

○原薬GMPのガイドラインについて

(平成13年11月2日)

(医薬発第1200号)

(各都道府県知事あて厚生労働省医薬局長通知)

原薬の品質確保については、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則(平成11年厚生省令第16号。以下「GMP規則」という。)、医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則(平成11年厚生省令第62号)及び薬局等構造設備規則(昭和36年厚生省令第2号)が定められているところであるが、今般、日米EU医薬品規制調和国際会議における合意に基づき、別添のとおり、「原薬GMPのガイドライン」(以下「本ガイドライン」という。)をとりまとめたので通知する。下記事項に御留意の上、本ガイドラインを業務の参考とするとともに、貴管下関係業者への周知指導方御配慮願いたい。

なお、今後、本ガイドラインを踏まえ、GMP規則等について所要の改正を検討する予定である。

おって、本通知の写しを関係業界団体あてに発出していることを申し添える。

記

1 本ガイドラインの取扱い

本ガイドラインは、原薬に関する製造管理及び品質管理の実施について、その標準的なあり方を示したものである。なお、本ガイドラインと異なる手法であっても、GMP規則等に適合し、原薬の品質が十分に保証されている場合には差し支えない。

2 留意事項

製造所からの製品の出荷可否の決定は、本ガイドラインにおいては品質部門が行うこととされているが、GMP規則第3条第1項の規定に基づき、製造管理者が行うこと。

原薬GMPのガイドライン

目次

1 序文

- 1.1 目的
- 1.2 法規制の適用
- 1.3 適用範囲

2 品質マネジメント

- 2.1 原則
- 2.2 品質部門の責任
- 2.3 製造部門の責任
- 2.4 内部監査(自己点検)
- 2.5 製品品質の照査

3 従業員

- 3.1 従業員の適格性
- 3.2 従業員の衛生
- 3.3 コンサルタント

4 構造及び設備

- 4.1 設計及び建設
- 4.2 ユーティリティ
- 4.3 水
- 4.4 封じ込め
- 4.5 照明
- 4.6 排水及び廃棄物
- 4.7 衛生及び保守

5 工程装置

- 5.1 設計及び組立
- 5.2 装置の保守及び清掃
- 5.3 校正
- 5.4 コンピュータ化システム

6 文書化及び記録

- 6.1 文書管理システム及び規格
- 6.2 装置の清掃及び使用記録
- 6.3 原料・中間体・原薬用の表示材料・包装材料の記録
- 6.4 製造指図書原本
- 6.5 ロット製造指図・記録
- 6.6 試験室管理記録
- 6.7 ロット製造指図・記録の照査

7 原材料等の管理

- 7.1 一般的管理

- 7.2 受入及び区分保管
- 7.3 新たに入荷した製造原材料等の検体採取及び試験
- 7.4 保管
- 7.5 再評価
- 8 製造及び工程内管理
 - 8.1 製造作業
 - 8.2 時間制限
 - 8.3 工程内検体採取及び管理
 - 8.4 中間体・原薬のロット混合
 - 8.5 汚染管理
- 9 原薬・中間体の包装及び識別表示
 - 9.1 一般事項
 - 9.2 包装材料
 - 9.3 ラベルの発行及び管理
 - 9.4 包装作業及び表示作業
- 10 保管及び出荷
 - 10.1 保管作業
 - 10.2 出荷作業
- 11 試験室管理
 - 11.1 一般的管理
 - 11.2 中間体・原薬の試験
 - 11.3 分析法のバリデーション
 - 11.4 試験成績書
 - 11.5 原薬の安定性モニタリング
 - 11.6 使用期限及びリテスト日
 - 11.7 参考品・保管品
- 12 バリデーション
 - 12.1 バリデーション方針
 - 12.2 バリデーションの文書化
 - 12.3 適格性評価
 - 12.4 プロセスバリデーションの手法
 - 12.5 プロセスバリデーションの計画
 - 12.6 検証したシステムの定期的照査
 - 12.7 洗浄のバリデーション
 - 12.8 分析法のバリデーション
- 13 変更管理
- 14 中間体、原薬等の不合格及び再使用
 - 14.1 不合格
 - 14.2 再加工
 - 14.3 再処理
 - 14.4 中間体、原薬等及び溶媒の回収
 - 14.5 返品
- 15 苦情及び回収
- 16 受託製造業者(試験機関を含む。)
- 17 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者
 - 17.1 適用範囲
 - 17.2 出荷された原薬・中間体のトレーサビリティ
 - 17.3 品質マネジメント
 - 17.4 原薬・中間体の再包装、再表示及び保管
 - 17.5 安定性
 - 17.6 情報の伝達
 - 17.7 苦情及び回収の処理
 - 17.8 返品処理
- 18 細胞培養・発酵により生産する原薬のガイドライン
 - 18.1 一般事項
 - 18.2 細胞バンクの保守及び記録の保管
 - 18.3 細胞培養・発酵
 - 18.4 ハーベスト、分離及び精製
 - 18.5 ウイルス除去・不活化
- 19 臨床試験に使用する原薬
 - 19.1 一般事項

- 19.2 品質
- 19.3 装置及び設備
- 19.4 原料の管理
- 19.5 製造
- 19.6 バリデーション
- 19.7 変更
- 19.8 試験室の管理
- 19.9 文書化

20 用語集

1 序文

1.1 目的

本ガイドラインは、医薬品の有効成分(原薬：API)に係る「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」(以下「GMP規則」という。)において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの原薬生産について、その標準的なあり方を示すことにより、原薬が品質及び純度の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。

本ガイドラインで「生産」とは、原薬の原材料等の受入、製造、包装、再包装、表示、再表示、品質管理、出荷、保管・流通及びその他関連する管理に係る作業の全てを含むものと定義する。本ガイドラインで「すること」とは、本ガイドラインの適用が不可能である場合、又は少なくとも同等レベルの品質を保証できると実証された代替手法が存在する場合でない限り、本ガイドラインの適用を期待する勧告であることを意味する。

本ガイドラインは、生産従事者の安全面及び環境保護の面については対象としていない。これらの管理は、本来、各業者の責任であり、また、関連する他の法律で律せられるものである。

本ガイドラインは、各国法令に基づく承認申請事項を定義したり、各国の薬局方の要求事項を変更したりするものではない。また、本ガイドラインは、原薬の承認申請に係る要求事項を設定する規制当局の権限に影響を与えるものではない。製造・輸入の承認・許可要件、承認書、許可書等に定められた事項等各国法令に基づき別に定められる各規定は全て満たされる必要がある。

1.2 法規制の適用

ある物質を製造したり、医薬品製剤に使用したりする場合であって、各国法令において、当該物質が原薬として分類される場合には、本ガイドラインに従って生産すること。

1.3 適用範囲

本ガイドラインは、ヒト用医薬品に使用する原薬に適用する。ただし、無菌原薬の生産については、滅菌工程の直前までの工程を対象とする。なお、無菌原薬の滅菌工程及び無菌工程については、本ガイドラインの対象としないが、別途、GMP規則等関連する規定に基づき、実施すること。

本ガイドラインは、化学的合成、抽出、細胞培養・発酵、天然資源からの回収又はこれらの組み合わせにより生産される原薬を対象とする。細胞培養・発酵によって生産される原薬に特有の規定については、第18章に記述する。

本ガイドラインでは、全てのワクチン、全細胞、全血及び血漿、血液及び血漿から誘導される原薬(血漿分画物)並びに遺伝子治療用原薬は適用を除外する。ただし、血液及び血漿を原料として製造される原薬は本ガイドラインの対象である。細胞基材(哺乳動物、植物、昆虫又は微生物の細胞、組織もしくはトランスジェニック動物を含む動物由来物)及び初期段階の工程は、GMPの対象とはなり得るが、本ガイドラインの対象ではないことに留意されたい。さらに、本ガイドラインは医療用ガス及びバルク包装製剤並びに放射性医薬品に特有な製造・管理には適用しない。

第19章には、治験薬に使用される原薬の生産のみに適用するガイドラインを示す。

「原薬出発物質」とは、原薬の製造に使用され、かつ、原薬の構造中の重要な構成部分として組み込まれる原料、中間体又は原薬であり、市販品の場合、委託又は販売契約の下で供給者から購入する場合又は自社で製造する場合がある。原薬出発物質は、通常、化学的性質及び構造が明確にされている。

企業は原薬製造の開始時点の根拠を規定し、文書化すること。化学的合成においては、その開始時点は、「原薬出発物質」を工程に導入する段階である。その他の生産形態(例えば、発酵、抽出、精製等)については、その根拠はケースバイケースで決定すること。一般的な開始時点について、表1にガイドラインを示す。

上述の開始時点から、中間体・原薬の生産に対して、本ガイドラインで規定された適切なGMPを適用すること。GMPには、原薬の品質に影響すると判断される重要工程のバリデーションが含まれる。ただし、企業がある工程に対しバリデーションを実施しても、必ずしも当該工程が重要工程であると定義されるものではないことに留意すること。

本ガイドラインは、一般的には、表1の灰色で示す工程に適用される。なお、これは、表1に示された工程全ての実施が必要であることを意味するものではない。原薬の生産に関するGMPは、初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って、より厳密に実施すること。造粒、コーティング等の物理的処理又は粒径の物理的な細分化(例えば、粉碎、微粉化)は、少なくとも、本ガイドラインの基準に従い、実施すること。

本GMPガイドラインは、規定された「原薬出発物質」の導入より前の段階には適用されない。

表1：原薬生産に対する本ガイドラインの適用

[画像1 \(98KB\)](#)

2 品質マネジメント

2.1 原則

- 2.10 品質は原薬の生産に関係する全ての人々の責任であること。
- 2.11 製造業者は、効果的な品質マネジメント体制を確立し、それを文書化し、実施すること。なお、この品質マネジメント体制は、経営者及び製造に従事する者が積極的に関与すべきものであること。
- 2.12 品質マネジメント体制には、組織構成、手順、工程、資源の他、原薬が目的とする規格に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。品質に係る全ての活動を明確に示し、文書化すること。
- 2.13 品質部門は製造部門から独立し、品質保証(QA)及び品質管理(QC)の責任を果たすこと。なお、品質部門は、組織の規模及び構成により、別々のQA部門及びQC部門の形態をとる場合があり、また、個人又はグループの形態をとる場合がある。
- 2.14 中間体・原薬の出荷判定者を特定すること。
- 2.15 品質に係る全ての活動は、それを実施した時点で記録すること。
- 2.16 設定手順からの逸脱は、いかなるものも記録し、その内容を明らかにすること。重大な逸脱については、原因を調査し、その調査内容及び結論を記録すること。
- 2.17 原材料、中間体、原薬等(以下「原材料等」という。)は、品質部門の評価が十分に完了するまで、出荷・使用を行わないこと。ただし、第10.20章に示された区分保管中の中間体・原薬の出荷、もしくは評価が未完了の原材料・中間体の使用を許可する適切なシステムが存在する場合はこの限りではない。
- 2.18 規制当局の査察、重大なGMPの逸脱、製品欠陥及びこれらに関連する措置(例えば、品質に係る苦情、回収、規制への対応等)について、適切な時期に責任ある経営者又は管理者に報告する手順書を用意すること。

2.2 品質部門の責任

- 2.20 品質部門は、品質に係る全ての事項に関与すること。
- 2.21 品質部門は、品質に係る全ての文書を適切に照査し、承認すること。
- 2.22 独立した品質部門の主要な責任は委任しないこと。その責任は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。
 - 1 全ての原薬の出荷判定。また、中間体を製造した企業の管理体制の範囲外で当該中間体を使用される場合において、当該中間体の出荷判定。
 - 2 原料、中間体、包装材料及び表示材料について、合否判定体制を確立すること。
 - 3 原薬を出荷配送する前に、該当するロットの重要工程に係る全ての製造指図・記録及び試験室管理記録を照査すること。
 - 4 重大な逸脱が、調査し、解決されていることを確認すること。
 - 5 全ての規格及び製造指図書原本を承認すること。
 - 6 中間体・原薬の品質に影響する全ての手順を承認すること。
 - 7 内部監査(自己点検)が実施されていることを確認すること。
 - 8 中間体・原薬の受託製造業者を承認すること。
 - 9 中間体・原薬の品質に影響する可能性のある変更内容を承認すること。
 - 10 バリデーション実施計画書及び報告書を照査し、承認すること。
 - 11 品質に係る苦情について、調査され、解決されていることを確認すること。
 - 12 重要な装置の保守・校正のために効果的なシステムが用いられていることを確認すること。
 - 13 原材料等に対して、適切に試験が行われ、その結果が報告されていることを確認すること。
 - 14 適切な場合には、中間体・原薬のリテスト日又は使用期限及び保管条件を裏付ける安定性データが存在することを確認すること。
 - 15 製品の品質の照査を実施すること(第2.5章で規定)。

2.3 製造部門の責任

製造部門の責任は、文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。

- 1 文書化された手順に従って、中間体・原薬の製造指図を発行し、照査し、承認し、配布すること。
- 2 予め承認を受けた製造指図に従って、中間体・原薬を製造すること。
- 3 全てのロットの製造指図・記録を照査し、当該製造指図・記録が完結し、署名されていることを確認すること。
- 4 製造時の全ての逸脱が報告され、評価され、重大な逸脱が調査され、その結論が記録されていることを確認すること。
- 5 製造設備が清浄であり、また、必要な場合には消毒されていることを確認すること。

- 6 必要な校正が実施され、その記録が保管されていることを確認すること。
 - 7 設備及び装置が保守され、その記録が保管されていることを確認すること。
 - 8 バリデーション計画及び報告書が照査され、承認を受けていることを確認すること。
 - 9 製品、工程又は装置について変更しようとする内容を評価すること。
 - 10 設備及び装置が新規である場合、及び改修した場合であって、必要と認められる場合には、当該設備及び装置の適格性を確認すること。
- 2.4 内部監査(自己点検)
 - 2.40 原薬に係るGMPを遵守していることを確認するために、承認を受けた日程に従って定期的な内部監査を実施すること。
 - 2.41 内部監査結果及び是正措置を記録し、当該企業の責任のある経営者の注意を喚起すること。合意された是正措置は、適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。
 - 2.5 製品品質の照査
 - 2.50 工程の恒常性の確認を目的として、定期的に原薬の品質照査を実施すること。品質照査は、通常、年一回実施し、記録すること。この品質照査には、少なくとも、以下の事項が含まれること。
 - 重要な工程内管理及び原薬の重要な試験結果の照査
 - 設定した規格に適合しない全てのロットの照査
 - 全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査
 - 工程又は分析法について実施した全ての変更の照査
 - 安定性モニタリングの結果の照査
 - 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
 - 是正処置の妥当性の照査
 - 2.51 製品品質の照査の結果を評価し、是正措置又は再バリデーションの必要性を検討すること。これらは是正措置の理由を記録すること。合意された是正措置は適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。
- 3 従業員
 - 3.1 従業員の適格性
 - 3.10 中間体・原薬の生産を実施し監督するために、適切な教育訓練を受け、又は経験を有する適任者を適切な人数配置すること。
 - 3.11 中間体・原薬の生産に従事する全従業員の責任を文書で規定すること。
 - 3.12 適任者による教育訓練を定期的に行うこと。なお、それぞれ従業員の教育訓練は、少なくとも、当該従業員が行う作業及び職務に係るGMPの訓練を含むこと。また、教育訓練の記録を保管し、定期的に評価すること。
 - 3.2 従業員の衛生
 - 3.20 従業員は、適切な衛生管理と健康管理を実施すること。
 - 3.21 従業員は、従事する生産作業に適した清潔な衣服を着用し、必要な場合には、交換すること。また、中間体・原薬の汚染を防止するため、必要に応じて、頭、顔、手及び腕にカバーその他の保護具を着用すること。
 - 3.22 従業員は、中間体・原薬への直接の接触を避けること。
 - 3.23 喫煙、飲食、ガムを噛むこと及び食品の貯蔵は、作業区域から隔離した指定された区域に限定すること。
 - 3.24 従業員が原薬の品質の信頼性を低下させるおそれのある健康状態(感染性の疾患に罹患している場合又は露出した体表面に裂傷がある場合)にある場合は、作業に従事しないこと。また、診療又は監督者の観察により、明らかな疾患又は裂傷を有することが認められた者には、当該疾患又は裂傷が原薬の品質に悪影響を与えるおそれがある場合には、その状態が回復するか、あるいは認定を受けた医療責任者が、作業に従事しても原薬の安全性又は品質を損なわないことを判定するまで、作業に従事させないこと。
 - 3.3 コンサルタント
 - 3.30 中間体・原薬の製造及び管理について助言を行うコンサルタントは、関与する問題について助言を与えるための十分な教育、訓練及び経験を積んでいること。
 - 3.31 コンサルタントの氏名、住所及び資格並びにコンサルタントが提供するサービスの内容の記録を保管すること。
 - 4 構造及び設備
 - 4.1 設計及び建設
 - 4.10 中間体・原薬の製造に使用する構造及び設備は、製造の形態及び段階に適し、清掃、保守及び作業を容易とするように配置し、設計し、建設すること。また、設備については、汚染のおそれを最小にするように設計すること。中間体・原薬について微生物学的な規格を設定した場合には、設備は特定の微生物による汚染のおそれを適切に制限するように設計すること。
 - 4.11 構造及び設備は、混同及び汚染を防止するため、装置及び原材料等を整然と配置するのに適した面積を有すること。

- 4.12 装置自体(例えば、閉鎖系又は囲い込み方式)で原材料等を適切に保護できる場合は、当該装置は屋外に配置することがある。
 - 4.13 構造又は設備内の原材料等及び従業員の動線は、混同又は汚染を防止するように設計すること。
 - 4.14 次の事項については、特定の作業区域又はその他の管理体制を設けること：
 - 入荷原材料等の受入、確認、検体採取及び区分保管並びに合否判定待ち；
 - 中間体・原薬の合否判定前の区分保管；
 - 中間体・原薬の検体採取；
 - 不合格原材料等の処分(例えば、返品、再加工又は廃棄)前の保管；
 - 合格原材料等の保管；
 - 製造作業
 - 包装及び表示作業；及び
 - 試験作業
 - 4.15 適切で清潔な手洗い設備及びトイレ設備を従業員に用意すること。これらの手洗い設備には、必要な場合には、水又は温水を備えること。また、石鹼又は洗剤並びにエアドライヤー又は使い捨てタオルを備えること。手洗い設備及びトイレ設備は作業区域から分離し、かつ、容易に利用できるように配置すること。必要な場合は、シャワーや更衣のための適切な設備を設置すること。
 - 4.16 試験区域・試験作業は、通常、製造区域から分離すること。ただし、特に工程内管理に使用する試験区域については、製造工程の作業が試験測定の精度に悪影響を与えず、また、試験室及びその作業が、製造工程、中間体・原薬に悪影響を与えなければ、製造区域に配置する場合がある。
- #### 4.2 ユーティリティ
- 4.20 製品の品質に影響を与えるおそれのある全てのユーティリティ(例えば、蒸気、ガス、圧縮空気及び加熱・換気空調システム：HVAC)は管理規格に適合するとともに、適切にモニターされること。また、限界値を超えた場合には、必要な措置を講じること。これらのユーティリティシステムの図面は利用できるようにしておくこと。
 - 4.21 必要な場合には、適切な換気・空気ろ過・排気システムを設置すること。これらのシステムは、汚染及び交叉汚染のおそれを最小にするように設計し、設置し、また、製造の段階に即した、空気圧、微生物(適切であれば)、塵埃、湿度及び温度の管理装置を備えること。原薬が環境に暴露される区域では、特に注意を払うこと。
 - 4.22 空気を製造区域に再循環させる場合には、汚染及び交叉汚染のおそれを最小限にするように適切な対策を取ること。
 - 4.23 恒久的に設置される配管は、適切な手法(例えば、各ラインへの表示、文書化、コンピュータ管理システム又はこれに代わる手法)により、識別されていること。配管は中間体・原薬の汚染のおそれを回避するように配置すること。
 - 4.24 ドレイン配管は十分な大きさを有し、必要な場合には、逆流を防止するための空気遮断装置又は適当な装置を備えていること。
- #### 4.3 水
- 4.30 原薬の生産に使用する水については、使用目的に適していることを実証すること。
 - 4.31 正当な理由がない限り、工程用の水は、少なくとも、水道法に基づく水質基準又は世界保健機構(WHO)の飲用水質ガイドラインに適合すること。
 - 4.32 飲用水が原薬の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。
 - 4.33 製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。
 - 4.34 非無菌原薬を、更なる処理を経て、無菌医薬品製剤の製造に使用しようとする場合には、当該非無菌原薬としての最終の分離及び精製工程において使用する水は、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンについてモニターし、管理すること。
- #### 4.4 封じ込め
- 4.40 例えばペニシリン類やセファロsporin類のように強い感作性を有する物質を製造する場合には、設備、空気処理装置及び工程装置を含め、専用の製造区域を用いること。
 - 4.41 例えばある種のステロイド類や細胞毒性のある抗がん剤のように感染性、強い薬理作用又は毒性を有する物質が関与する場合には、検証された不活化工程及び清掃手順又はそのいずれかを確立し、保守しない限り、専用の製造区域の使用を考慮すること。
 - 4.42 ある専用区域から別の専用区域へ移動する従業員、原材料等による交叉汚染を防止するため、適切な対策を確立し、実施すること。
 - 4.43 除草剤、殺虫剤等の強い毒性を有する非医薬品の製造に係る作業(秤量、粉碎及び包装を含む)は、原薬の製造に使用する構造及び装置を使用して行ってはならない。これらの強い毒性を有する非医薬品の取扱い及び保管は原薬から分離すること。

4.5 照明

4.50 清掃、保守及び適切な作業を容易にするために十分な照明を全ての区域に備えること。

4.6 排水及び廃棄物

4.60 建物内及び隣接する周囲の区域からの排水、塵芥及びその他の廃棄物(例えば、製造からの固形物、液体又は気体状の副生成物)を、安全で、適時に、かつ、衛生的な方法で廃棄すること。廃棄物の容器及びパイプ類は明確に識別すること。

4.7 衛生及び保守

4.70 中間体・原薬の製造に使用する構造は適切に保守し、補修し、清潔な状態に維持すること。

4.71 衛生に関する責任を割り当て、清掃の計画、方法、装置並びに構造・建物及び設備の清掃に使用する用具・薬剤等を記述した文書による手順を確立すること。

4.72 必要な場合、装置、原料、包装材料・表示材料、中間体・原薬の汚染を防止するための適切な殺鼠剤、殺虫剤、防かび剤、燻蒸剤及び清掃消毒剤の使用に関する文書による手順を設定すること。

5 工程装置

5.1 設計及び組立

5.10 中間体・原薬の生産に使用する装置は、その用途、清掃、消毒(必要に応じて)及び保守を考慮して、適切に設計し、適切な規模のものを適切に配置すること。

5.11 原料、中間体・原薬が装置の表面と接触することにより、中間体・原薬の品質が公定規格又は他の設定規格を超えて変質することのないように、装置を組み立てること。

5.12 製造装置は許容された運転範囲内のみで使用すること。

5.13 中間体・原薬の製造に使用する主要な装置(例えば、反応装置、保管容器)及び恒久的に設置した工程ラインは適切に識別されていること。

5.14 潤滑剤、熱媒体、冷却剤等の物質は、中間体・原薬の品質が公定規格又は他の設定規格を超えて変質しないよう、中間体・原薬との接触をさせないこと。この規定から逸脱した場合には、当該物質について、その用途からみた適合性に悪影響がないことを保証するための評価を行うこと。なお、可能な場合には、食品グレードの潤滑剤及び油類を使用すること。

5.15 必要な場合には、閉鎖系装置又は困い込み装置を使用すること。開放系装置を使用する場合、又は装置が開放されている場合には、汚染のおそれを最小限にするための適切な予防措置を講じること。

5.16 装置及び重要な付帯設備(例えば、計装機器及びユーティリティシステム)については、現状図面一式を保管すること。

5.2 装置の保守及び清掃

5.20 装置の予防的な保守のため、責任の割り当てを含め必要な事項について、計画及び手順書を設定すること。

5.21 中間体・原薬の生産に使用する装置の清掃及び当該装置の次回製造での使用許可について、文書による手順を設定すること。清掃手順には、作業員が、再現性のある、かつ、有効な方法で各種の装置を清掃できるよう十分に詳細な内容が含まれていること。これらの手順には、次の事項が含まれること：

—装置清掃に係る責任の割り当て；

—清掃計画、及び、必要な場合には消毒計画；

—装置の清掃方法(洗浄剤の希釈方法を含む)及び使用する用具、薬剤等の十分な説明；

—必要な場合には、適切な清掃を保証するために行う装置各部品の分解及び組立に係る指図；

—先行ロットの表示の除去又は抹消に関する指図；

—使用までの間における清浄な装置の汚染防止のための指図；

—実施可能な場合には、使用直前の清浄度に係る装置の検査；

—必要な場合には、工程作業の完了から装置清掃までの間の許容最長時間の設定。

5.22 中間体・原薬の品質を公定規格又は他の設定規格を超えて変質させる物質の汚染又はキャリアオーバーを防止するため、装置及び器具類は清掃し、保管し、必要な場合には消毒又は殺菌すること。

5.23 ある装置を用いて、同じ中間体・原薬の連続するロットを継続生産又は期間生産(キャンペーン生産)する場合には、汚染物質(例えば、分解物、一定レベルの微生物)の生成及びキャリアオーバーを防止するため、当該装置を適切な間隔で清掃すること。

5.24 専用ではない装置については、交叉汚染を防止するため、異なる原薬等の製造の間に清掃すること。

5.25 残留物の判定基準並びに清掃手順及び洗浄剤の選択について規定し、その根拠を示すこと。

5.26 装置については、その内容及び清浄の程度について適切な方法で識別すること。

5.3 校正

5.30 中間体・原薬の品質を保証するために重要な制御、秤量、測定、モニタリング及び試験

の各装置については、文書による手順及び計画に従って校正を行うこと。

- 5.31 装置の校正にあたっては、証明された標準器とのトレーサビリティが確保できる標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。
- 5.32 上述の校正の記録は保管すること。
- 5.33 重要な装置については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。
- 5.34 校正基準に適合しない計測器は使用しないこと。
- 5.35 重要な計測器について承認された校正の標準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が前回の校正以降において当該計測器を用いて生産した中間体・原薬の品質に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。
- 5.4 コンピュータ化システム
 - 5.40 GMPに関連するコンピュータ化システムについては、バリデーションを実施すること。なお、バリデーションの程度及び適用範囲は、コンピュータ化されたアプリケーションの多様性、複雑性及び重要性によるものである。
 - 5.41 コンピュータのハードウェア及びソフトウェアについては、適切な据付時適格性評価及び運転時適格性評価により、課せられた業務の実行に適合していることを実証すること。
 - 5.42 既に適格性が確認されている市販のソフトウェアについては、同じレベルの検査は必要でない。なお、既存のシステムについて、据付時にバリデーションが実施されていない場合には、適切な文書化された記録が入手できるならば、回顧的バリデーションにより検証する場合がある。
 - 5.43 コンピュータ化システムについては、データに対する承認されていないアクセス又は変更を防止するために十分な管理を行うこと。また、データの脱落(例えば、システムの切断及びデータの不捕捉)を防止するための管理を行うこと。なお、データの変更については、全てのデータ変更、変更前のデータ、変更者、変更時期を記録すること。
 - 5.44 コンピュータ化システムの運転及び保守については、文書化した手順が用意されていること。
 - 5.45 重要なデータを手動で入力した場合は、さらに入力の正確性の確認を行うこと。これは別の作業員又はシステム自体により行われる場合がある。
 - 5.46 中間体・原薬の品質もしくは記録又は試験結果の信頼性に影響を与えるおそれのあるコンピュータ化システムに係る事故については、記録し、調査すること。
 - 5.47 コンピュータ化システムに対する変更は、変更手順に従って行い、また、正式に承認し、文書化し、検査すること。システムのハードウェア、ソフトウェア及びその他全ての重要な構成について行った修正及び拡張を含む変更に係る記録を保管すること。これらの記録は最終システムが検証された状態に保守されていることを実証するものであること。
 - 5.48 システムの破損又は故障が記録の永久的な消失を招く場合には、バックアップシステムを準備すること。また、データの保護を保証する対策を、全てのコンピュータ化システムについて設定すること。
 - 5.49 データはコンピュータシステムに加え、別方法により記録される場合がある。
- 6 文書化及び記録
 - 6.1 文書管理システム及び規格
 - 6.10 中間体・原薬の生産に係る全ての文書については、文書化された手順に従い、作成し、照査し、承認し、配布すること。これらの文書は、書面又は電子媒体を用いる場合がある。
 - 6.11 全ての文書の発行、改訂、廃止及び回収は、改訂に係る履歴を保存することにより管理すること。
 - 6.12 全ての適切な文書を保存するために、手順を設定すること。該当する文書としては、例えば、開発経緯に係る記録、スケールアップに係る報告書、技術移転に係る報告書、プロセスバリデーションに係る報告書、教育訓練記録、製造記録、試験記録、出納記録等がある。これらの文書の保管期間は規定されていること。
 - 6.13 全ての製造記録、試験記録、出納記録を、該当するロットの使用期限が過ぎた後少なくとも1年以上保存すること。リテスト日を設定している原薬については、これらの記録を、該当するロットの出荷が完全に終了した後少なくとも3年以上保存すること。
 - 6.14 記録事項を記入する場合には、操作実施直後に、定められた欄に、消去できない方法で記入し、記入者名を明記すること。記入事項の修正の場合は、日付を入れ、署名し、また、修正前の記載事項も読めるようにしておくこと。
 - 6.15 記録又はそのコピーは、その保管期間中には、記載された事項が実施された施設において容易に取りだせること。なお、当該施設以外の保存場所から電子的又はその他の手段によってすぐに当該施設に取り寄せることができる場合には、これによることも差し支えない。
 - 6.16 規格、指図、手順及び記録については、原本として保管する場合又は原本コピー(例えば、フォトコピー、マイクロフィルム、マイクロフィッシュその他原本の記録の正確な複写物)を保存する場合がある。マイクロフィルムあるいは電子記録のような縮小技術を使用する場合、必要な情報の取り出し及びハードコピーが容易にできること。
 - 6.17 原料、中間体(必要な場合)、原薬、表示材料及び包装材料に係る規格を設定し、文書

化すること。さらに、助剤、ガスカート、中間体・原薬の製造に使用されるその他の資材で品質に重大な影響を及ぼすおそれがあり、規格が必要である場合には、当該資材について規格を設定すること。また、工程内管理のため、その判定基準を設定し、文書化すること。

6. 18 文書に電子署名を用いる場合には、当該電子署名が認証され、保証されていること。

6. 2 装置の清掃及び使用記録

6. 20 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. 21 もし製造装置が1種類の中間体・原薬を製造する専用装置であり、かつ、当該中間体・原薬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。なお、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. 3 原料・中間体・原薬用の表示材料・包装材料の記録

6. 30 記録は次の内容により保存・管理すること。

—原料・中間体・原薬用表示材料・包装材料のロットごと、かつ、入荷ごとの製造業者の名前、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。

—原薬用表示材料・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・中間体・原薬用表示材料・包装材料についての最終措置。

6. 31 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. 4 製造指図書原本

6. 40 ロット間の同一性を保証するため、各原薬・中間体に関して製造指図書原本を作成すること。なお、当該製造指図書原本には、1名が日付及び署名をするとともに、品質部門の者が独自に内容を確認し、その日付及び署名をすること。

6. 41 製造指図書原本には次の内容を含めること。

—製造する原薬・中間体の名称。文書管理番号が定められている場合には、当該文書管理番号。

—特別な品質特性を明確にするため、特定された名前又はコードで指定された原材料又は中間体に関する全てのリスト。

—当該の工程で用いられる各原材料又は中間体の量又は比率に関する正確な記述(計量単位を含む)。量が定められていない場合、各ロットサイズ又は製造時に用いる比率の計算を含むこと。量のばらつき範囲について正当化されている場合には、これを含むこと。

—製造場所及び主要な製造装置

—製造指図書原本の詳細としては、次の事項を含む：

—作業順序。

—使用されるプロセス・パラメーターの幅。

—必要な場合、検体採取指図及び工程内試験の判定基準。

—必要な場合、個々の工程又は工程全体の完了時間の制限。

—工程の適切な段階又は時間での期待収量の幅。

—必要な場合には、特別な注意事項又は予防注意若しくはそれらの参照事項。

—使用の適合を保証するための中間体・原薬を保管するための指図。これには、表示材料・包装材料、必要な場合には、期限を定めた特別な保管条件が含まれる。

6. 5 ロット製造指図・記録

6. 50 各中間体・原薬のためのロット製造指図・記録を作成すること。指図には、ロットごとの製造及び管理に関する全ての情報があること。ロット製造指図・記録はそれが正しいものであり、かつ、適切な製造指図書原本に則り明確に再製されたものであることを保証するため、それが発行される前に確認すること。もしロット製造指図・記録が別の原本から複写されたものである場合には、それらの資料には現在使用している製造指図書原本を参照したことの記載があること。

6. 51 上述の指図には、発行の際に、日付、署名、固有のロット番号又は識別番号を付すこと。連続製造では、最終番号が付されるまでの間、日付及び時間とともに製造コード番号が固有識別として役に立つ。

6. 52 ロット製造指図・記録のうち、主要な工程に係る記録には次のような事項を含むこと：

—日付、及び必要な場合には、時間。

—使用された主要な装置(例えば反応釜、乾燥機、粉碎機等)。

—質量、測定値、そして製造工程において使用された原材料、中間体、あるいは再加工品のロット番号等からなるロットごとの固有識別。

—重要な工程パラメーターの結果。

- 実施された検体採取についての記載。
- 作業において各重要工程の作業者及び直接に監督又はチェックした担当者の署名。
- 工程内試験及び試験室試験の結果。
- 特定の段階又は時点における実収量。
- 中間体・原薬の包装及びラベルに関する記載。
- もし市販品を使用するのであれば、その中間体・原薬の代表ラベル。
- 確認された逸脱及びその評価。必要な場合には、実施された調査。また、当該結果が別に保管されている場合は、当該調査結果の参照先。
- 出荷判定の結果。

6.53 重大な逸脱又は中間体・原薬が規格に不適合の場合の調査手順を作成し、従うこと。この調査はあるロットの不適合又は逸脱が関係している可能性のある他のロットまで広げること。

6.6 試験室管理記録

6.60 試験室管理記録は、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とおりである：

- 試験用として入手した検体について、原材料等の名前又は製造元、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。
- 使用した各試験方法に関するコメント又は参照事項。
- 試験方法に基づいて各試験に使用されたサンプル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。
- 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。なお、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。
- 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。
- 試験結果の判定及び判定基準との比較に関する陳述。
- 各試験を実施した各試験担当者の署名及び試験日
- 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。

6.61 下記の事項について、完全な記録が保存されていること。

- 設定した分析方法に対する変更。
- 試験室の機器、装置、ゲージ及び記録装置の定期的校正。
- 原薬について行われた全ての安定性試験。
- 規格外試験結果に関する原因調査。

6.7 ロット製造指図・記録の照査

6.70 中間体・原薬について、ロットの使用又は出荷の前に、当該中間体・原薬が規格の基準を満たしていることを確認するため、当該ロットの包装及び表示を含む、製造指図・記録及び試験室管理記録の照査及び承認について、文書化した手順を作成し、それに従うこと。

6.71 重要工程についてのロットの製造指図・記録及び試験室管理記録は、当該ロットの使用又は出荷の前に品質部門により照査し、承認されていること。なお、重要でない工程の製造指図・記録及び試験室管理記録については、品質部門により承認された手順に従い、資格のある製造部門の者又はそれ以外の部署の者により照査する場合がある。

6.72 全ての逸脱、原因調査及び規格外試験結果報告書については、ロットが出荷される前に、ロット記録の一部として照査すること。

6.73 自社の管理外に出荷される場合を除き、品質部門は中間体の使用に係る責任及び権限を製造部門に委譲することが出来る。

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 中間体・原薬の製造業者は、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、中間体・原薬の製造業者は、当該原材料等の製造業者の名前及び住所を把握しておくこと。

7.14 重要な原材料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前と社内において使用する名前が異なる場合には、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、サイロ内の溶媒や保管物)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により輸送される場合、タンク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、識別コード、ロット番号及び受領番号を付して確認できるようにすること。各ロットの移動の際には、この番号を使用すること。各ロットの状態を確認する体制を有すること。
- 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章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、少なくとも一つの試験を行うこと。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他の試験項目の実施に代える場合がある。
 - 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、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、全項目試験を行うこと。それとは別に、最低限として、全項目の試験を適切な間隔で行い、供給業者の試験成績書と比較すること。試験成績書の信頼性について、一定の間隔で確認を行うこと。
 - 7.32 助剤、危険な又は毒性の強い原料、その他の特殊な原材料等又は当該会社の管理範囲内の別部門から輸送される原材料等に関しては、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、試験を行う必要はない。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 検体採取の対象となった容器を開封する際には、注意して開け、すぐに閉めること。また、当該容器には、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 原材料等が保管されているファイバードラム、バッグ又は箱は、直接床の上に置かないこと。清掃や検査を行うため、必要な場合には、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 容器の識別ラベルが変質せず、また、開封して使用する前に容器を適切に洗浄する場合には、適正な容器に入った特定の原材料等を屋外で保管する場合がある。
 - 7.44 不合格と判定された原材料等については、製造工程に許可なく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、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 中間体・原薬の生産に用いる原料は、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。
 - 8.11 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・コード；
 - 小分け番号又は管理番号；

—当該容器中の原材料等の質量又は容量；
—必要であれば、再評価又はリテストの日付。

- 8.12 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。製造担当者は原材料等の使用前に、当該原材料等が目的とする中間体・原薬の製造指図に指示されたものであることを確認すること。
 - 8.13 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。
 - 8.14 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、実験室データ、パイロットスケールデータ又は製造データに基づいて、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。
 - 8.15 全ての逸脱について、記録し、明らかにすること。また、全ての重要な逸脱について、原因の調査を行うこと。
 - 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 再加工又は再処理をする中間体、原薬等は、間違っ使用されることのないよう適切に管理すること。
- 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原本に示されている場合(第6.41章参照)、当該時間制限は中間体・原薬の品質保証に適用されること。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。なお、例えば、pH調整、水素添加、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、反応・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当である。
 - 8.21 さらに処理を行う中間体は、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 中間体・原薬の品質特性に影響を及ぼす工程の進捗状況をモニターし、工程の状況を管理するための手順書を確認すること。なお、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、製造する中間体・原薬の特性、反応・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。初期工程での工程内管理はあまり厳しくなくてもよいが、後の工程(例えば、分離及び精製段階)になるほど、より厳重な管理が必要である。
 - 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 工程内の原材料等に関する検体採取方法に係る手順書を作成すること。検体採取計画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 工程内での検体採取は、採取した検体と他の中間体・原薬との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。
 - 8.36 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。
- 8.4 中間体・原薬のロット混合
- 8.40 本ガイドラインの目的により、混合は、均質な中間体・原薬を製造するために同一規格内の中間体・原薬を混合する工程と定義する。単一ロットからの分画物(例えば、単一の結晶化ロットを複数に分けて遠心分離を行った場合の遠心分離物を集めたもの)、又は、以降の工程のために複数のバッチの分画物を工程内で混ぜることは、製造工程の一部と考えられ、混合とは考えない。
 - 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。混合を行う各ロットについては、定められた工程により製造し、ロットごとに試験を行い、混合する前に規格に適合していることを確認すること。
 - 8.42 許容される混合作業には、例えば以下の場合が含まれるが、それに限定されるものではない：
 - ロットサイズを大きくするために、小ロットを混合する場合
 - 単一ロットを作るために、中間体・原薬のロットの端数品(即ち、比較的少量の半端品)を混合する場合
 - 8.43 混合工程は、適切に管理し、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。

- 8.44 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。
 - 8.45 原薬の物理特性が重要な場合(例えば、固形の経口投与形態又は懸濁剤への使用を目的とする原薬)には、配合ロットの均質性を示すために混合作業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、タップ密度)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又はリテスト日は、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、中間体・原薬の連続するロットに持ち越されることがある。例えば、微粉碎機の壁に付着している残留物、遠心機からの取り出し後に遠心機内に残った湿気を帯びた結晶の残留物、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、そのようなキャリアオーバーが、結果的に設定した原薬の不純物プロファイル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アオーバーとならないこと。
 - 8.51 製造作業は、中間体・原薬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 精製後の原薬を取り扱う場合には、汚染を防止するための予防措置を講じること。
- 9 原薬・中間体の包装及び識別表示
- 9.1 一般事項
- 9.10 包装材料及び表示材料の受入れ、確認、区分保管、検体採取、試験・検査、出庫及び取扱いを記述した手順書を備えること。
 - 9.11 包装材料及び表示材料は設定規格に適合すること。規格に適合しないものは不合格とし、作業への不適切な使用を防止すること。
 - 9.12 包装材料及び表示材料の出庫ごとに、受入れ、試験・検査及び適否を示す記録を保管すること。
- 9.2 包装材料
- 9.20 容器は、中間体・原薬の輸送中及び定められた条件での保管中に発生するおそれのある当該中間体・原薬の変質又は汚染を適切に防止するものであること。
 - 9.21 容器は清浄なものであり、中間体・原薬の特性により必要な場合には、その使用目的に適していることを保証するために消毒すること。また、容器は、規定した限界値を超えて中間体・原薬の品質を変化させるような反応性、付着性又は吸着性を有さないこと。
 - 9.22 容器を再使用する場合には、文書化した手順に従って洗浄し、前回使用した全てのラベル類を除去するか、又はその表示内容を消すこと。
- 9.3 ラベルの発行及び管理
- 9.30 ラベルの保管区域への出入りは、許可された従業員に限定すること。
 - 9.31 ラベルの発行、使用及び返却の数量を確認し、ラベルを貼付した容器数と発行したラベル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、その調査は品質部門により承認を受けること。
 - 9.32 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ラベルは全て破棄すること。返却ラベルは、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。
 - 9.33 旧版及び期限切れのラベルは破棄すること。
 - 9.34 包装作業用のラベルの印刷に用いる印刷機は、全ての印刷の結果がロット製造指図・記録での規定に適合するように管理すること。
 - 9.35 ロット用に発行した印刷ラベルは、製造指図書原本の規格に適合し、適切に表示していることを注意深く検査すること。この検査の結果は記録すること。
 - 9.36 使用したラベルの代表となる印刷ラベルをロット製造指図・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ラベルの使用を保証する手順書を備えること。
 - 9.41 表示作業は混同を防止するように配慮すること。また、他の中間体・原薬の表示作業から物理的又は空間的に分けること。
 - 9.42 中間体・原薬の容器に用いるラベルには、名称又は識別コード、製品のロット番号を、及び、保管条件が当該中間体・原薬の品質を保証するのに重要な情報である場合は当該保管条件を記載すること。
 - 9.43 中間体・原薬を製造業者の管理外へ移動しようとする場合には、当該製造業者の名称及び住所、内容量及び特殊な輸送条件並びに全ての法的要件をラベルに記載すること。使用期限のある中間体・原薬の場合には、使用期限をそのラベル及び試験成績書に記載すること。リテスト日が定められた中間体・原薬の場合には、リテスト日をラベル又は試験成績書に記載すること。

- 9.44 包装・表示設備を使用直前に点検し、次回の包装作業に不必要な全ての原材料等が除去されていることを確認すること。この点検について、ロット製造指図・記録、設備日誌又はその他の記録システムに記録すること。
- 9.45 包装・表示済みの中間体・原薬を検査して、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。
- 9.46 製造業者の管理外へ輸送する中間体・原薬の容器は、封緘が破れた、又は、失われた場合、内容物が変わっているおそれがあることを受取人に警告す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 全ての原材料等を適切な条件(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。当該条件が原材料等の特性の維持のために重要な場合には、当該条件の記録を保存すること。
- 10.11 区分保管され、不合格判定を受け、返品され、又は回収された原材料等については、目的外又は未許可の使用を防止するための代替システムがない限り、今後の使い方を決定するまでの一時保管用の分離した保管区域を設けること。
- 10.2 出荷作業
- 10.20 原薬・中間体は品質部門による出荷承認後のみ第三者への流通に出荷すること。なお、品質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、区分保管中の原薬・中間体を、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 原薬・中間体は、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 原薬・中間体の特殊な輸送条件・保管条件はラベルに記載すること。
- 10.23 製造業者は、原薬・中間体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。
- 10.24 出荷する中間体・原薬について、各ロットの回収の決定が速やかに行える体制を備えること。
- 11 試験室管理
- 11.1 一般的管理
- 11.10 独立した品質部門は、当該品質部門が必要に応じて自由に使用できる適切な試験設備を有すること。
- 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。試験室の記録は、第6.6章に基づき、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、中間体、原薬、ラベル及び包装材料が設定した品質及び純度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、さらに規格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、品質部門が照査し、承認すること。
- 11.13 原薬に関する規格は、承認された基準に従って設定し、製造工程と整合化していること。規格には、不純物(例えば、有機不純物、無機不純物及び残留溶媒)の管理に係る項目を含めること。なお、微生物学的純度の規格が定められている場合には、生菌数及び特定微生物の適切な管理値を設定し、適合させること。また、エンドトキシンに関する規格が定められている場合には、適切な管理値を設定し、適合させること。
- 11.14 試験室管理は、手順に従って行い、実行した時点で記録を行うこと。手順からの逸脱は全て記録し、明らかにすること。
- 11.15 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。
- 11.16 試薬及び標準品は、文書化された手順にしたがって、調製され、表示されること。使用期限の日付は、分析試薬及び標準溶媒からみて適切に設定されること。
- 11.17 一次標準品を原薬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。
- 11.18 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。
- 11.19 二次標準品については、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。

11.2 中間体・原薬の試験

11.20 中間体・原薬は、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 一定に管理された製造工程で製造された代表的なロットに存在する、同定済み及び未同定の不純物を記述した不純物プロファイルを、通常、原薬ごとに設定すること。不純物プロファイルには、同定、幾つかの定性的な分析指標（例えば、保持時間）、認められる各不純物の範囲及び同定されている不純物の分類（例えば、無機、有機、溶媒）が含まれる。不純物プロファイルは、通常、原薬の製造工程及び起源によって決まる。不純物プロファイルは、通常、生薬又は動物組織由来の原薬には必要ではない。バイオテクノロジーを用いた場合については、ICHQ6Bガイドラインに記載されている。

11.22 不純物プロファイルは、原料、装置運転パラメータ又は製造工程の変更によって生ずる原薬の変化を検出するために、当局へ提出した不純物プロファイルと適切な間隔で比較するか、あるいは、過去のデータと比較すること。

11.23 微生物学的品質が特定されている場合には、中間体・原薬の各ロットについて適切な微生物学的試験を実施すること。

11.3 分析法のバリデーション—第12章参照

11.4 試験成績書

11.40 求めに応じて、中間体・原薬の各ロットに係る真正の試験成績書を発行すること。

11.41 中間体・原薬の名称に関する情報は、必要に応じて、グレード、ロット番号及び出荷判定の日付を含めて、試験成績書に記載すること。使用期限を有する中間体・原薬の場合には、当該使用期限をラベル及び試験成績書に記載すること。リテスト日を有する中間体・原薬の場合には、リテスト日をラベル又は試験成績書に記載すること。

11.42 試験成績書には、公定書又は顧客の要件に従って実施した各試験を、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）を含めて表示すること。

11.43 試験成績書には、品質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。分析を再包装業者又は再加工業者が行った場合には、試験成績書には、当該再包装業者又は再加工業者の名称、住所及び電話番号並びに参考として製造業者の名称を記載すること。

11.44 再包装業者・再加工業者、代理店又は仲介業者が独自に試験成績書を発行する場合には、当該試験成績書には、分析を行った試験室の名称、住所及び電話番号を記載すること。また、参考として、製造業者の名称及び住所を記載するとともに、元のロットの試験成績書の複写を添付すること。

11.5 原薬の安定性モニタリング

11.50 文書化された実施中の安定性試験プログラム（安定性評価及び確認を含む。）は、原薬の安定性特性をモニタリングするように設計されていること。また、その結果は、適切な保管条件及びリテスト日又は使用期限を確認するために用いること。

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 安定性用の検体は、販売用に用いる容器と同等な容器に保管すること。例えば、原薬をファイバードラム内の袋に入れて販売する場合には、安定性用検体は同じ材質の袋及び材質の組成が販売用のドラムと同等又は同一の小スケールのドラムに入れること。

11.53 通常、リテスト日又は使用期限を確認するために、最初の市販用3ロットを安定性のモニタリングプログラムに用いること。ただし、それまでの研究データにより原薬が少なくとも2年間安定であることが予測されている場合には、3ロットより少ないロット数を用いる場合がある。

11.54 その後、生産した原薬について、少なくとも年1ロット（その年に製造がない場合を除く）を安定性モニタリングプログラムに用い、また、安定性を確認するために少なくとも年1回試験を行うこと。

11.55 有効期間が短い原薬については、試験を更に頻繁に行うこと。例えば、有効期間が1年以下の、バイオテクノロジー原薬、生物由来原薬及びその他の原薬については、安定性用検体を採取し、最初の3ヶ月間は毎月試験を行い、その後は3ヶ月間隔で試験を行うこと。原薬の安定性が低下しないことを確認できるデータが存在する場合には、特定の試験間隔（例えば9ヶ月試験）の削除を考慮する場合がある。

11.56 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 使用期限及びリテスト日

11.60 中間体を製造業者の管理外へ移動させようとする場合であり、当該中間体に使用期限又はリテスト日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。

11.61 原薬の使用期限又はリテスト日は、安定性試験から得たデータの評価に基づいていること。一般的通例としては、使用期限ではなくリテスト日を使用する。

- 11.62 以下の場合には、原薬の予備的な使用期限又はリテスト日の設定をパイロット規模のロットに基づき行う場合がある；(1)パイロット規模のロットが、販売用の実生産規模において使用する最終的な工程と同等な製造方法及び手順を用いている；かつ、(2)パイロット規模のロットの品質が販売用の規模で生産するものを表していること。
- 11.63 リテストを行うために、代表的な検体を採取すること。
- 11.7 参考品・保存品
- 11.70 参考品・保存品の包装及び保管は、将来原薬のロットの品質を評価する可能性に備えるためのものであり、将来の安定性試験のためのものではない。
- 11.71 適切に確認を受けた原薬の各ロットの参考品・保存品は、製造業者が指定した当該ロットの使用期限後1年間、又は当該ロットの出荷後3年間のうち、より長い期間で保管すること。リテスト日を有する原薬については、同様な参考品・保存品を、製造業者から当該ロットの出荷が完了した後3年間保管すること。
- 11.72 参考品・保存品は、原薬の保管と同じ包装システムで保管するか又は販売用の包装システムと同等又はより保護的なシステムで保管すること。なお、参考品・保存品は、公定書収載の全項目について少なくとも2回の分析を実施できる量、又は公定書がない場合には、規格の全項目について2回の分析を実施するのに十分な量を保管すること。
- 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並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、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：
—製品特性からみた原薬の特徴；
—原薬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
- 12.12 バリデーションは、原薬の品質及び純度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、特定の工程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、品質部門及びその他の指定部門が照査し、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)、工程の稼働回数、重要工程及び判定基準を規定すること。
- 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コメントを行い、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。
- 12.23 バリデーション実施計画書からの逸脱は、適正な理由を付して記録すること。
- 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、以下の作業を個々に、又は組み合わせて実施する：
—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。
—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。
—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。
—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。
- 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)とは、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体・原薬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。
- 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、全ての原薬製造工程に関して、第12.12章で規定されたとおり、実施される。原薬製造工程について実施した予測的バリデーションは、当該原薬から生産した最終製剤の市販前に完了していること。