

<https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practice-requirements-records-and-reports>

# **Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements—Records and Reports**

1. **Some products, such as transdermal patches, are made using manufacturing processes with higher in-process material reject rates than for other products and processes. Is this okay?**

Maybe. It depends on the cause and consistency of the reject rate. Many transdermal patch manufacturing processes produce more waste (i.e., lower yield from theoretical) than other pharmaceutical processes. This should not of itself be a concern. The waste is usually due to the cumulative effect of roll splicing, line start-ups and stoppages, roll-stock changes, and perhaps higher rates of in-process sampling. This is most pronounced for processes involving lamination of rolls of various component layers. Roll-stock defects detected during adhesive coating of the roll, for example, can often only be rejected from the roll after final fabrication/lamination of the entire patch, which contributes to the final process waste stream.

We expect that validated and well-controlled processes will achieve fairly consistent waste amounts batch-to-batch. Waste in excess of the normal operating rates may need (see 21 CFR 211.192) to be evaluated to determine cause (e.g., due to increase in sampling or higher than normal component defects ... or both) and the consequences on product quality assessed. We've seen a small number of cases where unusually high intra-batch rejects/losses were due to excessive component quality variability and poorly developed processes.

**References:**

- 21 CFR 211.100: Written procedures; deviations
- 21 CFR 211.103: Calculation of yield
- 21 CFR 211.110: Sampling and testing of in-process materials and drug products
- 21 CFR 211.192: Production record review

## 1. 経皮パッチなどの一部の製品は、他の製品やプロセスよりも工程内材料の不良率が高い製造プロセスを使用して製造されています。これは問題ありませんか？

おそらく問題はない。不良率の原因と一貫性による。多くの経皮パッチ製造プロセスでは、他の製薬プロセスよりも多くの廃棄物 (理論値よりも低い収率) が発生する。これ自体は問題ではない。この廃棄物は通常、ロールの接合、ラインの起動と停止、ロールストックの変更、および工程内サンプリングのより高い割合の累積によるものがある。これは、さまざまなコンポーネント層のロールのラミネートを含むプロセスで最も顕著である。たとえば、ロールの接着剤コーティング中に検出されたロールストックの欠陥は、パッチ全体の最終的な製造/ラミネート後にのみロールから排除できることが多く、これが最終プロセス廃棄物ストリームに寄与する。

検証され、適切に管理されたプロセスでは、バッチ間でかなり一貫した廃棄物量を達成できると予想される。通常の稼働率を超える廃棄については、原因(例: サンプリングの増加、通常より高いコンポーネントの欠陥、またはその両方)を特定するために評価し、製品品質への影響を評価する必要がある場合がある。(21 CFR 211.192 を参照)。バッチ内の不良品/損失が異常に高かったのは、部品品質の大きな変動とプロセスの開発不足が原因であったというケースが少数あった。

参照:

- 21 CFR 211.100: 文書化された手順、逸脱
- 21 CFR 211.103: 収量の計算
- 21 CFR 211.110: 工程内材料および医薬品のサンプリングとテスト
- 21 CFR 211.192: 生産記録のレビュー

**2. Do the CGMP regulations permit the destruction of an internal quality assurance audit report once the corrective action has been completed?**

The CGMP regulations (21 CFR parts 210 and 211) for finished pharmaceutical manufacturing do not specifically address the requirement to conduct, or to keep records of, internal quality assurance audits. If the report in question was from a routine audit to verify that the firm's quality system is operating as intended, then it would be acceptable if the firm elected to discard the report once all corrections have been verified.

However, any documentation of corrective action as a result of such an audit would have to be retained (see § § 211.180 and 211.188). For example, if a routine internal audit finds a problem with a mixing step and the outcome is a change in mixing time, all affected procedures, including the master production record, are to reflect the necessary changes, and such records are subject to FDA inspection as usual. Any investigation into the impact this problem had on related batches is to be retained and also made available for inspection by FDA (see § 211.192).

In addition, any reports of investigations or evaluations prepared in response to, for example, a product complaint ( § 211.198), vendor qualification ( § 211.84), periodic review of records and data ( § 211.180(e)), and a failure investigation ( § 211.192) are not internal audits as discussed above. Such records are subject to FDA inspection and must be retained for at least the time specified in the CGMP regulations (see § 211.180).

**References:**

- 21 CFR 211.84: Testing and approval/rejection of components, drug product containers, and closures
- 21 CFR 211.180: General requirements
- 21 CFR 211.188: Batch production and control records
- 21 CFR 211.192: Production record review
- 21 CFR 211.198: Complaint files
- Preamble to the Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding regulations (43 FR 45015, paragraph 4, Sept 29, 1978)
- Compliance Policy Guide Sec. 130.300 FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections (CPG 7151.02)

## 2. CGMP 規則では、是正措置が完了したら内部品質保証監査レポートを破棄することが許可されていますか？

完成医薬品の製造に関する CGMP 規則 (21 CFR パート 210 および 211) では、内部品質保証監査の実施や記録の保存の要件については特に規定されていません。問題のレポートが、企業の品質システムが意図したとおりに機能していることを確認するための定期監査からのものである場合、すべての是正 (correction) が検証されたなら企業がレポートを破棄することを選択しても問題ない。

ただし、そのような監査の結果としての是正措置の文書は保持する必要がある。( § § 211.180 および 211.188 を参照)。たとえば、定期内部監査で混合のステップに問題が見つかり、その結果混合時間が変更された場合、マスター製造記録を含む影響を受けるすべての手順に必要な変更が反映され、そのような記録は通常どおり FDA の検査の対象となる。この問題が関連バッチに及ぼした影響に関する調査はすべて保管され、FDA による査察にも利用可能にする必要がある。( § 211.192 を参照)。

さらに、たとえば製品苦情 (§ 211.198)、ベンダー適格性評価 (§ 211.84)、記録およびデータの定期的レビュー (§ 211.180(e))、およびフェイラー調査 (§ 211.192) に応じて作成された調査または評価のレポートは、前述の内部監査ではない。このような記録は FDA の査察の対象となり、CGMP 規制で指定された期間以上保管する必要がある。(§ 211.180 を参照)。

参照:

- 21 CFR 211.84: コンポーネント、医薬品容器、およびクロージャーのテストと承認/拒否
- 21 CFR 211.180: 一般要件
- 21 CFR 211.188: バッチ生産および管理記録
- 21 CFR 211.192: 生産記録のレビュー
- 21 CFR 211.198: 苦情ファイル
- 製造、加工、梱包、または保管に関する現行の適正製造規範規制の前文 (43 FR 45015、パラグラフ 4、1978 年 9 月 29 日)
- コンプライアンス ポリシー ガイド Sec. 130.300 FDA による品質保証プログラムの監査および検査の結果へのアクセス (CPG 7151.02)

### 3. Can a firm demonstrate compliance with current good manufacturing practice (CGMP) by relying on records not accessible to FDA?

No. Records that are needed to demonstrate compliance with current good manufacturing practice (CGMP records) are subject to FDA inspection under section 704(a) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (FD&C Act).<sup>1</sup> Consequently, records that are not subject to review and inspection by FDA (which may include certain records maintained solely outside the quality system<sup>2</sup>) cannot be relied upon to demonstrate compliance with CGMP requirements.

FDA has observed that some firms maintain certain details relating to product quality complaints and investigations (e.g., records related to the details of a discrepancy and its related investigation) only in a record system that they consider largely out of scope of FDA's inspectional authority, such as a human resources (HR) filing system containing personnel data. The HR filing system at a firm may include qualification information for technical and professional personnel performing functions subject to FDA regulation. FDA has the authority to inspect such records to the extent that they relate to adherence to the CGMP requirement for qualified personnel. FDA also has the authority to inspect records related to product quality complaints and investigations. Records related to employee qualifications and product quality complaints and investigations may be included in an HR filing system. However, CGMP records, whether related to training, discrepancies, or related follow-up actions, should not be retained solely in a filing system that a firm considers largely out of scope of FDA's inspectional authority. Records and other information relating to CGMP must be retained (e.g., in an appropriate CGMP records management system) such that records are available for inspection by FDA and subject to FDA's authority to inspect.<sup>3</sup>

A firm may adopt any appropriate filing system that it chooses and may file information FDA has the authority to inspect with records generally excluded from such authority. However, under section 704(a) of the FD&C Act, FDA investigators may ask a firm to provide CGMP records that may be contained in such files. If the firm denies FDA access to such records that the agency has authority to inspect, this may constitute a limitation of inspection under section 501(j) of the FD&C Act. Examples of limiting an inspection include (1) not providing certain requested CGMP records that FDA has authority to inspect on the grounds that such records are inaccessible because they are in an HR or other filing system that a firm considers largely out of scope of FDA's inspectional authority; and (2) not providing certain CGMP records that FDA has authority to inspect because such records were generated by legal counsel and therefore the firm considers they are not obligated to provide such information. Instead, the firm could redact any information that FDA would not have authority to access, review, and copy. See the guidance for industry *Circumstances That Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug Inspection*.

**11/16/2022**

#### References:

- 21 CFR 211.22: Responsibilities of quality control unit
- 21 CFR 211.84: Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures
- 21 CFR 211.180: General requirements
- 21 CFR 211.186: Master production and control records
- 21 CFR 211.188: Batch production and control records
- 21 CFR 211.192: Production record review
- 21 CFR 211.194: Laboratory records
- 21 CFR 211.198: Complaint files
- FD&C Act (21 U.S.C. 301), sections 301(e), 501(a) and (j), and 704(a)
- FDA Guidance for Industry, 2014, *Circumstances That Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug Inspection*
- FDA Guidance for Industry, 2006, *Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations*
- FDA Guidance for Industry, 2009, *ICH Q10 Pharmaceutical Quality System*

<sup>1</sup>It is a prohibited act under section 301(e) of the FD&C Act to refuse to permit access to or to refuse copying of any record as required by section 704(a) of the Act.

<sup>2</sup>See 21 CFR 211.180(c). See also guidance for industry *Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations* (September 2006). We update guidances periodically. To make sure you have the most recent version of a guidance, check the FDA guidance web page at <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>.

<sup>3</sup>See 501(a)(2)(B) and 704(a) of the FD&C Act; see also 21 CFR 211.180 for finished drugs.

### 3. 企業は、FDA がアクセスできない記録に頼って、現行のCGMP への準拠を実証できますか？

いいえ。現行のCGMP (CGMP 記録) への準拠を実証するために必要な記録は、連邦食品医薬品化粧品法 (FD&C 法)<sup>1</sup> のセクション 704(a) に基づく FDA の査察の対象となる。したがって、FDA によるレビューおよび査察の対象とならない記録 (品質システム外でのみ保持される特定の記録が含まれる場合がある<sup>2</sup>) は、CGMP 要件への準拠を実証するために信頼することはできない。

FDA は、一部の企業が、製品品質の苦情および調査に関連する特定の詳細 (不一致 (discrepancy) の詳細および関連する調査に係る記録など) を、人事データを含む人事 (HR) ファイリング システムなど、FDA の査察権限の範囲外とみなされる記録システムでのみ保持していることを確認している。企業の HR ファイリング システムには、FDA 規制の対象となる機能を実行する技術者および専門職員の資格情報が含まれる場合がある。FDA は、有資格者に対する CGMP 要件の遵守に関連する範囲で、そのような記録を調査する権限を有する。FDA は、製品品質の苦情および調査に関連する記録を査察する権限も有する。従業員の資格、製品品質の苦情および調査に関連する記録は、人事ファイリング システムに含めることができる。ただし、トレーニング、不一致 (discrepancy)、または関連するフォローアップ アクションに関連するかどうかにかかわらず、CGMP 記録は、企業が FDA の査察権限の範囲外であると見なすファイリング システムのみに保持されるべきではない。CGMP に関連する記録およびその他の情報は、FDA による査察に利用可能であり、FDA の査察権限の対象となるように (適切な CGMP 記録管理システムなど) 保持する必要がある。<sup>3</sup>



企業は、選択した適切なファイリングシステムを採用し、FDA が査察権限を持つ情報を、一般にそのような権限から除外された記録とともにファイリングできる。ただし、FD&C法第704条(a)に基づき、FDAの査察官は企業に対し、そのようなファイルに含まれる可能性のあるCGMP記録の提供を求めることができる。企業が、FDAが査察する権限を持つそのような記録へのFDAのアクセスを拒否した場合、これはFD&C法第501条(j)に基づく査察の制限を構成する可能性がある。査察の制限の例としては、(1) FDAが検査する権限を持つ特定のCGMP記録を、企業がFDAの査察権限の範囲外と見なすHRまたはその他のファイルシステムにあるためアクセスできないという理由で提供しない、(2) FDAが査察する権限を持つ特定のCGMP記録を、企業が法律顧問によって作成されたため、そのような情報を提供する義務がないと判断して提供しない、などが挙げられる。代わりに、企業は、FDAがアクセス、レビュー、およびコピーする権限を持たない情報を編集することができる。医薬品査察の遅延、拒否、制限、または拒否を構成する業界の状況に関するガイダンスを参照すること。

2022年11月16日

参照:

- 21 CFR 211.22: 品質管理部門の責任
- 21 CFR 211.84: コンポーネント、医薬品容器、およびクローザーのテストと承認または拒否
- 21 CFR 211.180: 一般要件
- 21 CFR 211.186: マスター製造および管理記録
- 21 CFR 211.188: バッチ製造および管理記録
- 21 CFR 211.192: 製造記録のレビュー
- 21 CFR 211.194: ラボ記録
- 21 CFR 211.198: 苦情ファイル
- FD&C 法 (21 U.S.C. 301)、セクション 301(e)、501(a) および (j)、および 704(a)
- FDA業界向けガイダンス、2014、医薬品検査の遅延、拒否、制限、または拒否を構成する状況
- FDA 業界向けガイダンス、2006、医薬品 CGMP 規制に対する品質システムアプローチ
- FDA 業界向けガイダンス、2009、ICH Q10 医薬品品質システム

- 1 FD&C 法のセクション 301(e) では、同法のセクション 704(a) で要求されているように、記録へのアクセスを許可しない、または記録のコピーを拒否することは禁止されている。
- 2 21 CFR 211.180(c) を参照のこと。業界向けガイダンス、医薬品 CGMP 規制に対する品質システムアプローチ (2006 年 9 月) も参照のこと。ガイダンスは定期的に更新される。ガイダンスの最新版を入手しているかどうかを確認するには、FDA ガイダンスの Web ページ (<https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents>) を確認のこと。
- 3 FD&C 法の 501(a)(2)(B) および 704(a) を参照のこと。完成薬については 21 CFR 211.180 も参照のこと。

#### 4. How do the part 11 regulations and "predicate rule requirements" (in 21 CFR part 211) apply to the electronic records created by computerized laboratory systems and the associated printed chromatograms that are used in drug manufacturing and testing?

Some in industry misinterpret the following text from the guidance for industry *Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures—Scope and Application* (Part 11 guidance, lines 164-171) to mean that in all cases paper printouts of electronic records satisfy predicate rule requirements in 21 CFR part 211:

Under the narrow interpretation of the scope of part 11, with respect to records required to be maintained under predicate rules or submitted to FDA, when persons choose to use records in electronic format in place of paper format, part 11 would apply. On the other hand, when persons use computers to generate paper printouts of electronic records, and those paper records meet all the requirements of the applicable predicate rules and persons rely on the paper records to perform their regulated activities, FDA would generally not consider persons to be 'using electronic records in lieu of paper records' under § 11.2(a) and 11.2(b). In these instances, the use of computer systems in the generation of paper records would not trigger part 11.

The *Part 11* guidance also states (in lines 150-152) that:

Persons must comply with applicable predicate rules, and records that are required to be maintained or submitted must remain secure and reliable in accordance with the predicate rules.

For high performance liquid chromatography (HPLC) and gas chromatography (GC) systems (and other computerized systems involving user inputs, outputs, audit trails, etc.), the predicate rules, such as 21 CFR 211.68 and 211.180(d), require the electronic records themselves to be retained and maintained in accordance with those regulations. Section 211.180(d) requires records to be retained "either as original records or true copies such as photocopies, microfilm, microfiche, or other accurate reproductions of the original records." Section 211.68 further states that: "[H]ard copy or alternative systems, such as duplicates, tapes, or microfilm, designed to assure that backup data are *exact and complete* and that it is secure from alteration, inadvertent erasures, or loss shall be maintained" (emphasis added). The printed paper copy of the chromatogram would not be considered a *true copy* of the entire electronic raw data used to create that chromatogram, as required by § 211.180(d). The printed chromatogram would also not be considered an *exact and complete* copy of the electronic raw data used to create the chromatogram, as required by § 211.68. The chromatogram does not generally include, for example, the injection sequence, instrument method, integration method, or the audit trail, of which all were used to create the chromatogram or are associated with its validity. Therefore, the printed chromatograms used in drug manufacturing and testing do not satisfy the predicate rule requirements in part 211. The electronic records created by the computerized laboratory systems must be maintained under these requirements. We recognize that there are cases where it could be appropriate for the printed chromatogram to be used within laboratories for the review of test results. Similarly, it also may be acceptable to provide the printed chromatogram during a regulatory inspection or for application review purposes. However, the electronic record must be maintained and readily available for review by, for example, quality control/quality assurance personnel or the FDA investigator. In summary, decisions on how to maintain records for computerized systems should be based on predicate rule requirements. We recommend that these decisions be supported by a sound risk assessment.

- FDA Guidance for Industry, 2003, Part 11, Electronic Records; Electronic Signatures—Scope and Application
- 21 CFR 211.180(d): General requirements
- 21 CFR 211.68: Automatic, mechanical, and electronic equipment

Date: 8/3/2010

#### 4.医薬品の製造やラボで使用されるコンピュータ化されたラボシステムによって作成された電子記録や、関連する印刷されたクロマトグラムには、パート11の規制や(21 CFRパート211の)「プレディケート・ルール要件」はどのように適用されるのか。

業界の一部では、業界向けガイダンス パート 11、電子記録、電子署名 - 範囲と適用 (パート 11 ガイダンス、164 ~ 171 行目) の次の文章を、すべてのケースで電子記録の紙のプリントアウトが 21 CFR パート 211 のプレディケート ルール要件を満たすと誤解している。

パート 11 の範囲の狭義の解釈では、プレディケート ルールに基づいて保持または FDA に提出する必要がある記録に関して、紙形式の代わりに電子形式の記録を使用することを選択した場合、パート 11 が適用される。一方、人がコンピュータを使用して電子記録の紙のプリントアウトを作成し、それらの紙の記録が適用されるプレディケート ルールのすべての要件を満たし、人が規制対象の活動を実行するために紙の記録に依存している場合、FDA は通常、その人が § 11.2(a) および 11.2(b) に基づいて「紙の記録の代わりに電子記録を使用している」とは見なさない。これらの場合、紙の記録の生成にコンピュータシステムを使用することは、パート 11 をトリガーとしない。

パート 11 のガイダンスでは、(150 行目から 152 行目まで) 次のことも規定されている。

人は適用されるプレディケート ルールに準拠する必要がある、保持または提出が求められる記録は、プレディケート ルールに従って安全かつ信頼できる状態に保たれる必要がある。

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) およびガスクロマトグラフィー (GC) システム (およびユーザー入力、出力、監査試験などを伴うその他のコンピューター化システム) の場合、21 CFR 211.68 や 211.180(d) などのプレディケート ルールでは、電子記録自体をこれらの規制に従って保持および維持することが義務付けられている。セクション 211.180(d) では、記録を「元の記録、またはコピー、マイクロフィルム、マイクロフィッシュ、または元の記録のその他の正確な複製などの正確なコピーのいずれかとして」保持することが義務付けられている。セクション 211.68 ではさらに、「バックアップ データが正確かつ完全であり、変更、不注意による消去、または紛失から保護されるように設計されたハード コピーまたは複製、テープ、マイクロフィルムなどの代替システムを保持する必要がある」と規定されている (追加強調)。

クロマトグラムの印刷された紙のコピーは、§ 211.180(d) で要求されているように、そのクロマトグラムを作成するために使用された電子生データ全体の正確なコピーとはみなされない。また、印刷されたクロマトグラムは、§ 211.68 で要求されているように、クロマトグラムを作成するために使用された電子生データの正確で完全なコピーとはみなされない。一般に、クロマトグラムには、注入シーケンス、装置メソッド、積分メソッド、監査証跡などは含まれないが、これらはすべてクロマトグラムの作成に使用されたものであるか、その有効性に関連するものである。したがって、医薬品の製造およびテストで使用される印刷されたクロマトグラムは、211のパートのプレディケート ルールの要件を満たしていない。コンピューター化されたラボシステムによって作成された電子記録は、これらの要件に従って保持する必要がある。

印刷されたクロマトグラムをラボ内でテスト結果のレビューに使用することが適切な場合があることを認識している。同様に、規制当局の査察中またはアプリケーションのレビュー目的で印刷されたクロマトグラムを提供することも許容される場合がある。ただし、電子記録は維持され、品質管理/品質保証担当者や FDA 査察官などが確認できるようにしておく必要がある。

要約すると、コンピュータ化されたシステムの記録を維持する方法に関する決定は、プレディケートルールの要件に基づいて行う必要がある。これらの決定が、適切なリスク評価によって裏付けられることをお勧めします。

- FDA 業界向けガイダンス、2003、パート 11、電子記録、電子署名 - 範囲と適用
- 21 CFR 211.180(d): 一般要件
- 21 CFR 211.68: 自動、機械、および電子機器

日付: 2010 年 8 月 3 日

# 参考

Part 11の「[predicate rule \(プレディケート・ルール\)](#)」は、FDA(米国食品医薬品局)が定めた電子記録および電子署名に関する規則の一部です。具体的には、電子形式で作成、修正、保管、アーカイブ、検索、または送信される記録に適用されます。プレディケート・ルールは、FDAの他の規制や法律(例えば、連邦食品・医薬品・化粧品法や公衆衛生サービス法)に基づいて記録を維持または提出する必要がある場合に適用されます<sup>1</sup>。これにより、電子記録が紙の記録と同等の信頼性を持つことが求められます。

Part 11の主な要件には以下が含まれます：

- コンピュータ化システムのバリデーション
- 電子記録の正確で完全なコピー作成
- 電子記録の保護
- セキュリティ(物理的または、論理的アクセス管理)
- 監査証跡(記録を変更した際の識別性)
- 電子署名の校正、方法および管理

これらの要件を満たすことで、電子記録や電子署名が紙の記録と同等の信頼性を持つことが保証されます



## 5. How does FDA interpret the regulations (21 CFR part 211) regarding the establishment of expiry dating for chemicals, reagents, solutions, and solvents?

Laboratory “reagents, and standard solutions,” as referenced in the CGMP regulations at 21 CFR 211.194, includes laboratory chemicals such as solvents (including mobile phases), dry chemicals (salts, primary standards, etc.), and solutions (buffers, acids/bases, quantitative analytical preparations, etc.), whether purchased or prepared in-house. Laboratory reagents and solutions are used in analytical tests of components, in-process materials, and finished products.

If the purchased laboratory reagent or solution includes a manufacturer’s suggested use-by or expiry date, that date should be followed. For purchased laboratory reagents and solutions without a “use by” or expiry date, FDA would expect that an assessment be conducted (a literature review may be acceptable) of that specific chemical’s or chemical family’s stability and that an appropriate use-by or expiry date be determined.

For in-house prepared solutions, such as mobile phases or other nonquantitative solutions, FDA would expect that an assessment be conducted (again, literature review may be acceptable) to determine an appropriate expiry period. However, for in-house prepared solutions used for quantitative analysis, such as sample or standard solutions used in assay or impurity testing or titration solutions, FDA requires that formal stability studies be conducted to determine an appropriate expiry. As mentioned in the ICH guidance for industry *Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology*, the stability of analytical solutions is a typical method variation that should be evaluated during robustness testing during method validation. Method validation is a CGMP requirement at 21 CFR 211.160(b). The determined use-by or expiry dates should be documented within a procedure and followed. Procedures for any in-house prepared laboratory solution should include the determined stability timeframe and should instruct that these solutions be labeled with the appropriately determined use-by or expiry date upon preparation and discarded upon expiration.

These principles would also apply to active pharmaceutical ingredient (API) manufacturing and testing sites. The use of “reagents and solutions” and use-by dates are found throughout the ICH guidance for industry *Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients*.

### References:

- CFR 211.160: [General requirements](#)
- CFR 211.194: [Laboratory records](#)
- FDA Guidance for Industry, 2001, [ICH Q7 Good Manufacturing Practice Guidance for Active Pharmaceutical Ingredients](#), Section 11, Laboratory Controls
- FDA Guidance for Industry, 1996, [ICH Q2B Validation of Analytical Procedures: Methodology](#)

Date: 7/19/2011

## 5. FDA は、化学物質、試薬、溶液、溶媒の有効期限の設定に関する規制 (21 CFR パート 211) をどのように解釈していますか？

21 CFR 211.194 の CGMP 規制で参照されている「ラボの試薬および標準溶液」には、購入したか社内で調製したかにかかわらず、溶媒（移動相を含む）、乾燥化学物質（塩、一次標準など）、溶液（緩衝液、酸/塩基、定量分析用調製物など）などのラボの化学物質が含まれる。ラボの試薬および溶液は、原料、中間製品、および完成品の分析試験で使用される。

購入したラボの試薬または溶液に製造元が推奨する使用期限または有効期限が含まれている場合は、その日付に従う必要がある。FDA は、使用期限または有効期限のない購入した実験用試薬および溶液については、その特定の化学物質または化学ファミリーの安定性の評価（文献レビューは許容される可能性がある。）を実施し、適切な使用期限または有効期限を決定することを期待する。

移動相やその他の非定量的溶液などの社内で調製された溶液については、FDA は、適切な有効期限を決定するための評価（これも文献レビューは許容される可能性がある）を実施することを期待している。ただし、定量分析に使用される社内で調製された溶液（アッセイまたは不純物試験で使用されるサンプルまたは標準溶液、または滴定溶液など）については、FDA は、適切な有効期限を決定するために正式な安定性研究を実施することを要求している。業界向けの ICH ガイダンス Q2B 分析手順のバリデーション: 方法論で述べられているように、分析用溶液の安定性は、分析法バリデーションの堅牢性テストで評価する必要がある一般的な分析法バリデーションである。試験法のバリデーションは、21 CFR 211.160(b) の CGMP 要件である。

決定された使用期限または有効期限は、手順書に記録し、それに従う必要がある。社内で調製されたラボの溶液の手順には、決定された安定性の期間を含める必要があり、これらの溶液は調製時に適切に決定された使用期限または有効期限をラベルに表示し、期限が切れたら廃棄するように指示する必要がある。

これらの原則は、活性成分（API）の製造および試験施設にも適用されます。「試薬と溶液」の使用と使用期限は、業界向けの ICH ガイダンス Q7 原薬GMPガイダンスに記載されている。

参照:

- CFR 211.160: 一般要件
- CFR 211.194: 実験室記録
- FDA 業界向けガイダンス、2001、ICH Q7 医薬品有効成分の適正製造基準ガイダンス、セクション 11、実験室管理
- FDA 業界向けガイダンス、1996、ICH Q2B 分析手順の検証: 方法論  
日付: 2011 年 7 月 19 日

<https://www.fda.gov/drugs/guidances-drugs/questions-and-answers-current-good-manufacturing-practice-requirements-control-components-and-drug#4>

# **Questions and Answers on Current Good Manufacturing Practice Requirements | Control of Components and Drug Product Containers and Closures**

**How many containers of each component from each shipment must a firm sample and test to comply with the CGMP requirements for identity testing?**

The regulation at § 211.84 requires that representative samples of each shipment of each lot shall be collected for testing. Some manufacturers have interpreted the CGMP regulations to require that each container in a shipment be sampled and tested for the attribute of identity. Testing samples from every container to determine identity may be valuable particularly for components purchased from distributors. (Analytical equipment and methods are readily available that permit rapid, nondestructive identification of material directly in containers in a warehouse area.) The CGMP regulations permit each drug product manufacturer to make its own decision as to the number of containers to sample, as long as the sampling plan is scientifically sound, leads to representative samples, and complies with the principles established at § 211.84(b). An important caveat applies with respect to § 211.84: samples are to be taken by the drug product manufacturer from containers after receipt (i.e., pre-shipment samples or so-called *piggyback* samples are generally not acceptable).

**Do the CGMP regulations permit the identity test on a pooled, or composite, sample of multiple containers?**

The CGMP regulations address the issue of sample compositing directly but only in the context of individual container sampling. Section 211.84(c)(4) explicitly prohibits compositing samples taken from the top, middle, and bottom of a single container when such stratified sampling is considered necessary (as might be the case when moisture content needs to be controlled, particularly when only a portion of a container may be used in a drug product batch). The preamble for § 211.84(c)(4) explains further that there "is no general prohibition... on compositing samples [from single containers] where such compositing would not mask subdivisions of the sample that do not meet specifications" (see [1978 preambleExternal Link Disclaimer](#), paragraph 231).

Testing individual samples from multiple containers provides a high level of assurance and is consistent with CGMP. Testing a composite sample for identity could satisfy the CGMP regulations ( §§ 211.84 and 211.160) but only if a manufacturer demonstrates either that the detection of a single nonconforming container is not masked by compositing or that an additional test(s) routinely performed on the composite sample ensures that all containers sampled contain the same material. Thus, a purity assay on a composite sample prepared by mixing equal aliquots from each container may be acceptable provided such a test is sufficiently sensitive to reveal the presence of a single nonconforming container.

**References:**

- Preamble to the Current Good Manufacturing Practice in Manufacture, Processing, Packing, or Holding regulations (43 FR 45014, Sept 29, 1978)
- [21 CFR 211.82](#): Receipt and storage of untested components, drug product containers, and closures
- [21 CFR 211.84](#): Testing and approval or rejection of components, drug product containers, and closures
- [21 CFR 211.160](#): General requirements (Laboratory Controls)
- FDA Guidance for Industry, 2000, ICH Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances [[Text](#) or [PDF](#)]
- FDA Guidance for Industry, 1999, ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products [[PDF](#)]

#### 4. 同一性試験に関する CGMP 規制に準拠するには、各出荷から各成分の容器を何個ずつ確実にサンプリングして試験する必要がありますか？ CGMP 規制では、複数の容器のプールされたサンプルまたは複合サンプル(composite)の同一性試験を許可していますか？

CGMP 規制は、主に 21 CFR 211.84 で原料のサンプリングと試験について規定している。これらの規制では、医薬品製造に使用するために出荷される前に、ラベルに記載されている成分の同一性を確認するために、活性成分および非活性成分 (または原材料) の各ロットの各出荷の代表的なサンプルを試験する必要がある。規制では、成分の同一性を確認するために複数の試験が必要になる場合があることを認めている。この回答の目的上、成分の同一性は、その化学構造と物理的形態 (多形、溶媒和物、外観など) であり、適切な場合は立体化学 (stereochemistry) または免疫化学 (immunochemistry) も含まれる。(業界向け ICH ガイダンス Q6A 仕様: 新薬物質および新薬製品: 化学物質の試験手順および許容基準、および Q6B 規格: バイオテクノロジー製品/生物由来製品の試験手順および許容基準も参照のこと)

CGMP 規制では、受領した出荷ごとにサンプリングする容器の数は指定されていない。ただし、§ 211.84(b) では、原料のサンプリング プログラムを設計する際に従うべき原則が規定されている。このセクションの要件は、次のように要約できる。

- サンプルは、受領した出荷を代表するものであること。
- サンプリングする容器の数と各容器からサンプリングする材料の量は、コンポーネントの変動性、信頼レベル、および必要な精度の程度に関する統計基準に基づいて決定する必要があること。
- サンプル プログラムでは、サプライヤーの過去の品質履歴を考慮に入れること。
- サンプルの量は、必要な分析と予備サンプルに十分な量であること。

最初の 3 つは、識別テストのために何個の容器をサンプリングするかという問題、つまり、代表的なサンプリング、必要な変動性と信頼性の許容範囲、および過去の履歴に最も関連している。(分析と備蓄に必要な量は、容器 1 個をサンプリングするだけで容易に満たすことができるため、出荷の識別が検証されれば、容器の数は重要な問題ではない。)

ほとんどの成分属性とは異なり、成分の同一性は一般に離散変数である。つまり、容器内の物質は、ラベルに表示されているものとまったく同じかそうでないかのどちらかである。成分容器の内容物は、サプライヤーまたは再梱包業者による充填およびラベル付けのミス、または医薬品製造業者が受領する前の流通および倉庫保管中の容器の内容物の取り換えの結果として、容器のラベルに記載されている内容物と異なる場合がある。処理時に誤った成分を使用すると、深刻な公衆衛生上の危険につながる可能性がある。これらの理由から、製造業者は、各出荷の各容器にラベルに表示されている物質が含まれているという高い信頼性を提供するアプローチを開発する必要がある。(すべてのサンプリングが代表的で科学的に健全であることを要求している 21 CFR 211.160(b) も参照のこと)このアプローチでは、物質の同一性が指定されたものと異なっていないという事実を考慮する必要がある。サプライヤーの過去の品質履歴と業務範囲は、サプライヤーの管理下でミスが発生する可能性に関係するが、サプライヤーの管理外になった後の医薬品に必ずしも関係するわけではない。

### 同一性試験に関する CGMP 要件に準拠するには、各出荷から各コンポーネントの容器を何個ずつ確実にサンプリングして試験する必要がありますか？

§ 211.84 の規制では、各ロットの各出荷の代表的なサンプルを収集して試験する必要がある。一部の製造業者は、CGMP 規制を、出荷内の各容器をサンプリングして同一性の属性について試験する必要があると解釈している。すべての容器からサンプルして試験し同一性を判断することは、特に販売業者から購入した原料の場合に有益である。(倉庫エリアの容器内の物質を迅速かつ非破壊的に直接識別できる分析機器と方法は容易に入手できる。) CGMP 規制では、サンプリング計画が科学的に妥当であり、代表的なサンプルが得られ、§ 211.84(b) で確立された原則に準拠している限り、各医薬品製造業者がサンプルを採取する容器の数を独自に決定することが許されている。§ 211.84 に関して重要な注意事項が適用される。サンプルは、医薬品製造業者が受領後に容器から採取する必要がある。(つまり、出荷前のサンプル、ピギーバック (piggyback) サンプルは一般に受け入れられない。)

輸送中に品質が変わる可能性があるため、出荷される前のサンプルで試験することは認められていない。

## CGMP 規制では、複数の容器のプールされたサンプルまたは複合 (composite) サンプルの同一性テストが許可されていますか？

注) pooled sampleはコスト削減や効率向上を目的とし、composite sampleは平均的な特性の評価を目的とするもので比率を決めて混合する。

CGMP 規制では、複合 (composit) サンプルの混合の問題に直接対処しているが、個々の容器のサンプリングに関してのみである。セクション 211.84(c)(4) は、このような層別サンプリングが必要であると考えられる場合 (水分含有量を制御する必要がある場合、特に容器の一部のみが医薬品バッチで使用される可能性がある場合など)、単一容器の上部、中央、下部から採取したサンプルを混合化することを明確に禁止している。§ 211.84(c)(4) の前文ではさらに、「[単一容器からの] サンプルの混合化は、そのような複合化によって規格を満たさないサンプルの細分が隠されない場合に、一般的な禁止事項はない」と説明している。(1978 年の前文外部リンク免責事項 (1978 preamble External Link Disclaimer)、パラグラフ 231 を参照)。

複数の容器から個々のサンプルをテストすると、高いレベルの保証が得られ、CGMP を満足する。複合サンプルの同一性検査は CGMP 規制 (§ § 211.84 および 211.160) を満たす可能性があるが、製造業者が、単一の不適合容器の検出が混合化によって隠されていないこと、または複合サンプルに対して定期的に実行される追加検査によって、サンプル採取されたすべての容器に同じ物質が含まれていることが保証されていることを実証した場合に限られる。したがって、各容器から等量の分割量 (aliquot) を混合して準備された複合サンプルの純度分析は、そのような検査が単一の不適合容器の存在を明らかにするのに十分な感度を備えている限り、許容される可能性がある。



参照:

- ・ 製造、加工、梱包、保管に関する現行の適正製造基準規則の前文 (43 FR 45014、1978 年 9 月 29 日)
- ・ 21 CFR 211.82: 未試験の成分、医薬品容器、およびクロージャーの受領と保管
- ・ 21 CFR 211.84: 成分、医薬品容器、およびクロージャーの試験と承認または拒否
- ・ 21 CFR 211.160: 一般要件 (実験室管理)
- ・ FDA 業界向けガイダンス、2000、ICH Q6A 仕様: 新薬物質および新薬製品の試験手順と許容基準: 化学物質 [テキストまたは PDF]
- ・ FDA 業界向けガイダンス、1999、ICH Q6B 仕様: バイオテクノロジー製品/生物由来製品の試験手順と許容基準 [PDF]