

ダイエタリーサプリメントの製造、包装、表示 および保管のための cGMP

— 21 CFR Part 111 —

2008年2月26日

日本健康食品規格協会
理事長
大濱宏文

米国FDAによる
ダイエタリーサプリメントの
cGMP

2007年6月22日公布

正式名称

ダイエタリーサプリメントの製造、包装、表示および
保管のためのcGMP

(Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing,
Packaging, Labeling, or Holding Operations for Dietary
Supplements : cGMP)

FDA cGMPは21CFR(Code of Federal Regulations :
連邦規則集の第1章にパート111として新たに挿入される形で成立

連邦食品医薬品化粧品法 (FDCA) およびFDAの長官に委譲
された権限に基づいてFDAは次のように第111部を追加して
連邦行政規則集21第1章を改正する

二部構成

「ダイエタリーサプリメントの製造、包装、表示
および保管のためのcGMP」



「食品成分の100パーセント同一性確認試験の
適用免除要求に関する請願」

前者はいわゆるGMPの規範：後者は製造業者に対して要求される
「100パーセント同一性確認試験の適用免除要求」に関するもの

US FDA cGMPの基本部分

製造業者に対して、食品成分に含まれるあらゆる成分の同一性（identity）確認のための一つ以上の試験検査を要求（前者の規範）

特定の要件を満たす製造業者に対して
「100パーセント同一性確認試験」
の適用を免除することを認める（後者の規範）

FDA cGMPの特長：同一性 (Identity) 確認

FDA cGMPの特長：同一性 (Identity) 確認

日本のGMPガイドラインと異なり、FDAのcGMPには
「原材料GMP」という括り方がみられない

cGMPでは全体を通して原材料から最終製品に至るまで
原材料の同一性確認と品質に係る配慮が行き渡っている

同一性確認 (100%) という考え方がGMPの根幹をな
している

FDA cGMPの海外に対する波及効果

FDA cGMPは効力発揮時点で、海外から米国に輸入されるサプリメント製品にcGMPの適用を要求することになる

2008年6月24日以降

その意味で、FDA cGMPは、日本を含む国際的なサプリメント製品の製造と流通に大きな影響を与える

cGMPの効力発効

官報収載：2007年6月25日

効力発効：2007年8月24日

規制適合期日

2008年6月24日：フルタイム従業員500名以上の企業

2009年6月24日：フルタイム従業員499～20名の企業

2010年6月24日：フルタイム従業員20名未満の企業

第111部

ダイエタリーサプリメント（DS）の製造、包装、表示または保管業務のcGMP

- 第A節 - 総則（本規則の対象；本規則に適用される定義；他の法的規定および規制の適用）
- 第B節 - 職員
- 第C節 - 施設および敷地
- 第D節 - 機械設備および器具
- 第E節 - 製造および工程管理システムを設定するための要件
- 第F節 - 製造および工程管理システム：品質管理に求められる要件
- 第G節 - 製造および品質管理システム：原料、包装およびラベルならびにDSとして包装または表示用に受領する製品に求められる要件
- 第H節 - 製造および工程内管理システム：製造記録原本に対する要件
- 第I節 - 製造および工程管理システム：バッチ製造記録に対する要件
- 第J節 - 製造および工程管理システム：試験室内の業務に対する要求事項
- 第K節 - 製造および工程管理システム：製造操作に求められる要件
- 第L節 - 製造および工程管理システム：包装またはラベル貼付業務に求められる要件
- 第M節 - 保管および出荷
- 第N節 - 返品されたDS
- 第O節 - 製品に関する苦情
- 第P節 - 記録および記録保管

それぞれの節の基本構成（規則としての原則）

各節に対して文書化された手順に関する要件

（本節の要件を満たす文書化された手順を設定し従わなければならない）

•

各節において具体的に要求される要件

•

各節に基づいて作成し、保管しなければならない記録

（求められる内容）

•

文中では「すべきである」、「しなければならない」（いずれも”must”）
及び「要求」、「必要条件」（” Requirement”）が全般に用いられている

〔「する」→「しなければならない」〕

第A節 - 總則

§ 111.1 規則の対象

(a) 下記を含むDS（ダイエタリーサプリメント）の製造、包装、表示または保管を行う者は本規則の対象者となる

- DSを製造する者で、包装または表示を外部に委託する場合
- 合衆国の各州及びコロンビア特別区、プエルトリコ自由連合州に導入され、または導出用に提供されるDS

(b) 個別の消費者に直接小売販売するためにだけ小売店の施設にDSを保管する場合、DSの保管に関連する要求は適用されない

§ 111.3 定義（抜粋）

原料

DSの製造に使用するための物質：DSの最終バッチに存在しないものも含まれる原料には食品成分（DSHEA）およびその他の成分が含まれる。

成分

DSの製造に使用される物質：DSの最終バッチに含有ことを意図した物質成分にはDSHEAによる食品成分があるが、必ずしもこれに限定されない

中間製品

DSの製造に際し、あらゆる方法で調製、調合、混合、粉碎、抽出、篩過、滅菌、化学反応により精製され、または加工される材料(material)をいう。

品質

DSが同一性、純度、含有量および成分組成の設定規格および汚染物質の許容限度を一貫して満たし、本法に基づき品質劣化を防ぐ条件下で製造、包装、表示および保管されていること

§ 111.3 定義（抜粋）

品質管理

DSの品質を確保するための計画された系統的な業務または手順

品質管理担当者

品質管理業務の責任者に指名された個人

組織内または組織外の個人、複数の個人またはグループ

代表サンプル

合理的基準に基づいて採取され、かつ試料がサンプリングされる物質を正確に表すことを確保するように意図した、十分量の単位数からなる試料

再加工

一旦製造工程から除かれ、DSを製造する際の使用に適する、清潔で汚染されていない原料またはDSで、DSの製造に使用するために適するものをいう。

参考品

指定された期間保管する製品の代表サンプルをいう。

第B節 - 職員

§ 111.10 病気または感染した職員からの微生物汚染の防止および衛生規範

- 微生物汚染の防止：健康診断、自己判断または監督者の観察により異常な微生物汚染源を持っていると判断された者を、その健康状態が完全になくなるまで業務から除外すること
- 衛生規範：原料、DSまたは接触面の品質劣化を生じる汚染から守るために、必要な衛生規範を実施しなければならない（作業衣着用；清潔保持；手洗い；宝飾品等を外すこと；ヘアネット、帽子、ひげカバー等；飲食、チューイングガム、タバコ、等）

§ 111.12 職員に適用される資格要件

DSの製造、包装、表示または保管を行う資格のある
従業員の確保

品質管理業務の責任者を明確にする必要がある

各従業員が品質管理業務を行う資格が必要

従業員は任命された職務を遂行するための教育、訓練
または経験が必要

§ 111.13 責任者に適用される要件

DSの製造、包装、表示または保管を管理する資格の
ある職員を任命

各責任者は管理するための教育、訓練または経験によ
り資格を満たす必要がある

第C節 - 施設および敷地

§ 111.15 施設および敷地に適用される衛生管理要件

敷地

原料、DSまたは接触面を汚染から保護する状態で施設の敷地を確保する必要がある

適切な敷地の維持

ごみ、廃棄物の除去；害虫対策；道路、庭、駐車場の管理

工場施設

施設の清潔で衛生的な状態の管理；施設の修理を十分に行ない管理すること

洗剤、消毒剤、殺虫剤および他の有毒物質

公衆衛生上重要な微生物の除去、安全かつ適切な洗剤化合物、消毒剤、殺虫剤の使用

害虫駆除

施設内に動物、害虫の浸入阻止；但し、汚染を生じなければ、施設の特定区域内に番犬または盲導犬を入れてもよい。

給水：配管：下水処理：浴室：手の洗剤設備：ごみ処理

衛生管理責任者

全般的な衛生処理を監督する1人以上の従業員を任命

責任者は衛生管理手順を開発し監督するために、必要な教育、訓練を受けた経験のある適格者

§ 111.20 施設に適用される設計および構造要件

DSの製造、包装、表示または保管に使用する施設は下記の要件が求められる

- 管理、洗浄および消毒業務を容易する構造および設計
- 維持、洗浄および消毒業務に必要な整然とした機器の配置と原材料の保管
- 施設は、適切な大きさを有する別個の仕切られ、または範囲を限定された区域、あるいはコンピュータにより管理された在庫管理システムまたは分別業務のオートメーション化された管理システムを所有し、使用しなければならない。
- 原料、DSまたは接触面の汚染を防止するための設計及び構造。

第D節 - 機械設備および器具

§ 111.25 文書化された手順に対する 本第D節における要件

下記を含む本D節に示される要件を満たす文書化された手順を設定し従わなければならない

- (a) 原料またはDSの製造または試験に使用する機器および管理法のキャリブレーション
- (b) 自動化、機械化および電子化された設備のキャリブレーション、検査および点検
- (c) 必要に応じて、原料またはDSの製造、包装、表示または保管に使用する全機械設備、器具および他の接触面の管理、洗浄および消毒

§ 111.27 使用する機械設備および器具に適用される要件

使用目的に適し、適切に洗浄し、かつ適切に管理できる適切な設計、構築および機能を備えた機械設備および器具を使用しなければならない

原料またはDSを製造または試験する際に使用する計測機器および制御装置はキャリブレーションしなければならない

キャリブレーションは次の場合行なわなければならない

- 最初に使用前
- 計測機器および制御装置の製造業者により文書で指定された頻度で
- 定期的間隔でまたは計測機器および制御装置の正確性および精度を確保するために必要な一定の間隔

標準化された基準に一致するように調整することができない計測機器または制御装置は修理または交換しなければならない。

§ 111.30 自動化、機械化および電子化された機械設備に適用される要件

DSの製造、包装、表示または保管に使用する自動化、機械化および電子化された機械設備に関して、下記事項を行わなければならない

- (a) DSの規格に一貫して適合することを確保
- (b) 機械設備が申し分なく作動することを保証するための、設備の適合性を決定する
- (c) 適切な性能を確保するために、設備の定期的なキャリブレーション検査または点検
- (d) 自動化、機械化および電子化された機械設備（コンピュータ制御工程のソフトウェアを含む）のための適切な制御装置の設置、使用
- (e) 設備がその使用目的に従って機能することを確保するための適切な制御装置の設定、使用
- (f) これらは品質管理担当者が承認しなければならない

第E節 - 製造および工程管理システム を設定するための要件

§ 111.55 製造および工程管理システムを実施するための要件

DSの品質および製造記録原本の規定に従って、DSの品質を確保し、DSの包装および表示を確実にこなうために、DSの製造、包装、表示および保管の全段階を対象とする製造および工程管理システムを実施しなければならない

§ 111.60 製造および工程管理システムの設計要件

- (a) 製造および工程管理は、DSの製造、包装、表示および保管を品質が確保される方法で行い、かつ製造記録原本の規定に従って、DSの包装および表示を確実にこなえるように設計しなければならない。
- (b) 製造および工程管理は、本規則の第E節から第L節までのすべての要件を含み、品質管理担当者が審査し、承認しなければならない

§ 111.65 品質管理業務の要件

DSの品質および製造記録原本の規定に従って、DSの品質を確保し、DSの包装および表示を確実にこなうために、DSを製造するための製造、包装、表示および保管業務において品質管理業務を実施しなければならない。

§ 111.70 設定しなければならぬ規格

- (a) DSの品質および製造記録原本の規定に従って、DSの品質確保、DSの包装、表示を確実にを行うために製造工程のすべての時点、ステップ、または段階で規格を設定する
- (b) DSの製造工程において使用する個々の原料について、次のような原料規格の設定
 - 同一性規格の設定
 - 原料を使用して製造されるDSの純度、含有量および成分組成に対する規格が満たされていることを確保するための原料規格設定
 - DSの品質を確保するため、DSの最終バッチの品質の低下、またはその原因となる可能性のある各種汚染物の限度の設定
- (c) 中間製品の製造に関して
- (d) DSのラベルの規格（ラベル規格）および包装の規格（包装規格）
- (e) DSの品質を確保するために、DSの最終バッチの同一性、純度、含有量および成分組成、ならびにDSの最終バッチの品質低下、またはその原因となる可能性のある各種汚染物の限度に関する製品規格

§ 111.73 設定規格が適合しているかどうかを決定する責任

§ 111.75 規格が適合しているかどうかを決定するために実施しなければならない事項

- 原料を使用する前に、食品成分となる原料の同一性確認のため、最低一の適切な試験・検査実施
- 他の原料の同一性確認と、他の原料に適用される成分規格が適合の可否決定
- 最終バッチの品質確保のための管理が必要な場合、工程内の点、ポイント、段階のモニター
- 統計的に信頼できるサンプリング計画（又は各最終バッチ）によって確認される最終バッチの一部について、同一性、純度、含有量および成分組成、並びに最終バッチの品質低下の原因となる可能性のある各種汚染物の限度に対する製品規格適合の可否
- 包装又は表示のために受理した製品、容器等、ラベルについて目視検査し、設定規格適合の可否
- 規格適合の可否を決定するために用いる試験、検査が適切で科学的に有効な方法(valid method)であることを確かめなければならない

§ 111.77 設定規格が満たされない場合に、 実施しなければならない事項

- 設定規格に不適合の場合、品質管理担当者は原料、DS、包装、ラベルを不合格とする
- DSの最終バッチは規格に適合しない限り、流通のために出荷してはならない
- 設定規格に不合格の場合、品質管理担当者は原料を不合格とし製造に使用してはならない
- 設定規格に不合格の場合、品質管理担当者は製品を不合格とし、その製品をDSとして流通用に包装または表示してはならない

§ 111.80 採取しなければならない代表サンプル

採取しなければならない代表サンプルには下記サンプルが含まれる

- (a) 原料、包装およびラベルに対して、規格適合の可否を決定するために、原料、包装、ラベルの個別ロットの代表サンプル
- (b) 中間製品の規格適合の可否を決定するために、DSの同一性、純度、含有量、成分組成を製造記録原本に規定されている製造工程のすべての時点、ポイント、段階で製造された各バッチの中間製品の代表サンプル
- (c) 最終バッチの製品規格適合の可否を確認するために、出荷前に適切な統計的サンプリング計画（又は各最終バッチ）によって確認される、製造した最終バッチの一部となる代表サンプル
- (d) 包装または表示のための製品に対して、設定規格適合の可否を決定するため、製品の出荷時の代表サンプル（ロット毎）
- (e) 包装、表示が終了した最終DSの包装が適確に設定され、規格適合の可否を決定するための包装および表示済み最終DSの各ロットの代表サンプル

§ 111.83 保存サンプルに求められる要件

出荷用の包装、表示が終了したDSの各ロットの保存サンプルを収集、保管する

保存サンプルは

- 包装、表示済みDSの出荷：同一の容器施栓系*を用いて保管する・容器施栓系は汚染、品質劣化を防ぎ、同一の特性を示すため（*訳注：製剤を収容し保護する包装の構成要素の全体、通常直接包装を指す）
- バッチ、ロット、または管理番号によって確認する
- 適切な検査に供するため、有効期限（有効期限設定の場合）後1年間、または保存サンプルと同一ロットの最終バッチ出荷後2年間保存する
- DSが製品規格を満たすかどうかを決定するために必要なすべての試験または検査に必要な量の少なくとも2倍は保管しなければならない

§ 111.87 材料の審査および処分の決定者

品質管理担当者は必要な原材料の審査をすべて実施し
すべての必要な処分決定をしなければならない

§ 111.90 逸脱または不測の事態が発生した場合、又は設定した規格に適合しない場合の処理、工程調整および再加工に適用される要件

不合格DSを再加工又は再処理してはならず、DS製造に適する原料、包装、ラベルに適するものとして不合格品を処理、工程調整してはならない。但し、以下の場合を除く

- 品質管理担当者が必要な審査を実施し、再処理、処理、工程調製を承認するための必要な処分決定をする場合
- 規則に基づいて再処理、処理または工程調製が許可される場合

DS製造に使用することを目的にDSを再処理、処理、工程調製をして、原料に再加工してはならない。但し以下の場合を除く

- 品質管理担当者が必要な審査を実施し、科学的に妥当な理由に基づき処分決定をし、再処理、処理、工程調製することを承認する場合
- 規則に基づいて再処理、処理、工程調製が許可される場合。

DS製造に原料として使用することを目的に、使用に適するように再処理又は工程調製をした原料を含むDSバッチは、出荷前に品質管理担当者が承認し、基準に適合しなければならない。

§ 111.95 本第E節により、作成し保管 しなければならない記録

本規則第P節に従い本第E節に基づいて必要とされる
記録を作成、保管する

本第E節に基づいて以下の記録を作成し、保管しなければならない

- 設定規格
- 供給業者の試験成績書の信頼性を確かめるための、供給業者の適格性認定文書
- 原料と中間製品の規格を共に満たすことが、DSの同一性、純度、含有量、成分組成の規格並びに最終バッチの品質を低下、またはその原因となる可能性のある各種汚染物の限度について規格を満たすことを保証する文書
- 製品規格のために用いる試験または検査結果が、DSがすべての製品規格に適合することの保証となることを示す文書
- 最終バッチの定期的な試験による確認に基づくことなく、原料、工程試験、検査、モニタリング、その他の情報が、適用除外の製品規格に合致していることを保証する文書

第F節 - 製造および工程管理システム： 品質管理に求められる要件

§ 111.103 文書化された手順に関して本 第F節に基づいて求められる要件

- 再調査、処分の決定、再処理の承認又は拒否のための文書化された手順を含む
- 品質管理業務の責任に関する文書化された手順を作成し、従わなければならない

§ 111.105 品質管理担当者が行わなければならない業務(1)

- 品質管理担当者は製造、包装、表示および保管の業務がDSの品質を保証し、DSが
- 製造記録原本の規定に従って包装および表示されることを保証しなければならない

§ 111.105 品質管理担当者が行わなければならない業務（2）

- 品質管理担当者は以下を含む業務を実施しなければならない
- DSの同一性、純度、含有量、成分組式に影響する可能性のあるすべての工程、規格、文書化された手順、管理、試験、検査及びそれらからの逸脱、又は修正の承認又は処分
- 供給業者の適格性評価の根拠を示す文書の審査および承認
- 原料規格に適合させるため中間製品の規格に適合させることが、DSの同一性、純度、含有量、成分組成を保証する根拠となることを示す文書の審査および承認
- 選択した各製品規格に対する適切な試験又は検査結果が、DSの最終バッチが製品規格に適合することを保証する根拠となることを示す文書の審査および承認
- 最終バッチの製品規格の確認要求から免除される製品規格、及び原料、工程試験、検査、モニタリング、その他の方法が、最終バッチの定期的な試験を介して確認されることなく免除対象製品規格を保証する根拠、文書の審査及び承認
- 必要な代表的サンプルが収集されていることの保証
- 必要な代表的参考品が収集および保管されていることの保証
- 規則に基づいて設定されたすべての規格に適合していることの確認
- 本節に基づいて求められる他の業務の実施

§ 111.110 製造および工程管理システムに関連する試験業務に必要な品質管理業務

製造及び工程管理システムに関連した試験業務のための品質管理業務

以下を含まなければならない

- 製造及び工程管理システムに関連した試験管理業務すべての審査および承認
- 規則に基づいて求められるすべての試験および検査が実施されることの保証
- 規則に基づいて求められるすべての試験および検査の結果の審査および承認

§ 111.113 再審査および処分決定に必要な品質管理業務（１）

品質管理担当者は、以下の場合、再審査および処分決定をしなければならない

- 規則に基づいて設定された規格に適合しない場合。
- バッチが製造記録原本からの逸脱、製造記録原本で定めたいずれかのステップが完了していない、及び規格から逸脱する場合
- 原料、DS、包装の品質低下又はその原因となる可能性、或いは製造記録原本に規定されていないラベルの使用可能性がある製造業務中の不測の事態発生の場合。
- 機器又は制御装置のキャリブレーションにより、DSの一つ或いは複数バッチの品質を保証し得ない問題が示唆される場合。
- DSが返品される場合

§111.113 再審査および処分決定に必要な 品質管理業務（2）

（1）原料、DS、包装の品質低下又はその原因となる可能性、製造業務中に製造記録原本に指定されていないラベル使用の可能性、および工程管理システム上の逸脱又は予期しない事態が発生する場合は、品質管理担当者は原料、DS、包装、ラベルを不合格とする

但し、逸脱、発生を訂正する処置、工程調製、再処理が証認される場合この限りでない

（2）規則により設定された規格に適合しない場合、品質管理担当者は原料、DS、包装、ラベルを不合格とする

但し、認められている処置、工程調製、再処理を証認する場合はこの限りでない

再検査及び処分決定をする者は、その時点で、再検査、処分決定を文書に記録する

§ 111.117 設備、機器および制御装置に必要な品質管理業務

設備、機器、制御装置の品質管理業務には以下を含めなければならない

- 機器および制御装置のキャリブレーション全工程の監査、及び承認
- 機器および制御装置のキャリブレーション全記録の定期的監査
- 自動化、機械化又は電子化設備のキャリブレーション、検査、チェック記録の定期的監査
- 自動化、機械化又は電子化設備が使用目的に従い機能することを保証する制御装置の監査、及び監査

§ 111.120 DSの製造に使用する前に実施する原料、包装およびラベルに必要な品質管理業務

DSの製造に用いる前の原料、包装、ラベルの品質管理業務は以下を含む

- 原料、包装またはラベルの全受領記録の監査
- すべての原料、包装、ラベルが規則により定めた規格に従っているかどうかの決定。
- すべての必要な再調整を実施し、必要な処分決定の実施。
- DS製造のための使用に適するように原料、包装又はラベルの処置及び工程調製をすることの適否判断
- 使用前に、原料、包装およびラベルのすべてを承認し、隔離保管場所から出庫する。

§ 111.123 製造記録原本、バッチ製造記録および製造業務に必要な品質管理業務

製造記録原本、バッチ製造記録および製造業務に必要な品質管理業務は以下を含む

- すべての製造記録原本および製造記録原本の全修正の監査・承認
- 全バッチ製造関連記録の監査・承認
- 第E節に基づいて必要となるすべてのモニタリングの監査
- すべての必要な再調査及び必要な処分決定の実施
- すべての再処理の適否判定
- 規則に基づいて設定されたすべての工程規格に適合していることの判断
- 各最終バッチが規則に基づいて設定された製品規格に適合していることの判断
- 再処理したすべての最終バッチを含む、すべての最終バッチの出荷の可否判断

§ 111.123 製造記録原本、バッチ製造記録および製造業務に必要な品質管理業務

品質管理担当者は以下を販売用に承認し、出荷してはならない

- (1) バッチの原料が同一性規格に適合しない全DSバッチ
- (2) 規則に基づいて設定された全製品規格に不適合な全DSバッチ、全再処理バッチを含む
- (3) 本法に基づく品質劣化を防止する条件下で製造、包装、表示保管されていない再処理したバッチを含むDSの全バッチ
- (4) 製品を十分に識別し、製品が購入注文と同一であることを確認する十分な保証がないにもかかわらず、DSを包装、表示するために供給業者から受領した製品

§ 111.127 包装および表示業務に必要な品質管理業務

包装および表示業務に必用な品質管理業務には以下を含めなければならない

- DSとして包装および表示するために受領する全製品に対し、規則に基づいて設定された規格に適合していることを保証する目視試験および文書の監査
- 包装および表示に使用する前に、DSとして包装および表示するために受領するすべての製品の承認、および隔離保管場所からの出荷
- 包装および表示業務の全記録の監査・承認
- 包装・ラベル後の最終DSが規則に基づいて設定された規格に適合しているかの可否判断
- 必要なすべての再調査の実施、および必要なすべての処分決定の実施。
- 包装したDSの再包装に関する適否判定。
- 包装し、ラベルを貼付したDSの再ラベル貼付に関する適否判定。
- 販売用に包装およびラベル貼付した全DSの出荷の適否判定。

§ 111.130 返品されたDSに求められる品質管理業務

返品されたDSに対する品質管理業務には以下が含まれなければならない

- (a) 必要なすべての再調査の実施および処分決定の実施には以下が含まれる
 - 規則に従って定められた製品規格の遵守を判定するための試験・検査の定
 - 規則に従って定められた製品規格の遵守を判定するための試験・検査結果の監査
- (b) すべての返品されたDSの救済および再出荷の適否判定。
- (c) すべての返品されたDSのすべての再処理の適否判定。
- (d) 再処理したDSが製品規格に適合するかどうかの判定、また再処理したすべての返品DSの出荷に係る適否判定。

§ 111.135 製品苦情に必要な品質管理業務

製品苦情に対する品質管理業務は

製品に対する苦情調査を実施するかどうかに対する
判定の監査・承認

実施された全調査所見及び実施された調査のフォ
ローアップ処置に関する監査・承認
を含む

第G節 - 製造および品質管理システム：

原料、包装及びラベル並びにDSの包装
または表示用に受領する製品に求められる要件

§ 111.155 DSの原料に適用される要件

- 容器の状態が原料の汚染又は品質劣化の原因になるかを判定するため、適切な内容表示、容器・シールの損傷又は破損につき、受領した貨物中の個々の直接容器等を目視検査する
- 原料が購入注文書と一致することの確認のために、受領貨物に添付される供給業者の送り状、保証書、試験成績書を目視検査する
- 以下が実施される時点まで、DSの製造用の原料を隔離しておかなければならない
- 原料に対する各固有のロットの代表的なサンプルを収集する
 - 原料に対して実施した試験・検査結果を品質管理担当者が監査・承認する
 - DS製造の使用に適合させるため、全原料の全処理(工程調製を含む)の承認を含め、DS製造に当該原料の使用を品質管理担当者が承認し、隔離保管場所から出荷する。
- (d) (1) 受領する原料について、個別の貨物中の個別のロットを確認し、又ロット毎に供給業者、受領日、原料名、原料の状況(例えば、隔離保管、適否判定)を確認できる方法で製造に用いる全ロットのトレーサビリティを確保する
- (2) 受領する原料の個別の貨物中の個別ロット、及び製造される全ロットの処分を記録する際、常に固有の識別記号を用いなければならない
- (e) 原料は汚染、品質劣化から保護し、混同を避けることのできる条件下で保管する

§ 111.160 受領した包装およびラベルに適用される要件

- (a) 容器の状態が包装・ラベルの汚染又は品質劣化の原因になるか決定するため、内容表示ラベル、容器の損傷、シールの破損について、貨物中の各直接容器等を目視検査する
- (b) 包装・ラベルが購入注文と一致することを確認するため、貨物に添付される供給業者の送り状、保証書、試験検査成績書を目視検査する
- (c) 以下が実施される時点まで、DSの製造に使用する前の包装及びラベルを隔離しておく
 - 包装・ラベルに対して、個別貨物および個別出荷中の個別ロットの代表的サンプルを収集し、最低でも直接容器および栓の目視確認を行う
 - 包装・ラベルに対し実施した全試験・検査結果を品質管理担当者が監査・承認する
 - 品質管理担当者は包装・表示用の製品を製造に使用し、隔離保管場所からの出荷を承認
- (d) (1) 包装・ラベルの個別の貨物中の個別ロットを確認し、又ロット毎に供給業者、受領日、包装、ラベル名、包装及びラベルの状況(例えば、隔離保管、適否判定)を確認できる方法でトレーサビリティを確保する
- (2) 包装およびラベルのそれぞれ個別の貨物中のそれぞれ個別のロットすべての処分を記録する際には常に、固有の識別記号を用いなければならない。
- (e) 包装・ラベルは汚染、品質劣化から保護し、混同を避ける条件下で保管する

§ 111.165 DSの包装または表示用に受領した製品に適用される要件

- (a) 容器の状態が受領した製品の汚染または品質劣化に影響するかを決定するため、内容表示ラベル、容器の損傷、シールの破損について、受領した貨物中の各直接容器等の目視検査
- (b) 受領した製品が購入注文と一致しているかを確認するため、貨物に含まれる供給者の送り状、保証書、試験成績書の目視検査
- (c) 以下が実施される時点まで、受領した製品を隔離しておかなければならない
 - (1) 製品に対して、個別貨物及び個別貨物中の個別ロットの代表的サンプルを収集
 - (2) 製品が規則に基づく規格に適合することを確認する文書を品質管理担当者が監査・承認
 - (3) DSの包装・表示用に受領した製品を品質管理担当者が承認し、隔離保管場所から出荷
- (d) (1) 製品の個別貨物中の個別ロットを確認し、ロット毎に供給業者、受領日、受理した製品名、受理した製品の状況（例えば、隔離保管、適否判定）を確認できる方法で、トレーサビリティを確保する
 - (2) 製品の個別貨物中の全個別ロットの処分を記録する際に、固有の識別記号を用いる
- (e) 製品は汚染、品質劣化から保護し、混同を避けることのできる条件下で保管する

§ 111.170 不合格となった原料、包装およびラベルならびにD
Sの包装または表示用に受け取った**不合格製品**に適用される要件

- 適切な処分のための隔離システム下に、包装又は表示用に受領した全原料、
- 包装、ラベル、製品で、不合格とされ、又製造、包装、ラベル付け業務に
- 適切でものを明白に確認、保管、管理する。

第H節—製造および工程内管理システム： 製造記録原本に対する要件

§ 111.205 製造記録原本を作成する際の要件

- (a) 最終バッチにおけるバッチーバッチ間の均一性を保証するため、製造するDSの個別の処方、個別のバッチサイズに対して文書化した製造記録原本を作成し、それに従う
- (b) 製造記録原本は、以下を含まなければならない
 - (1) DSの品質を保証するために管理が必要な場合、製造工程にの各時点、ポイント、段階で規格を確認し、製造記録原本の規定に従ってDSが包装・表示されることを確認
 - (2) 製造されるDSの各バッチが、規則による規格に適合していることを保証する管理・手順を定める
- (c) 本第P節に従い製造記録原本を作成し、保管する

第1節 - 製造および工程管理システム： バッチ製造記録に対する要件

§ 111.255 バッチ製造記録を作成するための要件

- DSのバッチを製造する場合は常にバッチ製造記録を作成する
- バッチ製造記録には、各バッチの製造・管理に関する完全な情報が含まれる
- バッチ製造記録は製造記録原本に正確に従い、バッチの製造の全ステップを踏む
- 本第P節に従ってバッチ製造記録を作成し、保管する

§ 111.260 バッチ記録に含めなければならない事項

- バッチ製造記録には以下を含めなければならない
- バッチ、ロット、または管理番号
- バッチの製造に用いる装置・工程ラインの確認
- バッチの製造に用いる装置・工程ラインの保全、清掃、消毒の日時、情報を保管する場合、個々の装置の操作日誌等の記録に対するクロスリファレンス
- 各原料、使用した包装・ラベルに付す個別の識別記号
- 使用する各原料の確認及び重量又は計量値
- 実収率に関する記述、工程の適切なフェーズから得られる理論的収率のパーセント表示
- 全モニタリング業務中に得られた実際の結果
- バッチ製造中に行われた全試験又は検査結果、又はこれらの結果のクロスリファレンス
- 規則に準じて設定された規格に最終DSが適合することを示す記述。
- バッチ製造が稼動している間になされる記述(日付、実施した人、責任者の頭文字等)
- 品質管理担当者が以下の事項を実施したことを示す文書(バッチ製造記録の監査、モニタリング業務の監査、試験及び検査結果の監査、合否判定等)
- 全再調査および処分決定時の文書。
- 全再処理実施時の文書。

第J節—製造および工程管理システム： 試験室内の業務に対する要求事項

§ 111.310 使用する研究所設備の要件

以下の事項を確認するために、必要な試験又は検査の如何にかかわらず必要かつ十分な試験施設

- 使用する原料の規格に対する適否
- 製造記録原本に規定されている工程管理規格に対する適否
- 製造するDSの規格に対する適否

§ 111.315 検査管理工程に求められる要件

品質管理担当者が審査・承認した以下の事項を含む試験管理工程を設定しそれに従わなければならない

- 適切な規格を確立するための基準の使用
- 第E節に従い、以下の代表的サンプルを得るためのサンプリング計画の使用（原料、包装、ラベル：中間製品：DSの最終バッチ：DSの包装・表示用に受領する製品：包装・表示済みのDS）
- 適切な検査・試験方法を選択するための基準の使用
- 試験および検査を実施するために基準として用いる標準品の選択基準の使用
- 設定された基準に従った試験方法および検査

§ 111.320 試験室の試験および検査方法に適用される要件

- 試験室における検査、試験方法が、意図した目的に適していることを確認する
- 規格に適合していることを確認するための試験・検査に必要な、規格に適用させるための科学的検証方法を確立し用いる

第K節—製造および工程管理システム： 製造操作に求められる要件

§ 111.355 製造業務に求められる設計要件

製品規格に常に適合していることを保証するために
製造工程を設計または選択しなければならない

§ 111.360 衛生管理のための要件

すべての製造業務は適切な衛生原則に従い
実施しなければならない

§ 111.365 汚染を防止するためにとらなければならない予防措置

原料又はDSの汚染を防ぐために、製造中のすべての必要な予防措置をとる

予防措置には以下の項目が含まれる。

- 微生物の増殖、汚染の可能性を防止する条件・管理下で製造業務を実施
- 土壌又はその他の汚染物を含む原料の洗浄または清浄作業
- 水が最終バッチの構成成分となる場合、公的規制に適合し、DSを汚染しない水を使用
- 汚染原料の使用を防止するための必要な化学、微生物学、その他の試験実施
- 滅菌、殺菌、冷凍、冷蔵、水素イオン濃度(pH)管理、湿度管理、水分活性(a_w)の管理、微生物の増殖抑制又は微生物の破壊または防止、および変質の防止に有効なその他の手段
- 公衆衛生上重要な微生物の増殖を促す可能性のある原料・DSの品質劣化防止
- 再調査の適用されない原料・DSと再調査が適用される物質交叉汚染の防止
- DSの汚染防止に有効なすべての手段により、機械的な製造過程(切断、選別、検査、破碎、乾燥、粉碎、混合、篩過等)を実施する
- 異物等の内容、及び製造段階を確認するために、DSの特定バッチを含む容器を隔離・確認
- 異物等の内容を示すために、製造中に用いたすべての製造ラインおよび機械装置を確認する

§ 111.370 DSの不合格品に適用される要件

製造、包装、表示に適さず不合格とされた全DSを明確に識別し
適切な処分を行うための隔離システム下に保管し、管理する

第L節—製造および工程管理システム：
包装またはラベル貼付業務に求められる要件

§111.410 包装およびラベルに適用される要件

- 包装条件がDSの品質保証に必要な包装規格に適合していることを確認するための処置
- 包装・ラベルの発行と使用に際してとる照合措置の管理
- 包装・表示業務の前に、バッチ毎に包装・ラベルの検査、製造記録原本に対する適合確認
- 販売中の包装・表示済みDSの完全な製造履歴を確認できなければならない

§111.415 充填、組立、包装、表示および 関連業務に適用される要件

DSの品質を保証し、製造記録原本の指定に準じた包装・表示をするための
充填、組立、包装、表示、関連業務を実施する

効率的方法を用い以下の項目を実施する

- 充填及び包装設備、器具を適切に清浄、殺菌する。
- 製造したDSの汚染、特に浮遊物による汚染防止
- 衛生的な取り扱い方法を用いる。
- 包装・表示業務を、別の原料及びDSに対する業務と物理的・空間的に分離し混同防止
- 混同防止のための総ての有効な手段。ラベル未貼付状態で保管しているDS充填容器を識別
- バッチ、ロット、又は管理番号をの付与
- 規則に基づき設定した規格に適合しているかを確認するため、包装・表示済みDSの各バッチの代表サンプルを試験
- 破棄されるべき、又は不正確なDS用のラベル・包装を適切な方法で処分。後に包装、ラベル貼付に使用しないことを保証

§ 111.420 再包装および再表示に適用される要件

- 再包装又は再表示を品質管理担当者が承認した場合にのみ、DSの再包装・再表示が可能
- 規則)に基づき設定した全に対して、再包装、再表示したDSの適合性確認。そのために再包装、再表示したDSの各バッチの代表サンプルを試験する
- 出荷前に品質管理担当者は、再包装、再表示したDSの各バッチの適否判定をする

§ 111.425 販売に不合格となった包装およびラベル貼付済みDSに適用される要件

出荷時に不合格とされた包装・ラベル貼付済みDS
を明確に識別し、適切な処分のため隔離保管

第M節一保管および出荷

§ 111.455 原料、DS、包装およびラベルの保管に適用される要件

- 温度、湿度、照明の適切な条件下で原料・DSを保管、原材料・DSの同一性、純度、含有量、成分組成に影響しないようにする
- 包装・ラベルを適切な条件下に保管、包装・ラベルに不都合な影響が現れないようにする
- 原料、DS、包装、ラベルが混同、汚染、品質劣化を受ない条件下に保管する

§ 111.460 中間製品の保管に適用される要件

- 中間製品を識別し、混同、汚染、品質劣化を防止する条件下に保管する
- 中間原料は温度、湿度、照明に関して適切な条件下で保管する

§ 111.465 DSの参考品の保管に適用される要件

- (a) DSの参考品は汚染・品質劣化を防止する条件下で保管する
- (b) 適切な試験に用いるため、有効期限後一年間、又は当該参考品と同一製品の最終バッチの出荷後2年間保存する

§ 111.470 販売されるDSに適用される要件

DSの汚染・劣化を防止する条件下でDS
を販売しなければならない

第N節—返品されたDS

§ 111.510 返品されたDSを受領した際に適用される要件

品質管理担当者が再調査を実施し処分決定をする
まで返品されたDSを識別し、隔離して
おかなければならない

§ 111.515 返品されたDSを廃棄または処分しなければならない時期

- 再調査および処分決定の結果、品質管理担当者が以下の項目に該当すると判断しない限り、返品されたDSは破棄するか適切に処分しなければならない
- 再出荷のために返品されたDSの救済を承認する
- 返品されたDSの再処理を認める

§ 111.520 返品されたDSを救済できる時期

品質管理担当者が再調査を実施し、処分決定に対する救済を認めた時点で返品されたDSを救済してもよい

§ 111.525 品質管理担当者が再処理を承認した 返品たDSに適用される要件

- (a) 再処理した全返品DSが規則に従って定められた製品規格のすべてに適合することの保証
- (b) 再処理した全返品DSの販売に対して出荷の適否を判断する

§ 111.530 製造工程および他のバッチの調査を行わなければならない時期

DSを返品する理由が他のバッチにも影響を与える疑いのある場合、製造工程と他の各バッチを調査し、規格を遵守していることの確認を行なう

第〇節 - 製品に関する苦情

§ 111.560 製品に対する苦情の審査および 調査に適用される要件（1）

有資格者は以下を行わなければならない。

- すべての製品苦情を審査し、製品苦情が当該DSの規格に適合していない可能性があるためか、または他の要件に適合しないためか：不適合の場合は、疾病・傷害のリスク生じる可能性とこれらの規格及び他の要件との関係を評価する
- 当該製品規格に適合しない可能性または適合していない場合に疾病または傷害のリスクを生じる可能性のある規格及び他の要件に対して、製品苦情をすべて調査しなければならない

§ 111.560 製品に対する苦情の審査および調査 に適用される要件（2）

- 品質管理担当者は製品苦情を調査するか否かの決定を審査し、承認しなければならず、またすべての実施された調査結果およびフォローアップ処置を監査・承認しなければならない
- 有資格者による製品苦情の審査、調査を実施するか否かについての品質管理担当者による監査、実施された調査結果及びフォローアップ処置の検討はすべての関連バッチ・記録に及び

第P節—記録および記録保管

§ 111.605 作成し、保管する記録に適用される要件

- 有効期限のある場合は有効期限後1年間、それ以外は関連資料と共に当該DSの最終バッチ販売日から2年間の文書記録を保管しなければならない
- 記録は、記録原本、真のコピー（複写コピー、マイクロフィルム、マイクロフィッシュ、その他記録原本の真のコピー等）または電子記録として保管しなければならない
- すべての電子記録は法第11部に従わなければならない

§ 111.610 FDAが利用できるようにしなければならない記録

- 本規則に基づき必要とされるすべての記録（或いは当該記録のコピー）は、その記録の保管期間中、FDAの要求があった場合の査察及び複写のために常に提出できるようにしておかなければならない
- マイクロフィルム、マイクロフィッシュ等の縮小技術を用いる場合、FDAがいつでも利用できるように適切なリーダー、またコピー機を用意しておかなければならない