

### Ⅲ. 製品品質の照査に関する手順書

本手順書は、GMP省令で定めることが規定されている手順書ではない。しかしながら、製品品質の照査は、GMP省令第5条に規定する製造・品質管理業務に含まれるものであり、定期的又は随時、製品品質に関する結果・状況等を照査・分析することにより、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施するものである。

以上より、製品品質の照査を適正かつ円滑に行うために手順を定めることが必要である。

## 1. 目的

製品品質の照査に関する手順書の目的を記載する。

### <記載例>

本手順書は、製品が適切に管理された状態で製造されているか、又は改善の余地があるか確認するために実施する製品品質の照査を適正かつ円滑に行うために必要な手順を定めるものである。

## 2. 適用範囲

製品品質の照査に関する手順書の適用範囲を記載する。

### <記載例>

本手順書は、〇〇工場で製造している医薬品の製品品質の照査に関する業務に適用する。

## 3. 用語の定義

総則に定めるもののほか、社内で独自に定める用語を規定する。本文中に（注）として規定する方法や別に用語集として定める方法もある。

## 4. 責任者等と役割

製品品質の照査に関する業務を行う者等の指定と役割を規定する。

例えば、以下の責任者及び担当者等が考えられる。

- ①製品品質の照査を行う担当者
- ②製品品質の照査の結果を評価し、必要に応じて、対応・措置等を講じる責任者又は担当者
- ③製品品質の照査の結果及び評価を承認する責任者

## 5. 実施頻度

(1) 製品品質の照査の実施について規定する。例えば、以下の事項が考えられる。

- ①照査の対象となる期間
- ②照査を実施する時期

(2) 照査は、通例、年 1 回は実施すること。(GMP事例集[GMP5-11])

(3) 「6. 実施項目」に掲げる項目のうち、市場出荷後の製品の品質に係る次の情報に対しては、製造頻度に関わらず、製品品質の照査を行うこと。(GMP事例集[GMP5-12])

- ①安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
- ②品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査

(4) 製造頻度が 1 ロット/年以下程度となる製品であっても、「6. 実施項目」に掲げる項目のうち、上記(3)以外の項目については、次によること。(GMP事例集[GMP5-12])

- ①あらかじめ照査を行うロット数、そのロット数に満たなくても照査を行う年数を適切に決定し、手順に記載すること。
- ②あらかじめ設定された製造ロット数に達した段階で製品品質の照査を行うこと。
- ③製造ロット数があらかじめ設定されたロット数に満たなくても、あらかじめ設定された年数を経過する場合には、製品品質の照査を行うこと。

#### < 参照事例 >

GMP事例集 [GMP 5-11～5-12] を参照のこと。

## 6. 実施項目

実施項目について規定する。照査の対象は、少なくとも以下の事項が含まれると考えられるが、製造所の実情に応じて適切な項目を設定すること。(GMP事例集[GMP 5-14])

なお、冒頭で過去の照査結果(それについてのマネジメントレビューを含む。)を検証し、その結果を以下の照査において考慮することが望ましい。(平成 25 年度厚労科研)

(1) 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査

- ①通例、製剤の場合は、出荷される製品(中間製品を含む。)に含まれる原料及び資材(製品品質に影響を及ぼす資材)が対象となる。(GMP事例集[GMP5-16])
- ②通例、原薬(中間体を含む。)の場合は、重要な原料及び資材が対象となる。(GMP事例集[GMP5-16])
- ③製造用水は、ユーティリティ管理の一貫として管理される場合には、必ずしも本項で原料として照査対象とする必要がない場合もある。(平成 25 年度厚労科研)

#### < 推奨事項 >

原料及び資材において、製品品質の対象となる項目(範囲)は、手順書に記載することが望ましい。(GMP事例集[GMP5-16])

(2) 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査

- ①実施方法を設定する。例えば、以下の方法が考えられる。(GMP事例集[GMP5-18])
  - 1)一定期間の全ロットを対象とする方法
  - 2)年間を通じて多数ロットを生産しているような場合にはランダムに抽出\*1を行う等により製造工程の変動要因が許容条件内にあることを検証する方法

- ②過去に製造したロットについて、工程内管理データ、試験検査データ等を工程管理図に記入し、時系列的な解析を行うことも一つの方法である。(GMP事例集[GMP5-17])
- ③乾燥エキス粉末、軟エキス等に係る製品の各製造工程(抽出、濃縮、スプレードライ等)において、定められた設備を用い定められた製造条件において作業されたこと\*<sup>2</sup>を製造記録等から確認し、工程内管理値の変動が定められた範囲内にあることが確認されている場合には、ロット間の平均値±3σの管理によらなくても、指標成分、エキス含量、乾燥減量等から必要な項目をあらかじめ選定し、対象ロットが承認規格の範囲内にあることを確認する等の方法によることで差し支えない。(GMP事例集[GMP5-20])

\*1 抽出方法は工程管理の照査の目的(例えば季節変動の評価確認等)に見合ったものであること。

\*2 (GMP事例集[GMP5-20])「漢方エキス製品製造工程管理項目例示表」を参照すること。

- (3) 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
- ①確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査についての結果を記載するが、一連の流れにより、次項(4)に包括することも可能な場合があると考えられる。
- (4) すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正措置、予防措置の有効性についての照査
- ①すべての重大な逸脱又は不適合及びそれらに関連する調査について照査する。
- ②結果として実施した是正措置及び予防措置の有効性について照査する。
- (5) 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
- ①工程又は分析方法に対し実施したすべての変更について、例えば、必要に応じて、以下の項目について照査する。(平成25年度厚労科研)
- 1)製品品質への影響についての評価
  - 2)行政当局及び製造販売業者等への対応
  - 3)その他の変更管理
- (6) 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更(輸出届事項の変更を含む。)についての照査
- ①本項目は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMPの適正かつ円滑な実施のため、GQP省令第7条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。
- (7) 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
- ①本項は、製造頻度に係わらず実施する項目である。
- ②照査対象期間中に完了し、又は実施途中にある製品及び中間製品(製剤バルク)の安定性モニタリングについて、例えば、以下の項目について照査する。(平成25年度厚労科研)
- 1)安定性モニタリングの結果
  - 2)実施途中にあっては途中経過
  - 3)上記1)及び2)の傾向

(8) 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査

①本項は、製造頻度に係わらず実施する項目である。

②すべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査について照査する。

③結果として実施した是正措置及び予防措置の有効性について照査する。(平成 25 年度厚労科研)

(9) 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査

①従前には是正措置を実施した工程及び装置(上記(4)に該当するものは除く。)に関して、当該処置の適切性について照査する。(平成 25 年度厚労科研)

(10) 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査

①本項目は、製造販売業者が主体的となる事項であるが、GMP の適正かつ円滑な実施のため、GQP 省令第 7 条の取決めに基づき、製造業者が関与するものをいう。

(11) 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況

①製造設備及び空調、製造用水設備等の製造支援システムを対象とし、それらシステムの日常点検・定期点検・試験の結果に基づいて稼働状況の照査を行う。(GMP事例集[GMP5-19])

②対象とする製造設備は、その種類、特性、使用目的、使用頻度等により、製品の品質へのリスクを勘案し定めておく。(GMP事例集[GMP5-19])

(12) 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

①製造業者が、その業務の一部又は全てを委託している場合には、委託先に対する管理について照査する。例えば、次の業務を委託している場合が考えられる。

1)原料、資材及び製品の参考品等の保管

2)試験検査の外部試験委託(安定性モニタリング等安定性試験含む)

3)製造設備及び試験設備の保守点検

②例えば、委託先との取決め内容等に照らし、適切に対応しているか照査する方法が考えられる。(平成 25 年度厚労科研)

< 参照事例 >

GMP 事例集 [GMP 5-14、5-16~5-20] を参照のこと。

## 7. グループ化

(1) リスクに応じて、製品の種類ごとにグループ化して実施する場合には、科学的な妥当性を示すこと。(GMP事例集[GMP5-11])

(2) 科学的な根拠がある場合には、製品ごとに照査するのではなく、例えば同一原理の製造機器で製造された同一剤型の製品群をまとめて製品品質の照査を行うことができる。(GMP事例集[GMP5-13])

(3) 次の項目には、製品とは関係なくグループ化して照査することが可能な項目もあると考えられる。(GMP事例集[GMP5-13])

- ① 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
- ② 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
- ③ 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
- ④ 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
- ⑤ 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況

#### < 参照事例 >

GMP事例集〔GMP5-11、5-13〕を参照のこと。

## 8. 評価、報告及び措置

(1) 評価、報告及び措置に関する事項を規定する。例えば、以下の事項が考えられる。

- ① 評価方法(統計解析の手法を含む)
- ② 評価結果の確認、承認に関する事項
- ③ 評価結果の報告に関する事項
- ④ 必要に応じて実施する措置に関する事項

(2) 照査は、実施している製造管理及び品質管理に応じて傾向と是正措置、予防措置(CAPA)の妥当性について評価し、現行の規格の適格性、製品が適切に管理された状態で製造できているかどうか、再バリデーションの要否や更なる改善の要否などを判断できるものとする。例えば、以下のような事例が考えられる。(GMP事例集[GMP5-15])

#### ① 原料及び資材

- 1) 原薬、添加剤、品質に影響を及ぼす容器や包材については、対象品目ごとの受入れのロット数と不合格ロット数(逸脱の発生したロット数)及びその理由(調査結果)。
- 2) 実施したCAPAの内容と効果の確認結果。

#### ② 製品

- 1) 製品については、対象品目ごとの製造ロット数と不合格ロット数(逸脱の発生したロット数)及びその理由(調査結果)。
- 2) 実施したCAPAの内容と効果の確認結果。

(3) 照査の結果については評価を行い、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。(GMP事例集[GMP5-11])

(4) 是正措置又は再バリデーションが必要であるとされた場合には、その理由及び内容について記録を作成すること。(GMP事例集[GMP5-11])

(5) 異常・逸脱の傾向又は好ましくない傾向等が認められた場合には、所要の措置を採る必要性がある。(GMP事例集[GMP5-10])

< 参照事例 >

GMP事例集〔GMP 5-10～5-11、5-15〕を参照のこと。

9. 記録

製品品質の照査に関する記録書類等の保管、並びに保管期間は「文書及び記録の管理に関する手順書」等に規定しておく。

10. 記録等の様式

必要に応じ記録書類の様式をあらかじめ定めておくことが望ましい。

