品質管理監督システムの是正、回収の必要性の判断等の手順を含めること。

38

³⁸ 品質情報処理体制における作業には、品質情報の「原因」「傾向」「製品に関連した頻度」「重要度」及び「是正措置の評価」を行い、以降の製品品質保証改善活動の資料に用いることが重要である。「品質情報」に関する記録の内容については、医薬品・医薬部外品GMP省令第16条及び施行通知等に規定されている事項のほか、品質情報申出者の名称及び住所、品質情報を受けた年月日、最初に採った措置(措置を取った年月日及び担当職員の氏名を含む。)、品質情報申出者等への対応(返答の年月日を含む。)、品質情報対象ロットの措置に係る最終決定の内容、改善措置の内容等を記載すること。

15. 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）

- 15.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第6号の回収処理に関する手順書には、情報評価に関与する職員、回収を決定する手順、回収情報の伝達先及び伝達方法並びに回収品の保管及び処置方法を明記すること。
- 15.11 医薬品・医薬部外品GMP省令第17条第2号の回収処理記録には、原因究明及び改善措置の結果を含めること。³⁹

以上

³⁹ 医薬品・医薬部外品GMP省令第17条第2号に規定されている回収処理記録には、施行通知等に規定する事項のほか、回収の理由、回収着手年月日及び回収終了年月日、回収の方法（回収情報の伝達方法、回収先において回収対象製品の有無を確認した方法を含む。）、回収の範囲（回収を行った医療機関、販売業者等の名称及び所在地）、回収数量、回収対象品の流通状況等、参考品の調査結果、回収対象ロットに係る記録類の調査結果、その他の原因究明の方法及び結果、改善措置の状況又は結果等を記載すること。

