

6.50 主要な装置の使用、清掃、消毒・滅菌及び保守に係る記録には、日付、時間（必要な場合）、製品名、当該装置で製造した各ロットの番号及び清掃・保守点検を行った担当者名を記載する。

6.51 もし製造装置が1種類の間製品・製品を製造する専用装置であり、かつ、当該中間製品・製品のロット番号が追跡可能な連続した番号である場合、装置に係る個々の記録を作成する必要はない。尚、専用装置を用いる場合、清掃、保守及び使用に係る記録は、ロット記録の一部とする場合又はロット記録とは別に保存する場合がある。

6.6 表示・包装材料の使用記録

6.60 中間製品・製品に用いた表示・包装材料につき、製造ロット毎に使用記録を作成すること。記録には次の事項を含むこと：

- 製品・中間製品用表示材料・包装材料のロットごと、かつ、入荷ごとの製造業者の名称、識別及び数量；供給者の名称；（もし既知であれば）供給者の管理番号、又はその他の識別番号；受入時の管理番号；受入日。
- 実施された試験又は検査の結果及びその判定。
- 使用・出納の記録。
- 表示材料・包装材料が規定された規格に適合していることを試験し、照査した文書。
- 不合格と判定した原料・製品・中間製品用表示材料・包装材料についての最終措置。

6.61 承認されたマスターラベルは、発行ラベルとの比較のために保存・管理すること。

6.7 試験検査室管理記録

6.70 試験検査室管理記録は、設定した規格及び基準に適合していることを確認するために実施される各種の検査や試験を含む全試験の完全なデータを含むこと。求められる内容は次の通りである：

- 1) 試験用として入手した検体について、原材料等の名称又は製造元、ロット番号又はその他の識別コード番号、検体採取日、必要であれば試験用として検体を入手した日付及び量の記述。
- 2) 使用した各試験方法に関するコメント又は参照事項。
- 3) 試験方法に基づいて各試験に使用された検体の量又は測定値の記述。標準品、試薬、標準溶液の調製及び試験に係るデータ又は参照事項。
- 4) 各試験の全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、チャート及

びスペクトル。尚、これらの記録については、被試験品とそのロットが明らかとなるよう適切に識別すること。

- 5) 計量単位、変換因子、等価係数等を含む試験中において行われた全ての計算式の記録。
- 6) 試験結果の判定及び判定基準との比較に関する陳述。
- 7) 各試験を実施した各試験担当者の署名及び試験日。
- 8) オリジナルの記録の正当性、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別の担当者の署名及び日付。

6.71 下記の事項について、完全な記録が保存されていること。

- 1) 設定した分析方法に対する変更。
- 2) 試験検査室の機器、装置、ゲージ及び記録装置の定期的校正。
- 3) 製品・中間製品について行われた全ての安定性試験。
- 4) 規格外試験検査結果に関する原因調査。

7 原材料等の管理

7.1 一般的管理

- 7.10 原材料等の受領、確認、区分保管、保管、取扱い、検体採取、試験、合否手順に関する文書を作成すること。
- 7.11 中間製品・製品の製造業者は、重要な原材料等の供給業者について評価する体制を有すること。
- 7.12 原材料等は、合意した規格に基づき、品質保証部門によって承認された供給業者から購入すること。
- 7.13 重要な原材料等の供給業者が当該原材料等を製造していない場合、製造業者は、当該原材料等の製造業者の名前、住所及び品質情報等を把握しておくこと。
- 7.14 重要な原材料等の供給業者を変更する場合は、第13章「変更管理」の規定に従って処理すること。

7.2 受入及び区分保管

- 7.20 原材料等を受入れし、使用が許可される前に、原材料等の各容器又は一群の容器のラベル表示(供給者が使用する名称と社内において使用する名称が異なる場合には、両者の関係に関する記載も含む。)、容器の破損、封緘の破損、無断書き換え、汚染等について外観を目視検査すること。原材料等は、検体を採取し、必要な試験検査を行い、使用が許可されるまでの間は、区分保管すること。
- 7.21 新たに入荷した原材料等を在庫品(例えば、大容量の貯蔵容器内の溶媒や保管物)と混合する場合には、当該原材料等が正しいものと識別され、また、必要な場合には試験を行った上で、使用すること。新たな入荷原材料等と在庫品との不適切な混同を防止するため、必要な手順を設けること。
- 7.22 バルク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、タンクローリー等からの交叉汚染が発生しないことを保証すること。その保証の手段としては、次の方法があり得る。
- 洗浄済証明書
 - 微量不純物の試験
 - 供給業者の査察
- 7.23 大容量の貯蔵容器、付属配管類、充填、取り出し配管等は適切に識別されていること。
- 7.24 原材料等を入れた個々の容器又は一群の容器(ロット)には適切な表示をすること。その表示には少なくとも次の情報が記載されていること。また、各ロットの移動の際には、この番号を使用し、各ロットの状態を確認する体制を有すること。
- a) 品名
 - b) ロット番号又は管理番号
 - c) 内容物の管理状態(たとえば隔離中、試験中、合格品、不合格品、返品、回収品等の情報)
 - d) 有効期限あるいは再試験が必要となる期日等の情報
- 尚、完全にコンピュータ化した原材料等保管システムを採用する場合には、上記の情報のすべてが読めるかたちにする必要はない。
- 7.25 受入れた原材料等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。
- a) 供給元でのロットが同一の場合においても、これを分納して受入れた場合は、それぞれ独立した受入れロット番号又は管理番号を付すること。
 - b) 受入れロット番号又は管理番号が同一の場合でも、複数の容器に分かれている

場合は、容器を特定することができる管理方法をとること。

7.3 新たに入荷した製造原材料等の検体採取及び試験

7.30 第7.32条に示される場合を除き、原材料等の各ロットの確認のために、試験を行うこと。製造業者が供給業者を評価するシステムを有する場合には、供給業者の試験成績書を利用し、試験の一部省略を行う場合がある。

7.31 供給業者の承認を行う場合には、製造業者が規格に適合する原材料等を継続的に供給できる十分な根拠(例えば供給業者の評価結果、過去の品質履歴)があることを評価すること。自社による受入検査の項目を減らす前に、少なくとも3ロットについて、項目試験を行うこと。それとは別に全項目の試験を適切な間隔で行い、試験成績書の信頼性について確認を行うこと。

7.32 受入試験のサンプリングのための梱包容器の開封が当該原材料等の品質に影響を及ぼす場合は、これらが規格に適合するものであることを示す製造業者の試験成績書が得られる場合には、受入れ試験の一部を省略してもよい。容器、ラベル、ロット番号の記録等の外観を目視点検することもこれらの原材料等を特定する上で役立つ。これらの原材料等の受入試験をしない場合には、その理由を正当化し、それを文書化すること。

7.33 検体はそのロットを代表するものであること。検体採取方法では、採取の対象容器の数、対象容器中の採取部位、各容器からの検体採取量を決めておくこと。採取対象の容器の数と検体採取量は、原材料等の重要度、原材料等の品質のばらつき、供給業者の過去の品質履歴、試験に必要な量等を考慮した検体採取計画に従うこと。

7.34 検体採取は、定められた場所で、検体採取した原材料等の汚染及び他の原材料等の汚染を防止するような手順で行うこと。

7.35 検体採取は以下の手順に従って採取すること。

- 1) 検体採取の対象となった容器は、必要ならば、検体採取前に清浄にすること。
- 2) 検体採取の対象となった容器を開封する際には、注意して開け、検体採取後はすぐに閉めること。
- 3) 必要ならば、無菌の採取器具及び無菌的検体採取技法が用いられること。
- 4) 検体採取の対象となった容器の上、中、下からの採取が必要な場合、各検体は混合してはならない。

- 5) 検体の混同を避ける為、採取した容器には、原材料等名、ロット番号、検体採取した梱包、検体採取日、検体採取者名などを記入すること。
- 6) 検体が採取された容器には、検体を採取したことを明記すること。

7.4 保管

- 7.40 原材料等は、分解、汚染及び交叉汚染を防止するよう、取り扱い、保管すること。
- 7.41 原材料等又は原材料等が保管されている容器は、直接床の上に置かないこと。また、清掃や検査を行うため適切な間隔をあけて置くこと。
- 7.42 原材料等は、品質が確保される条件・期間で保管し、最も古いものから順次使用されるように、適切に管理すること。
- 7.43 不合格と判定された原材料等については、製造工程に使用されることのないよう、区分保管システムにより、識別し、管理すること。

7.5 再評価

- 7.50 原材料等が、例えば、有効期限を越えて長期に保存された場合又は熱や湿気に曝された場合には、使用に適しているかどうかを確認するため、再評価を実施すること。

8 製造及び工程内管理

8.1 製造作業

- 8.10 製造作業を始める前に、作業区域及び機械設備は清潔であり、かつ、いかなる原材料等、中間製品、製品、製品残留物、現行作業に不必要な文書類などが残存していないこと確認し、措置をとること。
- 8.11 中間製品・製品の製造に用いる原料は、使用への適合性に影響を与えない適切な条件下で秤量又は計量を行うこと。秤量装置及び計量装置はその使用目的に応じて適切な精度のものであること。
- 8.12 後の製造作業での使用のために原材料等を小分けする場合は、適切な小分け容器を用い、また、以下の内容がわかるように当該容器に表示すること：

- 原材料等の名称・ロット番号又は管理番号；
 - 必要であれば小分け番号；
 - 当該容器中の原材料等の質量又は容量；
 - 有効期限あるいは再試験が必要となる期日等の情報
- 8.13 重要な秤量、計量又は小分け作業については、作業員以外の者の立会いのもとで行うか又はそれと同等の管理を行うこと。作業員は原材料等の使用前に、当該原材料等が目的とする中間製品・製品の製造指図により指示されたものであることを確認すること。
- 8.14 その他の重要な作業については、作業員以外の者の立会いのもとで行うか又はそれと同等の管理を行うこと。
- 8.15 実収量については、製造工程の指定された段階で、期待収量と比較すること。期待収量については、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、そのロットの品質への影響又は影響のおそれについて調査・確認を行うこと。
- 8.16 設備の主要部分の運転状態は、各装置に表示するか、もしくは、適切な文書、コンピュータ管理システム又はそれらに代わり得る方法のいずれかにより示すこと。
- 8.17 製造工程から排除した中間製品（工程外排出品）については、工程内適合品と明確に区別して管理すること。
- 8.18 排除した工程外排出品の処理については全て記録すること。ただし、工程系外排出品を再加工する場合は、第14章再加工の規定に従うこと。
- 8.2 時間制限
- 8.20 工程完了に係る時間制限が製造指図書に示されている場合、当該時間制限は中間製品又は製品の品質保証に適うものであること。時間制限が逸脱した場合には、それを記録し、評価すること。尚、例えば、pH調整、設定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、工程段階の終了時点は、工程内での検体採取及び試験により定められるため、時間制限を規格として設定することは不適當である。
- 8.21 さらに工程を経る中間製品は、使用への適合性を保証する適切な条件下で保管する

こと。

8.3 工程内検体採取及び管理

- 8.30 製品品質の品質特性（含量、力価、溶出性等）に影響を及ぼす工程の進行状況をモニターし、工程の状況を管理するための手順書を確立すること。尚、工程内管理及びそれらの判定基準は、開発段階で得た情報又は実績データに基づいて設定すること。
- 8.31 試験の判定基準、種類及びその範囲は、製造する製品の特性、工程及び当該工程が製品の品質に及ぼす変動の程度による。
- 8.32 重要な工程内管理（及び重要工程のモニタリング）に係る事項については、管理事項及び管理方法を含め、文書化し、品質保証部門による承認を受けること。
- 8.33 工程内管理として、製造部門の従業員が、品質保証部門の事前承認なしで工程の調整を行う場合がある。ただし、その場合は、当該調整は品質保証部門により事前に定められ、承認された限度内であること。全ての試験及びその結果は、ロット記録の一部として全て記録すること。
- 8.34 工程管理に用いる検体はロットを代表するものであること。検体の検体採取計画（採取箇所、採取量を含む）及び検体採取手順は、科学的に妥当な方法に基づいていること。
- 8.35 通常は、工程のモニター又は調整の目的で行う工程内試験において、規格外試験結果に係る調査を行う必要はない。
- 8.36 工程内での検体採取は汚染を防止するように設計した手順を用いて実施すること。手順は、採取後の検体の完全性を保証するように設定すること。
- ### 8.4 ロット混合
- 8.40 本章ではロット混合を、均質なロットを製造するために同一規格内の中間製品を混合する工程、と定義する。
- 8.41 規格外試験結果のロットを規格に適合させる目的で他のロットと混合しないこと。

- 8.42 混合工程は、適切に管理し、指図に基づき記録すること。また、混合ロットは、必要に応じ、設定規格に適合しているか否かについて試験を行うこと。
- 8.43 混合工程に係るロット記録は、混合を行った各ロットを追跡できるように記録すること。
- 8.44 ロット混合作業にかかる手順書を作成すること。またロット混合の手順については科学的に妥当な方法に基づいていること。
- 8.45 混合ロットの物理化学的均質性が製剤特性に重要な影響を及ぼす場合(例えば、固形の経口投与形態)には、混合ロットの均質性を示すために混合工程のバリデーションを実施すること。バリデーションには、混合工程によって影響を受ける重要な特性(例えば、粒度分布、かさ密度)の試験を含めること。
- 8.46 混合が安定性に対して悪影響を与えるおそれがある場合には、最終混合ロットの安定性試験を行うこと。
- 8.47 混合ロットの使用期限は、混合に用いたロット又は端数品のうち最も古いものの製造日に基づくこと。
- 8.5 汚染管理
- 8.50 適切な管理が行われている場合でも、残留物が、中間製品・製品の連続するロットに持ち越されることがある。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り出し残等が事例としてあげられる。ただし、そのようなキャリーオーバーが、結果的に設定した中間製品・製品に悪影響を与えるような分解物又は微生物汚染のキャリーオーバーとならないこと。
- 8.51 製造作業は、中間製品・製品以外の物質による汚染を防止する方法で実施すること。
- 8.52 製造途中にある中間製品は、汚染を防止するための予防措置を講じること。
- 8.53 汚染を防ぐ方法と有効性は手順書に従って定期的に点検すること。

8.6 微生物学的汚染の管理

8.60 無菌性が要求されていない医薬品について、好ましくない微生物による汚染を防止するために設計された適切な文書化された手順を定め、遵守すること。

8.61 無菌であることを目的とした医薬品の微生物汚染を防止するために設計された適切な文書化された手順を定め、遵守すること。このような文書された手順には、すべての滅菌工程及び無菌工程に関するバリデーションを含むこと。

9 包装及び表示

9.1 一般事項

9.10 包装材料及び表示材料は、第7章原材料等の管理に規定されている管理に加えて、本章に規定されている管理を行うこと。尚、本章の適用を受ける表示材料は、最終製品及び他の製造業者に出荷される中間製品に対する表示材料であり、製造業者内で一時的に保管される中間製品には適用されない。

9.2 包装材料の管理

9.20 製品の特性により必要な場合には、包装材料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、滅菌等を行うこと。また、必要に応じて清浄度等を維持するために適切に管理すること。

9.3 表示材料の管理

9.30 表示材料は許可された従業員のみが出入りできる保管区域に保管するか、或いはそれと同等以上の管理ができる方法で保管すること。

9.31 表示事項には、品名、ロット番号、数量、有効期限、必要に応じて保管条件を含めること。ただし、有効期限を適用しない中間製品、製品の表示事項には有効期限を記載する必要はない。

9.32 表示材料の発行、使用及び返却の数量を確認し、表示材料を貼付した容器数と発行した表示材料数との間に不一致が生じた場合には、これを評価すること。この不一致については調査を行い、その調査は品質保証部門により承認を受けること。

- 9.33 ロット番号又はロットに関連するその他の印刷が入った余剰表示材料は、全て破棄すること。ロット番号又はロットに関連するその他の印刷が入っていない余剰表示材料で、返却・再使用等される表示材料は、混同を防止し、適切な確認を行い得る方法で保管すること。
- 9.34 旧版及び使用することが許された期間を過ぎた表示材料は破棄すること。
- 9.35 表示材料の印刷に用いる印刷機及び包装箱へのロット番号等の印刷に用いる印刷機は、ロット製造指図で規定された通り全てが印刷されるように管理すること。
- 9.36 特定のロット用に発行した印刷表示材料は、ロット製造指図の規格に適合し、適切に表示していることを検査し、その結果を記録すること。
- 9.37 使用した表示材料の代表となる印刷表示材料を、表示作業の記録の一部としてロット製造指図・記録に添付すること。

9.4 包装作業及び表示作業

- 9.40 正しい包装材料及び表示材料の使用を保証する手順書を備えること。
- 9.41 包装作業及び表示作業を始める前に、作業区域及び機械設備は清潔であり、かつ、いかなる原材料等・中間製品・製品、当該作業に不必要な文書類などが残存していないことを確認し、その記録を残すこと。
- 9.42 包装作業は交叉汚染、混入、混同を防止するように配慮し、他の医薬品の包装作業から物理的又は空間的に分けること。表示作業は混同を防止するように配慮し、他の医薬品の表示作業から物理的又は空間的に分けること。
- 9.43 出庫された中間製品、包装資材及び表示材料は、製造部門で数量、同一性、及び製造指図書を遵守していることを確認すること。
- 9.44 作業対象となる中間製品又は製品の名称及びロット番号、各包装現場や包装ラインに表示すること。
- 9.45 包装及び表示ラインから工程試験のため取り出した検体は元に戻さないこと。異常

等の発生により再包装・表示作業を行う場合は、特別の検査、調査及び許可を受けた者による承認の後にのみ元のラインに戻すようにすること。これについて、詳細な記録をとること。

- 9.46 包装行為により、識別性がつかない状態となった中間製品は、包装作業後はできるだけすみやかに、次工程に進み、識別性のつく包装状態にまで進むこと。迅速に作業が進まない場合には、混同や表示間違いが起こらないことを保証するための適切な方法を講ずること。
- 9.47 包装・表示済みの中間製品・製品を検査して、そのロットの容器及び包装が正しく表示されていることを保証すること。この検査は包装作業の一部として行うこと。この検査結果はロット製造指図・記録又は管理記録に記録すること。
- 9.48 他の製造業者に出荷される中間製品の梱包及び市場に出荷される製品は、輸送中に開封された場合、開封されたことが受取人に分かるような方法で封緘すること。

10 保管及び出荷

10.1 保管作業

- 10.10 中間製品・製品等を適切な条件(例えば、必要な場合には管理された温度及び湿度)で保管できる設備を備えること。中間製品・製品等の特性の維持のために重要な場合には、当該保管条件の記録を保存すること。
- 10.11 中間製品を保管する場合は、定められた容器に封入し、適切な表示を行い、必要な場合は、清掃の後、保管エリアで保管すること。必要な場合は、所定の保管状態での安定性を評価すること。

10.2 出荷作業

- 10.20 中間製品・製品は品質保証部門による出荷承認後のみ第三者への流通用に出荷すること。尚、品質保証部門により許可を受け、適切な管理及び記録を備えている時には、区分保管中の中間製品・製品を、自社の管理下にある他の部門に移動させる場合がある。
- 10.21 中間製品・製品は、その品質に悪影響を及ぼさない方法で輸送すること。

- 10.22 製造業者は、中間製品・製品の輸送業者が適切な輸送条件及び保管条件を承知し、従うことを保証すること。
- 10.23 出荷後、出荷した中間製品の品質に危惧される事実が確認された場合は、速やかに出荷先の製造業者に連絡すること。

11 試験検査室管理

11.1 一般的管理

- 11.10 独立した品質部門は、試験検査部門が必要に応じて自由に使用できる適切な試験設備（試験検査室）を有すること。
- 11.11 検体採取、試験、原材料等の合否判定及び試験室データの記録・保管について記述した手順書を備えること。試験検査室管理の記録は、第6.7条に基づき、保管・管理を行うこと。
- 11.12 全ての規格、検体採取計画及び試験方法は、原材料等、中間製品、製品、ラベル及び包装材料が設定した品質の基準に適合することを保証するために、科学的であり、かつ、適切なものであること。規格及び試験方法は、承認申請の内容と一致すること。ただし、承認申請の内容以外に、さらに試験項目を追加する場合がある。全ての規格、検体採取計画及び試験方法は、それらの変更を含めて、適切な部署が起案し、品質保証部門が照査し、承認すること。
- 11.13 全ての規格外試験結果の値について、手順に従って調査し、記録すること。この手順には、データの分析、重要な問題の有無の評価、是正措置の作業分担及び結論が含まれること。規格外試験結果の値が得られた後の検体の再採取や再試験は、文書による手順にしたがって実施すること。規格外試験結果以外の場合であっても理由なく検体の再採取や検体の再試験を行ってはならない。検体の再採取を行う場合はその理由を記録し、検体の再試験を行う場合は、その理由と試験結果に対する取り扱いを記録すること。
- 11.14 入手した試薬及び標準品は、文書化された手順書で管理され、購入日、使用期限、必要に応じて開封日を表示すること。試液等の調製物は、文書化された手順にしたがって、調製し、その記録を残すこと。使用期限の日付は、試液等の調製物の特性

- からみて適切に設定されること。試液等の調製物には、品名、調製番号又は調製日、調製者、使用期限、又、必要に応じて保存条件、ファクターを表示すること。試験用水や試験溶媒を小分けした容器に対しても品名等の表示を行うこと。
- 11.15 一次標準品を中間製品・製品の製造用に適切に入手すること。各々の一次標準品の入手先を記録すること。供給者の勧告に基づき、各々の一次標準品の保管及び使用記録を保存すること。公式に認定を受けた供給元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される場合には、通常、試験を行わずに使用に供する。
- 11.16 一次標準品が公式に認定を受けた供給元から入手できない場合には、「自家製一次標準品」を設定すること。一次標準品の同一性及び純度を完全に確立するために適切な試験を実施すること。この試験の適切な記録を保存すること。
- 11.17 二次標準品については、入手又は適切に調製し、確認し、試験を行い、承認し、及び保管すること。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こと。二次標準品はロットごとに、文書化した方法に従って、定期的に再認定すること。
- 11.18 試験結果に影響を及ぼさない品質の試験用水を確保すること。試験用水を自家調製する場合は、試験用水製造設備を管理し、定期的に水質を確認し、その記録を残すこと。
- 11.2 中間製品・製品の試験
- 11.20 中間製品・製品は、ロットごとに、適切な試験を行い、規格に適合していることを判定すること。
- 11.21 中間製品・製品の検体は、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)を監視のために採取することがある。
- 11.3 分析法のバリデーションー第12章参照
- 11.4 試験成績書

11.40 中間製品を他の製造業者に出荷する場合は、各ロットに係る試験成績書を発行すること。また、求めがあった場合は、製品の各ロットに係る試験成績書を発行すること。

11.41 成績書には、品名、ロット番号、規格値及び得られた数値結果(試験結果が数値である場合)、総合判定を含めて記載すること。

11.42 成績書には、品質保証部門の者が日付を記入し、署名するとともに、製造業者の名称、住所及び電話番号を記載すること。

11.5 中間製品・製品の安定性モニタリング

11.50 製品の安定性を確認するため、少なくとも年1ロット(その年に製造がない場合を除く)に対する安定性試験を行うこと。他の製造業者に出荷される中間製品についても必要に応じて同様に安定性試験を実施すること。

11.51 安定性試験に使用する試験手順は、バリデーションが行われたものであり、安定性を評価できるものであること。

11.52 製品の安定性試験用の検体は、製品からサンプリングすること。問題がない場合は、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サンプリングすることができる。

11.53 必要な場合には、保存条件は、ICHの安定性に係るガイドラインの規定によること。

11.6 有効期限

11.60 中間製品に有効期限を適用する場合には、安定性を裏付ける情報(例えば公表データ、試験結果)が活用できるようにすること。

11.7 参考品

11.70 参考品について、ロットごとに所定の試験に必要な量の2倍以上の量を参考品としてサンプリングすること。ただし、実容量試験、無菌試験、エンドトキシン試験を除く。尚、無菌試験、エンドトキシン試験については試験が適切に実施できる量を

確保すること。

11.71 参考品は別に定めのない限り、当該製品の有効期間に1年を加算した期間、適切な保管条件の下で保存すること。ただし、ロットを構成しない医薬品については、別に定めのない限り、この限りでない。

11.72 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こと。参考品の保管条件は、製品の指定保管条件と同様とすること。

12 バリデーション

12.1 バリデーション方針

12.10 企業の全体的な方針、目的及びバリデーションへの取組方法について、製造工程、洗浄手順、分析法、工程内試験手順、コンピュータ化システムならびに各バリデーション段階の設計、照査、承認及び文書作成の責任者に関する事項を含め、その概要を必要に応じてバリデーションマスタープランとして文書化すること。

12.11 重要なパラメータ・特性は、通常、開発段階中に又は実績データにより確認し、再現性のある作業に必要な範囲を定義すること。これには以下の事項が含まれる：

- 製剤特性からみた医薬品の特徴；
- 医薬品の重要な品質特性に影響を与えるおそれのある工程パラメータの確認；
- 日常的な生産及び工程管理への使用が予定されている各重要工程パラメータの範囲の決定

バリデーションの範囲と程度の決定には、リスク評価（risk assessment）の考え方をを用いることが推奨される。

12.12 バリデーションは、医薬品の品質及び製剤特性に関して重要であると判断された作業に適用すること。

12.2 バリデーションの文書化

12.20 バリデーション実施計画書は、特定の医薬品の特定の工程、又は製造支援システム、あるいは保管庫等、個々のバリデーションをどのように行うかについて明示した文書とすること。当該実施計画書は、品質保証部門及びその他の指定部門が照査し、バリデーション責任者が承認すること。

12.21 バリデーション実施計画書には、実施するバリデーションの種類（例えば、回顧的、予測的、コンカレント）、実施の方法、工程の稼働回数、重要工程及び判定基準等を規定すること。

12.22 バリデーション実施計画書に対応するバリデーション報告書では、得られた結果を要約し、認められた全ての逸脱に対して原因究明を行い、適切な結論を導き、不具合の改善のために推奨する変更を含めて、作成すること。

12.3 適格性評価

12.30 プロセスバリデーションの作業を始める前に、重要な装置及び付帯設備の適格性評価を完了すること。適格性評価は、通常、性能評価検討を含めた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）： 設備、装置又はシステムが目的とする用途に適切であることを確認し文書化すること。； 目的とする品質の製品を製造するために製剤化研究（工業化研究）で把握された製造施設・設備又はシステムに対する要求事項が、実生産にかかわる施設・設備又はシステムの基本設計に科学的にかつ忠実に反映されていることを確認し、文書化すること。通常、設計仕様書と設計図面の確認によって実施される。

2) 設備据付時適格性評価（IQ）： 据付け又は改良した装置又はシステムが承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し文書化すること。

3) 運転時適格性評価（OQ）： 据付け又は改良した装置又はシステムが予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し文書化すること。； 実生産に使用する施設・設備又はシステムについてIQとキャリブレーションを実施後、その施設・設備又はシステムが設定した仕様に適合して運転操作できることを確認し、文書化すること。

4) 性能評価検討：実生産に使用する施設・設備又はシステムについてOQを実施後、実際の製造条件を模倣する一連の工業化研究及びチャレンジであり、次の段階であるPQへの移行のために必要な操作手順と管理パラメーターを開発し、設定し、文書化すること。

5) 稼働性能適格性評価（PQ）： 設備及びそれに付随する補助装置及びシステムが、承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性よく機能できることを確認し文書化すること。； 実生産に使用する施設・設備又はシステムが設定仕様どおり機能することにより、性能評価検討の結果得られた製造手順と管理パラメーターのもとで、それらが意図した性能を発揮し、目的とする品質の製品が製造でき

ることを確認し、文書化すること。

12.4 プロセスバリデーションの手法

12.40 プロセスバリデーション（PV）： 設定パラメータ内で稼働する工程が、設定規格及び品質特性に適合した中間製品・製品を製造するために効果的かつ再現性よく機能できることに関する文書による確証である。； この段階では実生産のための体制、即ち製造部門及び品質部門の体制が完成されていることが前提であり、製造施設・設備・原材料等・作業員等、全てのものが適格化されている必要がある。PV実施においては、その上で個々の施設・設備及びシステムや製造品質が意図し目的とした結果を達成しており、当該の製造工程によって恒常的な生産が可能であることを実生産規模で確認し、文書化することになる。通常3ロットの製造を行う。

12.41 バリデーションには3つの手法がある。予測的バリデーションが好ましい手法であるが、例外的に、その他の手法を使用する場合がある。これらの手法及び適用を以下に示す。

12.42 予測的バリデーションは、通常、全ての医薬品製造工程に関して、第12.12条で規定された通り、実施される。医薬品製造工程について実施した予測的バリデーションは、当該医薬品の市販前に完了していること。

12.43 コンカレントバリデーション（実生産に合わせて同時的に行われるバリデーション）は、繰返しの製造運転のデータが以下の理由により利用できない時に実施する場合がある；限られたロット数のみを製造する場合；当該製品を稀にしか製造しない場合；又は当該製品の一部のロットを、バリデーション済みの工程を改良して製造する場合。

12.44 原料、装置、システム、設備又は製造工程での変更起因する医薬品の重要な品質に変動がないことが十分確立されている工程については、例外として回顧的バリデーションを実施する場合がある。このバリデーションは、以下の条件が整った場合に使用できる：

- (1) 重要な品質特性及び重要な工程パラメータが識別されていること；
- (2) 適切な工程内試験の判定基準及び管理が設定されていること；
- (3) 作業者のミス以外の原因に起因する重要工程の不具合や製品の不良、及び、装置の適合性と関係なく起きる装置不具合がないこと；さらに
- (4) 既存の医薬品についての品質と安定性が確立していること

12.45 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全てのロットを含めて、調査期間中に実施した全てのロットを代表するロットであること。また、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。工程に対して回顧的に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・保存品の試験を行う場合がある。

12.46 プロセスバリデーションの実施にあたっては、それに先立ちIQ/OQの知見を基礎としてメンテナンスプログラムのプロトタイプを設定し、事後にメンテナンスの実施時期と実施項目などプログラムの最適化に向けた措置をとるための準備をしておくこと。

12.5 プロセスバリデーションの計画

12.50 バリデーションのための工程稼働回数は、工程の複雑性又は考慮すべき工程変更の規模によること。予測的及びコンカレントバリデーションに関しては、3回の連続して成功した製造ロットを一つの指標として使用すべきであるが、工程(例えば、複雑な製造工程又は終了時間が長引いた製造工程)の恒常性を証明するために、稼働回数の追加が認められる場合がある。回顧的バリデーションに関しては、工程の恒常性を評価するために、一般的に10から30の連続するロットのデータを検討すべきであるが、正当な理由があれば、より少ないロット数で検討を行う場合もある。

12.51 プロセスバリデーションを実施している期間中は、重要工程パラメータを管理し、モニターすること。尚、例えばエネルギー消費量又は装置使用を最小化するために管理する変数のように、品質に関係しない工程パラメータについては、プロセスバリデーションに含める必要はない。

12.52 プロセスバリデーションでは、製品の品質と安定性が規定した限界値内であることを確認すること。尚、プロセスバリデーションで製造した当該製品の品質と安定性は、実績データ、及び適用できる場合には工程開発中に定められた品質と安定性、又は重要な臨床試験及び毒性試験に使用したロットに係る品質と安定性に匹敵するかそれ以上良好であること。

12.6 検証したシステムの定期的照査

12.60 システム及び工程は、それらが尚、妥当な状態で作動していることを確認するため

に定期的に評価すること。当該システム及び工程に重要な変更がなく、また、品質照査によりシステム又は工程が恒常的に規格に適合する中間製品等を製造していることが確認されている場合には、通常は、当該システムや工程についての再バリデーションの必要はない。

12.7 洗浄のバリデーション

12.70 洗浄手順は、通常、バリデーションを行うこと。一般的に、洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な原薬・原材料等、中間製品等のキャリーオーバーが医薬品の品質に最大のリスクをもたらす状況又は工程に対して行うこと。

12.71 洗浄手順のバリデーションでは、実際の装置の使用パターンを反映させること。種々の中間製品・製品を同じ装置で製造し、当該装置を同じ方法で洗浄する場合は、洗浄のバリデーションには指標となる中間製品・製品を選択する場合がある。その選択は、溶解性、洗浄の困難さならびに力価、毒性、あるいは投与量に基づく残留物限界値の推定に基づいて行うこと。

12.72 洗浄のバリデーション実施計画書には、洗浄する装置、手順、原材料等、合格洗浄水準、モニタリング及び管理を行うパラメータならびに分析方法を記載すること。また、実施計画書には、採取する検体の種類、採取方法、採取場所、及び表示方法を記載すること。

12.73 不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、検体採取には、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の装置表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。スワブ法は、製品接触表面に装置設計又は工程の制約のために容易に近づけない場合は実際的ではない。例えば、ホースの内部表面、移送パイプ、反応タンクの開口部の小さい部分、毒性材料を取扱う反応タンク、微粉碎機やマイクロフルーダイザー等の小型で複雑な装置等があげられる。

12.74 残留物又は汚染物を検出できる感度を有するバリデーション済みの分析方法を使用すること。各分析方法の検出限界は、残留物又は汚染物の設定合格水準を検出するのに十分な感度とすること。当該分析方法の達成可能な回収水準を設定すること。残留物限界値は、実際の、達成可能であり、立証可能であり、かつ、最も有毒な、あるいはまた、最も品質に影響を与える残留物に基づいたものとする。限界値は、原薬又はその最も有毒な組成物に関する既知の薬理学的、毒性学的又は生理学

的活性の最小量と当該製品の最大投与量に基づいて設定すること。

12.75 装置の洗浄作業、消毒、滅菌作業の検討は、製造途中の製品の生菌数又はエンドトキシンを低減する必要のある工程、又は、そのような汚染が問題となる他の工程について、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を対象として行うこと。

12.76 洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。装置の清浄性は、分析試験及び可能な場所では目視検査でモニタリングを行う場合がある。目視検査により、検体採取及び分析では検出できない、小さな部分に集中する大量の汚染の検出が可能な場合がある。

12.8 分析法のバリデーション

12.80 採用する分析法が、薬局方又はその他認知された参考文献に記載されていない場合には、分析法バリデーションを行うこと。また、薬局方又はその他認知された参考文献に記載された分析法の場合は、その方法が分析対象に対し十分適用可能であることを検証すること。いずれの場合にも、使用する全ての試験方法の適合性を実際の使用条件で検証し、記録すること。

12.81 分析法は、分析法のバリデーションに関するICHガイドラインに含まれる特性を考慮して、バリデーションを行うこと。実施する分析のバリデーションの程度は分析の目的を反映するものとする。

12.82 製品・中間製品、ならびに原材料等の分析・試験を実施する前に、分析装置の適切な適格性評価を検討すること。

12.83 バリデーションを行った分析法に係る全ての修正について、完全な記録を保管すること。当該記録には、修正の理由及び修正された方法が確立した方法と同様に正確で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こと。

12.84 試験方法を変更する場合には、変更のレベルに応じてバリデーションをおこなうこと。

13 変更管理