

### 1-3 原料及び資材の出庫時の注意事項

出庫担当者は、次の事項に従って、原料及び資材を出庫する。

- 1) 原料及び資材が、試験検査に合格していることを確認の上、出庫する。
- 2) 名称、ロット、出庫数量、出庫年月日、出庫先等を確認し、記録する。

## 2. 中間体の保管時の注意事項

保管担当者は、次の事項に従って、中間体を保管する。

### 1) 保管条件

温度：

湿度：

関係法令による保管条件：

その他：

### 2) 区分及び表示

①名称、ロット等により明確に区分する。

②試験の前後及び試験検査結果の合否について、明確になるように表示又は区分を行う。

### 3) 不適品の措置

試験検査の結果不適と判定されたものについては、製造管理責任者の指示により廃棄等の措置を行う。

### 4) 保管期限

保管期限切れのものについては、製造管理責任者の指示により廃棄等の措置を行う。

### 5) 記録

名称、ロット、入庫数量、入庫年月日、出庫数量、出庫年月日、出庫先、保管中に行った措置等について、記録する。

### 3. 製品の保管時及び出荷時の注意事項

#### 3-1 製品の保管時の注意事項

保管担当者は、次の事項に従って、製品を保管する。

##### 1) 保管条件

温度：

湿度：

関係法令による保管条件：

その他：

##### 2) 区分及び表示

①品目、ロット等により明確に区分する。

②試験の前後及び試験検査結果の合否について、明確になるように表示又は区分を行う。

##### 3) 不適品の措置

試験検査の結果不適と判定されたものについては、製造管理責任者の指示により廃棄等の措置を行う。

##### 4) 保管期限

保管期限切れのものについては、製造管理責任者の指示により廃棄等の措置を行う。

##### 5) 記録

品目、ロット、入庫数量、入庫年月日、保管中に行った措置等について、記録する。

#### 3-2 製品の出荷時の注意事項

出荷担当者は、次の事項に従って、原料及び資材を出庫する。

1) 製造管理者が、出荷可と決定した製品を出荷する。

2) 品目、ロット、出荷数量、出荷日、出荷先等を確認し、記録する。

#### 4. 製造工程の管理に関する製造所への立ち入り制限事項及び工程の点検事項

##### 4-1 製造所への立ち入り制限事項

- 1) 製造に携わる者以外の者が製造所へ立ち入る場合は、製造管理責任者の許可を得る。それ以外の者は、製造所へ立ち入らせてはならない。
- 2) 入場の際には、全身を鏡にて点検し、出入口に備え付けのブラシ、マット等で、毛髪、埃、砂、土等の搬入を防止する。
- 3) 服装は、清潔なものを着用する。
- 4) 製造所内においては、所定の場所以外では飲食、喫煙しない。

##### 4-2 工程の点検事項

製造担当者は、各製造工程の作業が、原則としてロット毎に発行される製造指図書（指図）に基づいて行われていることを確認し、記録する。

製造指図書は、以下の項目を満たすものである。

- 1) 指図者及び指図年月日
- 2) 医薬品添加剤の名称、外観及びロット番号又は製造番号
- 3) 原料の名称及び仕込量
- 4) 各製造工程における中間体又は製品の理論収量（標準収量）
- 5) 各製造工程における作業上の指示又は注意事項
- 6) 資材に関する指示又は注意事項

## 5. 製造設備及び器具の管理に関する点検事項及び事故発生時の注意事項

### 5-1 製造設備及び器具の管理に関する点検事項

#### 1) 製造設備の点検

製造設備は、機器毎に重要度を決めランク付けを行い、それに応じて日常点検及び定期点検の周期と点検項目を定め、実施する。

#### 2) 品目切り替えに伴う洗浄

製造品目の切り替えに伴う設備洗浄は、製造衛生管理基準書に基づいて行う。

#### 3) 製造設備の定期洗浄

製造設備の定期洗浄は、製造衛生管理基準書に基づいて行う。

#### 4) 器具の管理

製造に用いる器具については、原則として各工程で専用使用する。やむを得ず転用する時は、汚染防止のため洗浄して使用する。

#### 5) 点検記録の作成

製造担当者は、日常点検及び定期点検の記録を作成する。

### 5-2 事故発生時の注意事項

製造担当者は、事故発生時には次の事項に従う。

1) 製造運転中に設備故障が発生した時には安全確保を第一とする措置を講じ、専門家に補修を依頼する。

2) 設備事故発生時の製品の処置に関しては、製造管理責任者の指示を受ける。

## 6. 作業員の作業管理に関する事項

### 6-1 製造作業

作業員は製造指図書及びそれを補完する操作基準書に従って、作業を実施する。

### 6-2 製造記録の作成

1) 次の製造記録を作成する。

- ①製造記録書
- ②製造運転日誌（包装作業日誌等の工程別作業日誌を含む）
- ③工程異常報告書
- ④その他、必要な製造記録

2) 上記製造記録は、以下の項目を満たすものである。

- ①医薬品添加剤の名称及びロット番号又は製造番号
- ②製造工程名及び作業年月日
- ③原料の名称、ロット番号又は製造番号及び仕込量
- ④資材の名称、管理番号及び使用量
- ⑤各製造工程での出来高量並びに理論収量に対する収率
- ⑥製造工程中に行った製造管理部門での試験検査結果及び結果が不適の場合の措置
- ⑦品質管理部門による試験検査結果が不適であった場合の措置
- ⑧各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認
- ⑨前記の他、製造作業中にとられた措置
- ⑩記録者名及び記録年月日
- ⑪製造管理が適切に行われていることの製造管理責任者による確認
- ⑫製造管理者が出荷の可否を決定した旨

### 6-3 製造工程管理のためのサンプリング及び検査

- 1) 製品標準書に基づいてサンプリング及び試験検査を行い、その結果を記録する。
- 2) 検査結果が不適であった場合には、製造管理責任者の指示に従う。

## 7. その他製造管理に関する事項

### 7-1 記録の保存

記録は、作成の日から3年間保存する。









### 製造管理確認報告書

品目 : \_\_\_\_\_ ロット番号 : \_\_\_\_\_

製造期間 : \_\_\_\_\_ 年 月 日 ~ \_\_\_\_\_ 年 月 日

工程	製造作業中に発生した異常及びそれに対する措置	記入者

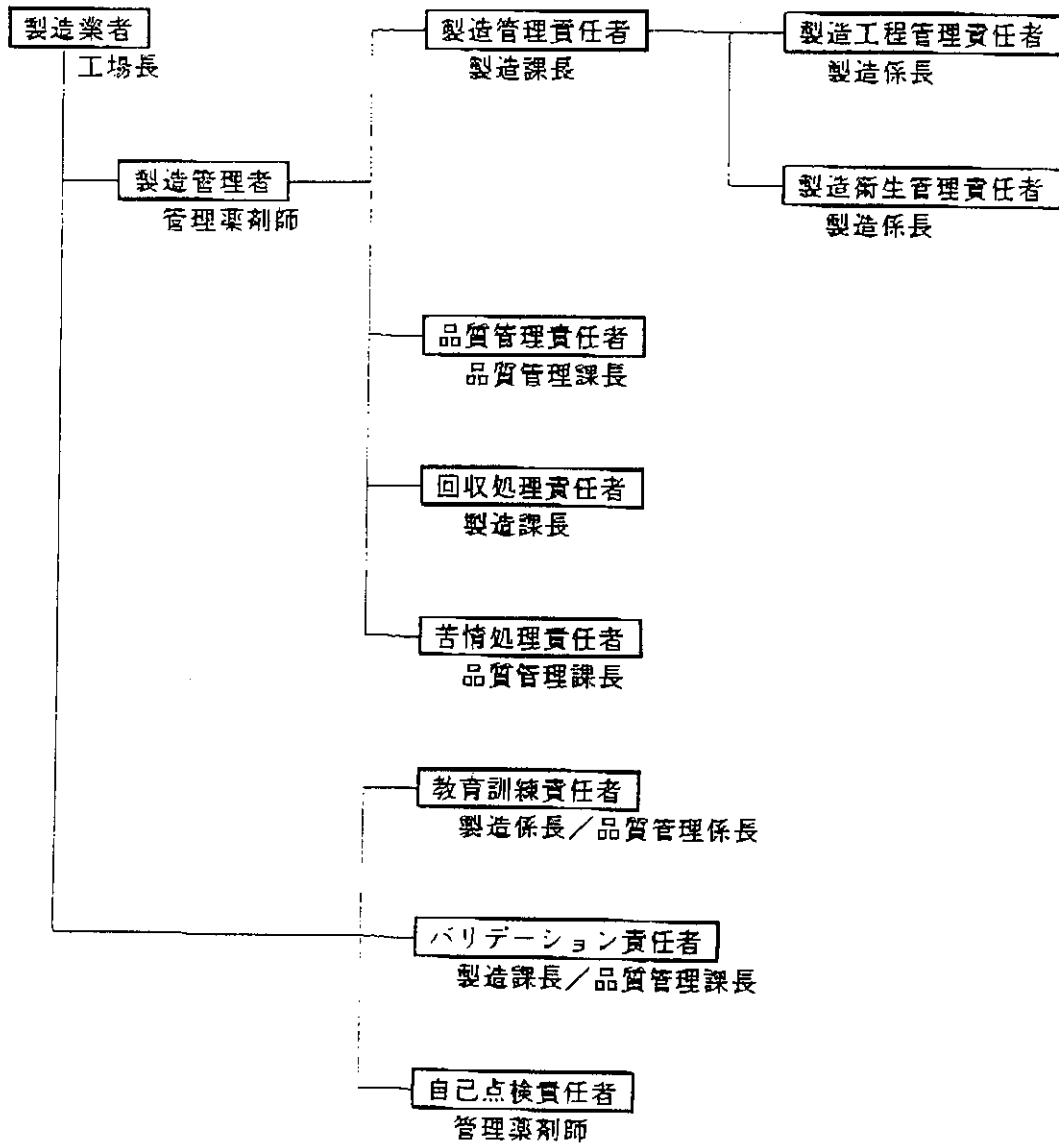
工程管理のための試験検査 結果及び不適の場合の措置	合 否	
品質管理部門による試験検査 結果及び不適の場合の措置	合 否	

製造管理及び製造衛生管理が適切に行われたことを確認します。

年 月 日

製造管理 責任者

### GMP組織図



<参考様式>

指 図 者		製 造 指 図 書		作 業 者 確 認	
製造管理 責任者					
指図年月日	製品の名称	ロット番号	作業年月日		
年 月 日			年 月 日	年 月 日	
製品の外観	主要原料・資材の名称		生産計画量		
工 程	指 図 項 目	指 図 条 件	注 意 事 項	理 論 収 量	
仕込工程	主原料仕込量	kg			
	副原料仕込量	kg			
[資材に関する指示/注意事項]					
[特記事項]					

<参考様式>

製造記録書						
製品の名称		ロット番号		指図/作業年月日		
				指図年月日		
				作業年月日		
原料・資材の使用量						
原料名 : ロット番号 : 数量						
工程	作業日	指示通り	異常時の措置事項	出来高	収率	確認者
工程管理のための試験検査結果及び不適の場合の措置						確認者
合・否						
品質管理部門による試験検査結果及び不適の場合の措置						確認者
合・否						
製造管理が適切に行われたことの確認					製造管理責任者	
合・否					年 月 日	
[特記事項]						製造管理者
出荷の可否		製造記録, 試験検査記録その他を総合的に評価し、左記の通り決定する。				
可・否		年 月 日				製造管理者
[特記事項]						

## 医薬品添加剤バリデーション基準(案)について

1998年6月26日

表題バリデーション基準については、「医薬品添加剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準「GMPソフト(案)」及び解説」の第11条の解説10.イにおいて別に基準を示すこととされていることから、以下のとおり「医薬品添加剤バリデーション基準(案)」を作成する。

## 第1 バリデーション基準

## 1 適用の範囲及び実施時期について

この基準が適用される範囲及び適用時期は、次のア及びイのとおりとする。

## ア 適用される範囲

この基準は、医薬品添加剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準「GMPソフト(案)」及び解説(以下「GMPソフト」という。)の第11条及び第12条の規定に基づきバリデーションに関する業務を実施する場合に適用する。

## イ 実施時期

この基準は、平成 年 月 日以降、新たに業許可(業許可更新を含む。)又は品目追加(変更)許可を取得するものについておよび新たに品目を生産するものについて、自主的に適用するものであること。

## 2 バリデーションの目的

バリデーションは、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(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する医薬品添加剤を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。

## 3 定義

- (1)この基準で「期待される結果」とは、目的とする品質の医薬品添加剤を製造するため、個々の設備、工程、中間製品(原体の場合は中間体。以下同じ。)及び製品が満たすべき具体的かつ検証可能な規格又は基準をいう。
- (2)この基準で「製造を支援するシステム」とは、製造用水供給システム及び空調処理システムをいう。
- (3)この基準で「設備の適格性の確認」とは、製造設備、計測器、製造環境制御設備等の設備が適切に選定され、正しく据え付けられ、設定された仕様に適合して稼働することを設備の据付時及び保守点検時に確認することをいう。
- (4)この基準で「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。

- (5)この基準で「稼働性能適格性の確認」とは、チャレンジテスト等の手法により、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（期待される結果を達成していること。）を確認することをいう。
- (6)この基準で「チャレンジテスト」とは、ワーストケースで、期待される結果を達成していることを確認することをいう。
- (7)この基準で「ワーストケース」とは、標準操作手順の範囲内での工程許容条件の上限又は下限をいう。
- (8)この基準で「実生産規模での確認」とは、稼働性能適格性の確認の最終段階で、当該製造所の構造設備等を用いて、個々の設備、工程・中間製品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、原則3ロット実生産規模でバルク製品を製造することによって確認することをいう。
- (9)この基準で「バルク製品」とは、製造工程のうち、直接の容器への表示又は包装外の製造工程を全て終えた中間製品をいう。
- (10)この基準で「予測的バリデーション」とは、工業化研究結果や類似品目に対する過去の製造実績等に基づき、この基準4に示す実施対象の各々について、医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす変動要因(原料及び資材の物性、操作条件等。以下単に「変動要因」という。)を特定し、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医薬品添加剤を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。
- (11)この基準で「同時的バリデーション」とは、製造許可取得後または新たな品目の生産を開始しようとした後、実際に医薬品添加剤を製造する場合に日常的に実施するバリデーションで、変動要因が許容条件内であることを工程管理等により確認することをいう。
- (12)この基準で「変更時の再バリデーション」とは、医薬品添加剤の品質に大きな影響を及ぼす原料、資材、手順、製造工程及び構造設備の変更をした場合に実施するバリデーションで、予測的バリデーションの場合と同様に、変動要因を特定し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医薬品添加剤を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。
- (13)この基準で「定期的な再バリデーション」とは、工程の性質や医薬品添加剤の品質への経時的な影響を定期的に再確認するために実施するバリデーションで、製造頻度、同時的バリデーション及び回顧的バリデーションの結果等を考慮して実施時期及び実施項目を定め、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する医薬品添加剤を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。
- (14)この基準で「回顧的バリデーション」とは、定期的な再バリデーション等の実施時期及び実施項目を設定するため、それ以前の試験検査に関するデータ及び製造記録を統計学的方法等により解析することをいう。
- (15)この基準で「重要工程」とは、製品の品質に重大な影響を及ぼしかつそれ以降の工程ではその重大な影響について修復不可能である工程をいう。

#### 4 実施対象

製造業者は、原則として次の各号に掲げる項目を対象として該当する品目の製造手順



等のバリデーションを実施しなければならない。

- ア 製造工程
- イ 製造を支援するシステム
- ウ 洗浄等の作業

## 5 バリデーション手順書

(1)バリデーション手順書には次に掲げる事項が定められなければならない。

- ア GMPソフト第11条第1項に規定する製造業者があらかじめ指定した者(以下「バリデーション責任者」という。)の業務範囲及び権限に関する事項
- イ この基準6(2)で定める各バリデーションの実施時期(タイミング)に関する事項ウこの基準6(1)に定める計画書の作成、変更及び承認等に関する事項
- エ バリデーション実施結果の報告、評価及び承認(記録方法も含む。)に関する事項
- オ バリデーションに関する書類の保管に関する事項

(2)バリデーション手順書は、この基準4に示す実施対象に対して、この基準6の規定に適合するように作成されていなければならない。

(3)バリデーション手順書には、制定者及び制定年月日並びに改訂した場合には改訂者、改訂年月日、改訂事項及び改訂理由を記載しなければならない。

(4)製造業者は、バリデーション手順書の内容についての改廃に係る手続きを明確にしたうえで、バリデーション手順書を適切に管理しなければならない。

## 6 バリデーション責任者の責務

バリデーション責任者は、バリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。

(1)製造しようとする品目について、バリデーション手順書に基づき製造手順等に関してバリデーションの実施計画書(以下「計画書」という。)を作成すること。計画書には、バリデーションの実施内容を考慮したうえで、次の事項を定めなければならない。ただし、同時的バリデーションのうち日常的工程管理については、製品標準書(作業手順書を含む。以下同じ。)に明確に規定されており、かつ、バリデーション手順書に製品標準書の規定に基づき実施する旨記載されておれば、この限りでない。

- ア 項目
- イ 当該項目のバリデーションの目的(バリデーション全体の目的を含む。)
- ウ 当該製造手順等の期待される結果
- エ 検証の方法(検証結果の評価方法を含む。)
- オ 検証の実施期間
- カ バリデーションを行う者(担当者)の氏名
- キ 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂者、改訂年月日・改訂事項及び改訂理由
- ク その他必要とする事項

(2)前号に定める計画書に従い、次のバリデーションを実施すること。

ア 製造業許可、製造品目追加(変更)許可を取得する際および新たに品目の製造を開始する際に実施するバリデーション

予測的バリデーション(予測的バリデーションの実施項目は別表1を参照。)

イ 製造業許可更新時までおよび新たに品目の製造を開始してから5年毎のその間に実施するバリデーション

別表2に規定する各バリデーション

(3)バリデーションの結果を判定し、期待される結果を達成していることを確認すること。

(4)その他GMPソフト第11条に規定する業務

## 7 適用の特例

本バリデーション基準の適用の除外は原則として認めないが、除外を必要とするような特殊な事例については今後検討することとする。

## 第2 バリデーション基準の運用について

### 1 既許可品目等の取扱いについて

既許可品目及び本自主基準を発布後の猶予期間終了以前に、製造業の許可(許可更新を含む。)又は品目の追加(変更)許可が行われる品目または生産を開始する品目(以下「既許可品目等」という)であって、猶予期間終了以後も引き続き製造するものについては、バリデーション基準の別表2に定める同時的バリデーション、再バリデーション及び回顧的バリデーションの取扱いを以下のとおりとする。

#### (1)同時的バリデーション

予測的バリデーションが行われていないことに考慮して、実生産規模での確認に準じ、製造する3ロットについてできるだけ早い時期に確認を行うこと。

製造業許可更新時まで又は猶予期間終了までに製造予定がない場合には、類似品目に対する過去の製造実績等から実施項目を定め、バリデーション手順書に記載しておくこと。

#### (2)再バリデーション

##### ア 変更時の再バリデーション

猶予期間終了以降に、原料、資材、手順、製造工程及び構造設備を変更した場合であって、その変更が医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性がある場合に別表2に基づき実施すること。

##### イ 定期的な再バリデーション

同時的バリデーション及び回顧的バリデーションのデータ数が不十分なため、傾向の解析ができず、実施時期及び実施項目がまだ確定していない場合には、バリデーション手順書に実施時期、実施項目及び検証に関する事項の設定の手順を示しておくこと。

#### (3)回顧的バリデーション

統計学的方法等により解析を行うのに十分なデータがない場合には、データを収集し、十分なデータが集まった時点で行えるようバリデーション手順書においてそれらの実施

手順を規定しておくこと。

## 2 経過措置について

バリデーションは製造しようとする品目について、バリデーション基準4に示す対象について実施するものであること。ただし、当分の間、医薬品添加剤の特性を考慮し、重要工程のうち最終精製工程に重点を置き実施することとする。

## 3 バルク製品の取扱いについて

許可前に行う実生産規模での確認を実施した場合、製造したバルク製品は、承認・許可を取得後、以後の製造工程を実施し、かつ、承認(許可)規格に適合していることを確認の上、製品として出荷しても差し支えない。

### (別表1)

#### 予測的バリデーションの実施項目

- 1 設備の据付時における設備の適格性の確認
- 2 校正
- 3 稼働性能適格性の確認
- 4 実生産規模での確認

別表2 製造許可取得後、業許可更新までおよび新たに品目を製造開始後5年間毎にその間に実施するバリデーション

同時的 バリデーション	変更時の再バリデーション				定期的な再バリデーション		回顧的 バリデーション
日常的工程管理等の実施	設備変更時における設備の適格性の確認	計測機器変更時の校正	変更に係る稼働性能適格性の確認	変更に係る実生産規模での確認*1	保守点検時における設備の適格性の確認	計測機器定期点検時の校正	過去の製造管理及び品質管理の実績の解析評価
0	Δ	Δ	Δ	Δ	0	0	0

0印は、必須項目

Δ印は、医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性のある場合に適用

\*1は、製造承認事項一部変更承認(以下「変」と言う。)申請が必要な場合には、次によること。

(1)―変が承認される前に確認を行う場合には、バルク製品を生産すること。

(2)―変が承認された後に確認を行う場合には、製品を生産すること。