

提言する管理基準

目 次

第 1 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準 (GMP ソフト)

第 1 条 目的	
GMP 自主基準条文	4
第 2 条 定義	
GMP 自主基準条文	4
第 3 条 適用の範囲	
GMP 自主基準条文	5
第 4 条 製造部門及び品質部門	
GMP 自主基準条文	5
第 5 条 製造管理者	
GMP 自主基準条文	5
第 6 条 職員	
GMP 自主基準条文	5
第 7 条 製品標準書	
GMP 自主基準条文	6
第 8 条 手順書等	
GMP 自主基準条文	6
第 9 条 製造管理	
GMP 自主基準条文	6
第 10 条 品質管理	
GMP 自主基準条文	7
第 11 条 製造所からの出荷の管理	
GMP 自主基準条文	8
第 12 条 バリデーション	
GMP 自主基準条文	8
第 13 条 変更の管理	
GMP 自主基準条文	8
第 14 条 逸脱の管理	
GMP 自主基準条文	9
第 15 条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理	
GMP 自主基準条文	9
第 16 条 回収処理	
GMP 自主基準条文	9

第 17 条 自己点検	
GMP 自主基準条文	10
第 18 条 教育訓練	
GMP 自主基準条文	10
第 2 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準 (GMP ハード)	
第 1 条 目的	
GMP 自主基準条文	10
第 2 条 医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備	
GMP 自主基準条文	10
第 3 条 包装等区分製造所の構造設備	
GMP 自主基準条文	12
第 3 部 バリデーション基準	
バリデーション基準	12

補足 1

品質マネジメントシステム - 添加剤品質システム	17
---------------------------------	----

1. 一般的要求事項

2. 文書化要求事項

2.1 一般

2.2 品質マニュアル

2.3 文書の管理

2.4 記録の管理

3 変更の管理

補足 2

マネジメントの責任	19
------------------	----

1 マネジメントコミットメント

2 顧客重視

3 品質方針

4 計画

4.1 品質目標

4.2 品質マネジメントシステムの計画

5 責任、権限及びコミュニケーション

5.1 責任及び権限

5.2 管理責任者

5.3 内部コミュニケーション

6 マネジメントレビュー

6.1 一般	
6.2 レビューへのインプット	
6.3 レビューからのアウトプット	
補足3	21
製品実現	
1 製品実現の計画	
2 顧客関連のプロセス	
2.1 製品に関する要求の決定	
2.2 製品に関する要求のレビュー	
2.3 顧客とのコミュニケーション	
3 デザイン及び開発	
4 購買	
4.1 購買のプロセス	
4.2 購買情報	
4.3 購買製品の検証	

第1部

医薬品添加剤GMP自主基準（GMPソフト）

第1条 目的

第1条 この基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、必要な自主規制を行うと共に、医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。

第2条 定義

第2条 この基準で「医薬品添加剤」とは、医薬品を製剤化するに際して、安定性、安全性又は均質性を保持し、また、その製剤の特徴に応じて、溶解促進、徐放化等の目的で添加される物質をいう。

2 この基準で「製造業者」とは、医薬品添加剤の製造工程（保管業務を含む。）の全部又は一部の業を行うものをいう。

3 この基準で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間体¹⁾」という。）を含む。以下同じ。）をいう。

4 この基準で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物をいう。

5 この基準で「ロット²⁾」とは、一定の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。

6 この基準で「管理単位³⁾」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。

7 この基準で「バリデーション」とは、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⁴⁾を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。

8 この基準で「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準試料等を用いて計器の表示値と真の値との関係を求めることをいう。

9 この基準で「製造所」とは、当該医薬品添加剤を製造する事業所又は工場であって、いわゆる工場機能の全体（事務、倉庫、厚生施設等を含む）をいう。

10 この基準で「作業所」とは、当該医薬品添加剤の製造作業を行う場所であって、事務所、休憩所、更衣室、便所、試験検査室、動力機械室、配電室、備品倉庫等の付帯施設が作業所と隔てられている場合にはそれらを除くものをいう。

11 この基準で「作業室」とは、原料の秤量及び仕込み作業、製品（最終の精製工程を経た中間体を含む。）の調製、小分け、充てん又は閉そく作業等を行うための作業所内において仕切られた場所であって、作業室に付属する更衣室、エアシャワー室、前室、原材料搬入室、器具洗浄室、手洗い所等がある場合にはそれらを含むものをいう。

12 この基準で「包装等区分製造所」とは、直接の容器又は内袋中への充てんが終了し、外部の容器又は被包に入れる以後の製造行為を行う製造所をいう。

第3条 適用の範囲

第3条 製造業者は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。

- 2 製造業者は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行い得る構造設備を備えなければならない。

第4条 製造部門及び品質部門

第4条 製造業者は、製造所ごとに、医薬品添加剤製造管理者（以下「製造管理者」という。）を置くとともに、この者の管理監督の下に、製造管理に係る部門（以下「製造部門」という。）及び品質管理に係る部門（以下「品質部門」という。）を置かなければならない。

- 一 品質部門は、製造部門から独立していること。
- 二 製造部門の責任者は、品質部門の責任者を兼ねてはならないこと。

第5条 製造管理者

第5条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

- 一 製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。
 - 二 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。
- 2 製造業者は、製造管理者が業務を遂行するに当たって支障を生じることがないようにしなければならない。
 - 3 製造業者は、次の各号のいずれかに該当するものを製造管理者としなければならない。
 - 一 薬剤師
 - 二 大学で薬学又は化学に関する専門の課程を修了し、医薬品添加剤の製造又は品質管理の業務に2年以上従事した者
 - 三 高校又はこれと同等以上の学校で、薬学又は化学に関する科目を習得した後、医薬品添加剤の製造又は品質管理の業務に5年以上従事した者
 - 四 製造業者が、前三号に掲げる者と同等以上の知識経験を有すると認められた者

第6条 職員

第6条 製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者（以下単に「責任者」という）を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。

- 2 製造業者は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置しなければならない。
- 3 製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を、十分に確保⁴⁾しなければならない。⁵⁾

- 4 製造業者は、製造管理及び品質管理業務に従事する職員（製造管理者及び責任者を
含む。）の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。⁶⁾

第7条 製品標準書

第7条 製造業者は、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）ごとに、次に掲
げる事項について記載した製品標準書¹⁾を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成
し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

- 一 製造手順
- 二 その他所要の事項

第8条 手順書等

第8条 製造業者は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な
事項について記載した衛生管理基準書¹⁾を作成し、これを保管しなければならない。

- 2 製造業者は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項につ
いて記載した製造管理基準書³⁾を作成し、これを保管しなければならない。
- 3 製造業者は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法⁶⁾その他必
要な事項を記載した品質管理基準書⁷⁾を作成し、これを保管しなければならない。
- 4 製造業者は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に
実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」⁹⁾という。）を製造所ご
とに作成し、これを保管しなければならない。

- 一 製造所からの出荷の管理に関する手順
- 二 バリデーションに関する手順
- 三 変更の管理に関する手順
- 四 逸脱の管理に関する手順
- 五 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
- 六 回収に関する手順
- 七 自己点検に関する手順
- 八 教育訓練に関する手順
- 九 文書及び記録の管理に関する手順
- 十 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

- 5 製造業者は、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び
手順書（以下「手順書等」と総称する。）を製造所に備え付けなければならない。

第9条 製造管理

第9条 製造業者は、製造部門に手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適
切に行わせなければならない。

- 一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を
作成し、これを保管すること。
- 二 製造指図書に基づき製品を製造すること。

- 三 製品の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。
- 四 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
- 五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 六 構造設備の清浄を確認⁴⁾し、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
- 七 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行う⁶⁾とともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。
- 十 その他製造管理のために必要な業務

第10条 品質管理

第10条 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる医薬品添加剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

- 一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取¹⁾するとともに、その記録を作成²⁾し、これを保管すること。
- 二 製造工程で水を使用する場合には、試験検査を行うのに必要な検体の水を定期的に採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 三 製造工程で有機溶媒を使用する場合には、製品中の残留溶媒の試験検査を行うのに必要な検体を定期的に採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 四 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査（当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関⁴⁾を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。）を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 五 製品（中間体を除く。）について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品⁷⁾として、製造された日から当該製品の品質保証期間に1年を加算した期間適切な保管条件⁸⁾のもとで保管すること。ここでいう品質保証期間とは、品質を保証する期間をいうものであること。
- 六 品質保証期間に代えてリテスト日（製造された日から一定の期間を経過した製品（中間体を除く。）が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。）が設定されている製品にあっては、当該ロットの当該

- 製造所からの出荷が完了した日から3年間適切な保管条件の下で保管すること。
- 七 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正⁹⁾を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 八 第四号の試験検査結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。
- 九 その他品質管理のために必要な業務
- 2 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第九号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。

第11条 製造所からの出荷管理

第11条 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

- 2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。
- 3 製造業者は、第1項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。
- 4 製造業者は、第1項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。

第12条 バリデーション

第12条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。
- ア 当該製造所において新たに医薬品添加剤の製造を開始する場合¹⁾
- イ 製造手順等に医薬品添加剤の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合²⁾
- ウ その他医薬品添加剤の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
- エ バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。
- 2 製造業者は、前項第一号のバリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

第13条 変更の管理

第13条 製造業者は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。

第14条 逸脱の管理

第14条 製造業者は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録すること。
- 二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。
 - ア 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。
 - イ アに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。
 - ウ イの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。
- 2 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ウにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号イの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。

第15条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第15条 製造業者は、製品（中間品を除く。以下のこの条において同じ）に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかなる場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置をとること。
- 二 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。
- 三 前号の報告により、品質部門の確認を受けること。
- 2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質部門に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。

第16条 回収処理

第16条 製造業者は、製品（中間品を除く。以下のこの条において同じ）の品質等に関する理由により回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 回収した製品を保管する場合には、その製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。
- 二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。

第17条 自己点検

第17条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的¹⁾に自己点検²⁾を行うこと。
 - 二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。
- 2 製造業者は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

第18条 教育訓練

第18条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造管理及び品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

第2部

医薬品添加剤GMP自主基準（GMPハード）

第1条 目的

第1条 この自主基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備に関して必要な自主規制を行うと共に、医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。

第2条 医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備

第2条 医薬品添加剤に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。

（製造所）

- 一 当該製造所の製品を製造するのに必要な設備及び器具を備えていること。
- 二 製品等並びに資材の混同及び汚染を防止し、円滑かつ適切な作業を行うのに支障のないよう配置されており、かつ、清掃及び保守が容易なものであること。

- 三 製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を供給する設備を有すること。
- 四 手洗設備、便所及び更衣を行う場所¹⁾を有すること。
- 五 異種品目（中間体を含む。）の製造に共用される設備及び器具（製品と接触する空気及び水の設備等を含む。）にあつては、切り替え作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないように配置されており、かつ、清掃及び保守が容易なことなど交叉汚染の防止に配慮した構造のものであること。
- 六 異種品目（中間体を含む。）の製造設備（製品及び中間体と接触する空気及び水の設備等を含む。）が同一の作業所又は作業室に併設されている場合には、交叉汚染を防止する措置が講じられていること。
- 七 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。
- 八 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。

（作業所）

- 九 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
 - ア 照明及び換気が適切であり、かつ、清潔であること。
 - イ 常時居住する場所及び不潔な場所から明確に区別されていること。
 - ウ 作業を行うのに支障のない面積を有すること。
 - エ 防じん、防虫及び防そのための構造又は設備²⁾を有すること。ただし、最終の精製を行う前の製造工程を行う作業所³⁾であつて、当該製造工程の製造設備が密閉構造である場合においては、この限りでない。
 - オ 廃水及び廃棄物の処理に要する設備又は器具を備えていること。
 - カ 製品等により有毒ガスを取り扱う場合には、その処理に要する設備を有すること。

（作業室）

- 十 作業所のうち作業室は、製品の種類及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止する⁴⁾のに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。
- 十一 作業所のうち、原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合⁵⁾においては、この限りでない。
- 十二 作業所のうち、最終の精製以後の製造工程において、最終の精製を経た中間体を容器へ充てん及び閉そくするまでの作業を行う作業室は、次に定めるところに適

合するものであること。

ア 屋外に直接面する出入口(非常口を除く。)がないこと。ただし、屋外からの汚染を防止するのに必要な構造及び設備⁶⁾を有している場合においては、この限りでない。

イ 出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること。

ウ 室内の排水設備は、作業室の汚染を防止するために必要な構造であること。

エ 作業室の天井は、ごみの落ちるおそれのないような構造であること。

オ 室内のパイプ、ダクト等の設備は、表面にごみがたまらないような構造であること。ただし、清掃が容易である場合⁷⁾においては、この限りでない。

(原料、資材及び製品の貯蔵)

十三 製品等及び資材を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵する⁸⁾ために必要な設備⁹⁾を有すること。

(試験検査設備)

十四 製品等及び資材の試験検査に必要な設備及び器具¹⁰⁾を備えていること。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、支障がないと認められるときは、この限りでない。

第3条 包装等区分製造所の構造設備

(第3条) 包装等区分製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。

- 一 製品(中間体を除く。以下この条において同じ。)及び資材を衛生的かつ安全に保管するために必要な構造及び設備¹⁾を有すること。
- 二 作業を適切に行うのに支障のない面積を有すること。
- 三 製品及び資材の試験検査に必要な設備及び器具²⁾を備えていること。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、支障ないと認められるときは、この限りでない。

第3部

バリデーション基準

1 バリデーションの実施について

医薬品添加剤GMP自主基準の製造管理及び品質管理に関する自主基準(GMPソフト)に規定するバリデーションについては、以下の「バリデーション基準」及び「バリデーション基準の運用について」に基づいて実施すること。

2 バリデーション基準

(1) 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(以下この基準において「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製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。¹⁾

(2) 定義

ア この基準で「期待される結果」とは、目的とする品質の製品を製造するため、個々の設備、工程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²⁾をいう。

イ 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等をいう。

ウ この基準で「設備の適格性の確認³⁾」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動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。

エ 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⁴⁾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。

オ この基準で「稼動性能適格性の確認³⁾」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、意図したとおり稼動すること（期待されている結果を達成していること。）を確認することをいう。

カ この基準で「チャレンジテスト⁶⁾」とは、ワーストケースにおいても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。

キ この基準で「ワーストケース^{7) 8) 9)}」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。

ク この基準で「実生産規模での確認」とは、当該製造所の構造設備等を用いて、個々の設備、工程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、実生産規模で製品を製造（原則3ロット）^{10) 11)}することによって確認することをいう。

ケ この基準で「予測的バリデーション¹²⁾」とは、この基準の第3条に示す実施対象の各々について、工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定された製品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。以下この基準において単に「変動要因」という。）に関して、その変動要因¹³⁾に対する許容条件が目的とする製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認することをいう。

コ この基準で「工程管理の定期照査^{15) 16) 17)}」とは、医薬品添加剤の製造開始後、日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認することをいう。

サ この基準で「変更時の再バリデーション¹⁹⁾」とは、製品の品質に大きな影響を及ぼす原料、資材、製造工程、構造設備等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、あらかじめ特定された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製品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。

シ この基準で「定期的な再バリデーション^{20)、21)、22)}」とは、工程の性質や製品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、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製品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。

ス この基準で「回顧的バリデーション²³⁾」とは、十分確立されている製造工程に対して集積された試験検査結果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い、実生産規模での確認を行うかわりに例外的に実施するものをいう。

セ この基準で「コンカレントバリデーション」とは、製造運転のデータが、限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の理由により、予測的バリデーションや変更時の再バリデーションとして利用できない場合に、実生産に合わせて行うバリデーションをいう。

(3) 実施対象

製造業者は、原則として次に掲げる項目を対象として該当する製品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。イ及びウについては、設備又は機器単位ごとに実施しても差し支えなく、また、ウについては、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。

ア 製造工程

イ 製造を支援するシステム

ウ 洗浄等の作業²⁵⁾

(4) バリデーション手順書²⁶⁾

ア 医薬品添加剤GMP自主基準第8条第4項第二号のバリデーションに関する手順には次に掲げる事項が定められなければならない。

(ア) 医薬品添加剤GMP自主基準第12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²⁷⁾²⁸⁾」という。)の責務²⁹⁾等に関する事項

(イ) この基準の(5)イに掲げ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(5)アの計画書の作成、変更及び承認等に関する事項

(エ) バリデーションの実施結果の報告、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文書の保管に関する事項
- (カ) その他必要な事項
- イ バリデーション手順書は、この基準(3)に示す実施対象に対して、この基準(5)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。
- ウ バリデーション手順書には作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由を記載しなければならない。
- エ 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。

(5) 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。

- ア バリデーション手順書に基づき製造しようとする製品について、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³⁰⁾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上で、次の事項を定めなければならない。

- (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。)³¹⁾
- (オ) 検証の実施時期
- (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した者、改訂の年月日、内容及び理由
- (ク) その他必要な事項

- イ この基準(5)アの計画書に従い、次のバリデーションを実施すること。

- (ア) 新規に医薬品添加剤を製造する場合、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
- (イ) 医薬品添加剤の製造開始後、予測的バリデーション以外の定期的実施される各バリデーション
 - 1 変更時の再バリデーション
 - 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（原則、変更時の再バリデーションとして
3ロット実施

する。又はコンカレントバリデーションとして少なくとも1ロット実施する。

2 定期的な再バリデーション

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

稼働性能適格性の確認（必要に応じて実施しておくべき項目）

3 工程管理の定期照査

日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認

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

(エ) その他医薬品添加剤GMP基準第12条に規定する業務

3 バリデーション基準の運用について

(1) 既製造品目の取扱いについて

既製造品目であって、引き続き製造するものについての取扱いは以下のとおりとすること。

ア 実生産規模での確認

予測的バリデーションが行われていない^{3 4)}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。製造予定がない品目の場合には、予め実施項目を定め、その計画をバリデーション手順書に記載しておくこと。また、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な場合と判断される場合においては、この限りではないこと。

イ 再バリデーション

(ア) 変更時の再バリデーション

医薬品添加剤GMP自主基準に準拠して原料、資材、製造工程、構造設備等を変更する場合であって、その変更が製品の品質に影響を及ぼす可能性があるときは、(5)イ(イ)1に基づき実施すること。

(イ) 定期的な再バリデーション

工程管理の定期的照査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おいては、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。

ウ 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おいては、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。

エ 実施対象

バリデーションは2(3)に示す対象について実施するものであるが、製品の品質に影響を及ぼす可能性がある変更(原料、資材、製造工程、構造設備等の変更)がない場合においては、製品の品質に及ぼす影響の大きい製造工程(以下「重要工程」という。)についてのみ実施することで差し支えなく、必ずしも全工程を対象に行う必要はないこと。

(2) 実生産規模での確認のために製造した製品の取扱いについて

2(5)イに示すバリデーションにおいて製造した製品(中間体を除く。以下同じ。)は、医薬品添加剤GMP自主基準に従い製造し、かつ、医薬品添加剤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。

医薬品添加剤 GMP 自主基準に含まれていない「マネジメントシステム」を補足としてこの追加部分においても管理基準とする。

補足1 品質マネジメントシステム - 添加剤品質システム

1. 一般的要求事項

本補足において概説されている原則は、**医薬品添加剤の生産に用いられる品質マネジメントシステムの包括的な基礎を提供するものである。添加剤製造業者は、添加剤の品質を確実になものとするために必要な品質マネジメントプロセスを明確にすること。**

品質に影響を及ぼす製造、試験又はその他の業務が外部に委託される場合、品質に対する責任は添加剤製造業者にあり、管理項目を明確にすること。

2. 文書化要求事項

2.1 一般

添加物製造業者は品質マネジメントシステムの要件に対応した文書及びデータの管理するためのシステムを持つこと。

2.2 品質マニュアル

添加剤製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及び本ガイドにある適切なGMP及び品質マネジメント基準を適用する添加剤製造業者の取引契約を記載した品質マニュアルを作成すること。このマニュアルは、品質マネジメントシステムの適用範囲、手順を補うための参照情報並びに品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含むこと。

2.3 文書の管理

添加剤製造業者は、品質マネジメントシステムの一部である外部文書を含めて管理文書

の識別、収集、分類、ファイリング、保管、維持及び廃棄の手順を確立し維持すること。添加剤製造業者で用いられる手順は、文書化して実施し、維持すること。また、手順の承認、改訂、配布に関して正式な管理をすること。これらの管理により、全作業区域で最新の手順が適用され、旧版の文書は回収されていることを担保すること。

文書とその後の文書の変更は、適切な部署に発行される前に文書中に明記され、あらかじめ指定された適任者により審査並びに承認されること。製品の品質に影響を及ぼす文書は品質部門が審査して承認すること。

管理文書には最新の文書であることの識別を容易にするために、固有な識別記号、発行日及び改訂版数を含めて差し支えない。文書発行の責任部門を明確にすること。実施に当たっては、変更及び変更の理由を文書化すること。

電子文書は上記の文書管理システムの要求に適合すること。文書に電子署名が用いられる場合は、手書き署名の場合と同等の安全保障が保てるように管理すること。電子文書及び署名は、コンピュータ化システムの指針などの法規制要求を満たす必要がある。

2.4 記録の管理

添加剤製造業者は記録の確認、収集、分類、ファイリング、保管、維持、廃棄手順を確立して維持すること。

記録は要求品質の達成及び品質マネジメントシステムの効果的な運営を実証して維持すること。記録は平易で含まれる製品ごとに識別可能にすること。関連する下請業者の品質データには、これらの記録の一部分にすること。

記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業実施直後に（実施順に）行い、記入者が署名し、日付を記載すること。記入の修正は、元の記入を見えるように残し、署名及び日付を記載すること。

記録は決められた期間保存すること。この期間は添加剤の使用期限又は再評価期間が適切であること。記録はすぐに検索可能な方法で、劣化や損傷を最小にする適切な環境を保つ施設内に保存し維持すること。

3 変更の管理

添加剤製造業者は、添加剤の品質に影響を及ぼす可能性のある変更を評価して承認するための手順を確立し維持すること。例えば、以下のような変更が含まれる：

- 原料又は包装及びこれらの供給元
- 原材料等の規格
- 試験方法
- 製造設備及び分析機器
- 製造工程
- 製造又は包装場所等

製造部門から独立した（薬事部門、品質保証部門のような）部門は、変更の最終承認に対して責任と権限を持つこと。

所定の製造及び工程管理の手順において、添加剤の品質に影響を及ぼす可能性のある重要な変更については、顧客及び必要に応じて、法規制当局に通知すること。予定している変更が、製品に影響を及ぼす可能性について添加剤製造業者が製薬会社に伝える時期を決めるために使用する基準を提供する。

補足2 マネジメントの責任

1 マネジメントコミットメント

トップマネジメントは、組織に顧客満足と適切な法規制及び基準の遵守の重要性を行動で示すこと。これは、品質方針の制定及び品質目標の確定を通して達成すること。文書化された品質目標の進捗は、定期的に審査すること。

2 顧客重視

顧客の要求を決定しこれに確実に適合させることが、トップマネジメントの責任である。添加剤製造業者は、顧客又はその代理人が品質マネジメントシステム、生産工程、構造設備を確認するために監査を行うことを容認すること。

3 品質方針

トップマネジメントは、共有する品質方針へのコミットメントを実証し、それが運営単位内で確実に実行すること。品質方針は品質マネジメントシステムの継続的改善を補うこと。マネジメントは会社の品質方針の策定に参画し、その展開、維持及び配置に必要な人的資源を提供すること。

4 計画

4.1 品質目標

トップマネジメントは添加剤製造業者がその能力を維持して改善が確実になるために、GMPの遵守目標を設定すること。目標は組織全体に展開すべきであり、測定可能でかつ品質方針と一致していること。

4.2 品質マネジメントシステムの計画

トップマネジメントは、本ガイドの規定に適合するために適切な資源を提供すること。GMP遵守のために必要な資源を特定するための工程を設けること。社内の要員、顧客、法規制当局又は外部の委託業者による監査に基づくギャップ分析及び本ガイドは、必要な資源の特定に用いられる。

トップマネジメントは、変更が計画され実施されたときに、品質マネジメントシステムを完全に整った状態に維持することを保証すること。

5 責任、権限及びコミュニケーション

5.1 責任及び権限

トップマネジメントによって責任及び権限が明確に定められ、組織全体に周知されていること。

以下の事項は、品質部門のような製造部門から独立した部門の責任にすること。

- 品質上重要な作業を規定通り確実に行うこと
- 品質上重要な原材料及びサービスの供給者を認定すること
- 原料、包装材料、中間体及び添加剤最終製品の承認又は否認を行うこと
- エラー（異常・逸脱）がないこと、又はエラーがあった場合はそれが十分に調査されていることを確認するための製造記録の審査が行われていることを保証にすること
- 品質に影響を及ぼすおそれのある工程、規格、製造法及び試験法の変更（4.3も参照）の審査及び承認、並びに失敗及び苦情の調査に参画すること
- 添加剤が別途な製造委託会社で製造並びに包装され保管されている場合でも、その承認又は否認の責任を持つこと
- 品質マネジメントシステムの自己点検プログラムを制定して実施すること
適切な管理（例えば、定期監査、教育訓練及び文書化）が行われる場合、添加剤製造業者は、幾つかの品質部門の業務を他の職員に委託してもよい。
業務ごとの組織図は会社のトップマネジメントとの関連と同様に部署間の関連を示すこと。
添加剤の品質に影響を及ぼす要員は、職務内容記述書を持つこと。

5.2 管理責任者

添加剤製造業者は、本ガイドの項目が適切に実施されることを確実にするために十分な権限をもつ管理責任者を任命すること。管理責任者は、顧客及び法規制要求の変更を含む品質マネジメントシステムへの適合性について、定期的にトップマネジメントに報告すること。

5.3 内部コミュニケーション

添加剤製造業者は、組織全体にGMP及び法規制要求、品質方針、品質目標及び方法を伝達するために適切なシステムを確実に設けること。コミュニケーションは、品質マネジメントシステムの有効性に関する情報も提供すること。

トップマネジメントは、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適時報告を受けること。

6 マネジメントレビュー

6.1 一般

会社のトップマネジメントは、組織が継続して本ガイドに適合していることを確認するために、品質マネジメントシステムについて定期的にレビューを行うこと。

レビューは記録され、その中に改善の機会及び品質マネジメントシステムへの変更の必要性に関する評価を含めること。

6.2 レビューへのインプット

マネジメントによるレビューへのインプットには、例えば以下のような内容を含めること：

- 内部及び外部監査の結果
- 会社の業務遂行について顧客からのフィードバック

- 製品の適合性及び工程稼働
- 前回のマネジメントレビューからの実施事項
- 顧客からの苦情
- 是正又は予防処置の状況
- 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更

6.3 レビューからのアウトプット

マネジメントレビューでは、品質マネジメントシステムの改善並びに顧客及び法規制の要求事項への製品の適合性を改善するために必要な資源及び与えられた機会を特定すること。推奨された処置及び執られた処置について記録を作成すること。

補足3 製品実現

1 製品実現の計画

添加剤の製造業者は、製品の製造に必要な工程や管理を計画し、開発すること。

これらの計画と管理は、製品の製造に使用される製造工程、添加剤の規格、装置及び設備に適したものであること。

適切な工程と管理の計画における重要な点は、必要に応じて次の事項を含めること：

- 適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順を含め添加剤を含む品質上重要な原料についての文書化された試験プログラム、
- これらの計画が意図したとおりに実現されていることを示す証拠を提供し、トレーサビリティを実証することができる記録の作成と管理（4.2.4を参照）
- これらの計画を実行するための資源の提供、
- 汚染を最小限にするための環境、衛生管理プログラム。

2 顧客関連のプロセス

2.1 製品に関する要求の決定

添加剤の製造業者は、添加剤の品質、表示、配送に関する顧客の要求事項を明らかにすること。追加の要求事項が顧客に特有、法律又は法規制（例えば、薬局方の各条）か否かについて、両方で合意すること。顧客からの要求事項ではなくても、特定又は意図された用途に対して必要な要件であることが知られている場合には考慮すること。

2.2 製品に関する要求のレビュー

添加剤の製造業者と顧客は、供給の開始までに、7.2.1で確認された要求事項に相互に合意すること。製造業者は相互に合意した添加物の規格に一貫して適合する処理工程の能力と施設を持つこと。7.2.1で明確にされた要求事項が変更される場合には、供給の再開までに、この評価を繰り返すこと。

2.3 顧客とのコミュニケーション

顧客に正確かつ適切なコミュニケーションを提供するための規定を設けること。規格や技術レポートのような文書のマスターコピーは管理された文書であること。顧客の問合せに対する回答、契約、注文処理の要件に対する規定を設けること。顧客からのフィードバックや苦情は文書化すること。重要な変更（4.3も参照）を顧客に通知すること。変更通知

に関する追加情報は、IPEC-アメリカカのSignificant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipientsを参照のこと。

3 デザイン及び開発

ISO 9001には設計及び開発活動の管理を確実に行うための要件が含まれている。そのような活動に関与する企業は、ISO9001の要求事項に従うことが推奨される。新添加剤や製造工程のデザイン並びに開発期間中は、GMPを完全に必ずしも適用できるとは限らない。ただし、医薬品に使用することが意図されている添加剤の開発ロットは、このガイドの適用規定に基づき製造すること。

4 購買

4.1 購買のプロセス

添加剤製造業者は、品質上重要な原材料及びサービスの供給者（例えば、下請製造業者及び外部試験機関）の選定及び承認の体制があること。品質部門による供給者の承認には、供給者が合意した要求事項に一貫して適合する適切な根拠に加えて品質マネジメントシステムの評価を求めること。これには供給者の製造施設の定期監査が必要となる。これらの活動の記録を保管すること。

原材料は認可された供給者から合意した規格に基づき購入すること。

4.2 購買情報

購入契約書には、添加剤の品質に重要な場合、注文する原材料又はサービスに以下の内容を記載すること。

- 原料及び包装仕様をトレースできる名称、タイプ、クラス、様式、グレード、項目コード番号又は、その他の正確な識別情報
- 図面、工程要件、検査指図及びその他関連技術データ、製品、手順、工程装置及び従業員の承認又は適格性評価の要件を含む
- 該当する受託製造業者及び外部試験機関では、本ガイドの適切な節の順守
- 品質上重要な原料では、重要な変更は添加剤製造業者に通知する旨の陳述

4.3 購買製品の検証

品質上重要な原材料の承認並びに出荷に関する手順書を設けること。

受領後、品質上重要な原材料は隔離保管して合格するまで使用しないこと。効果的な隔離保管は、適切な識別ラベル、サイン、その他マニュアルの文書システムにより構築可能である。物理的な在庫管理の代わりにコンピュータシステムを用いて隔離保管及び在庫管理を行う場合、未許可の原材料が使用できない管理システムであること。

イブラインを通して供給される原材料を隔離保管することは実現の可能性はない。これらの場合、添加剤製造業者は供給者と規格に不適合な原材料については通知する契約を締結すること。

汚染及び交差汚染を防止するよう作成された手順書に従い、所定の条件下で規定されたサンプリング方法のサンプリングを実施すること。

添加剤の生産において使用される品質上重要な原材料は、使用前に試験又は検証を行うこと。検証では、供給者の試験成績書の入手とその確認、実行可能であれば、少なくとも確認試験を含めること。新規の供給者に希に又は1回限りで実施される試験と日常的に実施される試験を分けて計画すること。

バルク輸送では、原材料の純度並びに汚染のないことを保証するために追加の管理を設けること（例えば、専用タンク、不正開封防止シール、洗浄証明書、分析試験、供給者の監査）。これらの手順、活動及び結果を記録すること。

