

ICH Q7 a		GMP自主基準
		キ 原材料、中間体、製品等の搬入経路 ク 設備・機器等の搬入経路と搬入時の清掃方法 ケ 作業室・設備及び器具等の衛生管理に関する事項 清浄度区分に応じて、以下の基準を定める。 (ア) 清掃する場所及び機器等の指定並びに清掃間隔の設定 (イ) 清掃作業の手順並びに使用する薬剤及び用具の維持管理 (ウ) 切り替え時(ロット切り替え又は製品切り替え)の清掃又は洗浄方法 (エ) 工事・オーバーホール前後の処置 (オ) 清掃後の点検方法 (カ) 消毒・滅菌に使用する薬剤及び機器(UV殺菌灯等)とその管理方法 (キ) 昆虫・小動物の進入防止 コ 職員の衛生管理に関する事項 就業時の職員の健康状態の把握、作業室内での飲食、作業室内への私物等持込、作業中の装身具着用等の制限を定める。 サ 事務室・休憩室等に関する注意事項 必要により定める。 シ 廃棄物処理方法 製造工程からの廃棄物、試験検査に係わる廃棄物等について処理方法を定める。 ス その他必要事項 セ 作成者・承認者・制定(改訂)年月日・制定改訂経過
	第8条補足 1 7)	製造管理基準書作成上の留意点 ア 医薬品添加剤の製造における人為的なミスを最小限にすると共に、汚染や品質低下を防止し、常に一定品質の医薬品添加剤を製造するための約束事を定めたものが製造管理基準書である。 イ 製造管理基準書は、製造部門の業務に係る基準であり、その内容を熟知した製造部門の責任者自ら又はその責任の下で作成されることが望ましいが、各社の実情に応じた対応を阻むものでない。
	第8条補足 1 8)	製造管理基準書への記載事項例 第9条の製造管理に関する要件について、以下に製造管理基準書への記載事項例を示す。各項について、さらに具体的な方法について手順書を作成してもよい。 ア 目的 イ 適用範囲 ウ 定義 必要により記載する。 エ 責任者 「あらかじめ指定した者」として、責任者(工程の責任者、副責任者、代理等も含む)を指名し、業務の指示・報告のルートを明確にする。必要なら職員の適正配置について定める。 オ 製造指図書発行 製造指図書の発行による業務の指示及びその順守について定める。

ICH Q7 a		GMP自主基準
		<p>カ 作業所 (ア) 作業室区画(作業目的別区画と清浄度) (イ) 作業室環境基準(温度・湿度・換気・照明等) (ウ) 汚染防止基準(粉塵・微生物・昆虫及び小動物等)等 (「カ 作業所」は、衛生管理基準書に記載してもよい。)</p> <p>キ 構造設備及び機器 (ア) 構造設備・機械設備はハード基準に適合すること。 (イ) 作業室の区分(作業室の「区画」と「区分」はGMP II 2-1を参照) (ウ) 機械設備の適正配置 (エ) 製造設備・機械・器具の定期点検と記録 (オ) 計器の校正と記録 (カ) 自動機器・電子機器の管理事項等 (「キ 構造設備及び機器」は、構造設備に関する手順書に記載してもよい。)</p> <p>ク 原料・資材・中間体及び製品の保管時の注意事項 原料等の受け入れから出庫までの保管作業に関して、以下のことを医薬品添加剤GMP自主基準解説第9条(7)の趣旨に沿って定める。 (ア) 原料及び資材の受け入れ・保管・出庫時の注意事項 (イ) 中間体の保管時の注意事項 (ウ) 製品の保管時及び出荷時の注意事項</p> <p>ケ 職員の作業管理 職員の日常作業に関して、以下のことを定める。製造指図書及び製造記録の記載事項は、医薬品添加剤GMP自主基準解説第9条(2)(6)の趣旨に沿って定める。</p>
		<p>(ア) 作業の区分 (イ) 製造指図書による作業の実施 (ウ) 製造記録の作成 (エ) 原料・製品・資材の保管出納及び記録 (オ) 作用の強い薬品の取り扱い (カ) 筆記具に関する注意事項(鉛筆、白墨、修正液等の使用禁止等) (キ) その他必要事項</p> <p>コ 製造工程の管理 製造工程の日常管理に関して、以下のことを定める。</p> <p>サ 製造用水の管理 シ 事故発生時の注意事項 ス 製造管理の結果の品質部門への報告 セ 不適合品の処置と再発防止 逸脱の管理に関する手順に従う。 ソ その他必要事項 タ 作成者・承認者・制定(改訂)年月日・制定改訂経過</p> <p>(ア) 製造工程の管理事項 (イ) 製造工程の日常点検事項 (ウ) 異常発生時の処置・報告 (エ) 作業室への立ち入り制限事項</p>
	第8条補足 1 9)	<p>品質管理基準書作成上の留意点 ア 品質管理とは、試薬や試験器具等の管理を始めとし、受け入れた原材料、製造用水、製造環境等が医薬品添加剤の製造に適切なものであるかを確認したり、製品が必要な品質を保っているかを確認することである。こうした品質管理業務の約束事を決めたものが品質管理基準書である。 イ 品質管理基準書は、品質部門の業務に係る基準であり、その内容を熟知した品質部門の責任者自ら又はその責任の下で作成されることが望ましいが、各社の実情に応じた対応を阻むものでない。</p>

ICH Q7 a		GMP自主基準
	第8条補足 2 0)	<p>品質管理基準書への記載事項例 第10条の品質管理に関する要件について、以下に品質管理基準書への記載事項例を示す。各項について、さらに具体的な方法について手順書を作成してもよい。</p> <p>ア 目的 イ 適用範囲 ウ 定義 必要により記載する。</p> <p>エ 原料・資材・中間体・製品の検体の採取 以下の実施及び注意事項を定める。なお、検体採取者は品質部門以外の部門からも教育の上指名することができる。検体採取の記録は、医薬品添加剤GMP自主基準解説第10条(3)の趣旨に沿って定める。</p> <p>(ア) 検体採取者の教育と指名 (イ) 検体採取方法(容器・器具を含む。)と採取場所 (ウ) 検体の採取記録 (エ) 検体の表示</p> <p>オ 試験検査の実施と判定 試験検査の記録は、医薬品添加剤GMP自主基準解説第10条(4)の趣旨に沿って定める。(ア) 試験検査の区分(受入試験検査、工程管理試験検査、出荷試験検査等) (イ) 試験検査の実施要領 (ウ) 試験検査記録 (エ) 試験検査結果の判定基準 (オ) 試験検査結果の判定</p>
		<p>カ 試験検査結果及び判定結果の報告 判定結果(必要に応じて試験検査結果も報告)は、製造部門に対して文書により報告する旨を定める。なお、不適合品発生等の緊急連絡が必要な場合には、別途定める。</p> <p>キ 試験検査設備及び器具の管理 (ア) 試験検査に関する設備及び器具の点検整備と記録 (イ) 計器の校正と記録</p> <p>ク 試験検査に用いる試薬・試液及び標準品の管理 ケ 再試験検査(OOSの処理) (ア) 再試験検査の定義と基準 (イ) 再試験検査の実施要領 (ウ) 再試験検査結果の判定基準 (エ) 再試験検査結果の判定及び報告 (オ) 記録の作成 コ 参考品の採取と保管</p>
		<p>サ 製造管理確認結果の確認 製造部門が、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、その結果が品質部門に文書により報告されるのでそれを確認する。</p> <p>シ 経時変化試験(安定性試験) (ア) 目的 (イ) 経時変化試験計画の作成 (ウ) 検体の採取及び保管方法 (エ) 経時変化試験の実施要領 (オ) 記録の作成 (カ) 報告書の作成</p> <p>ス その他の必要事項 (ア) 「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行う試験検査」の場合の必要事項 (イ) 製造工程での製造用水の試験検査 (ウ) 残留溶媒の試験検査 (エ) 微生物試験 (オ) その他必要事項</p> <p>セ 作成者・承認者・制定(改訂)年月日・制定改訂経過</p>

ICH Q7 a		GMP自主基準
	第8条補足 2 1)	<p>必要な手順書等 衛生管理基準書、製造管理基準書及び品質管理基準書のほか、必要な手順書は以下の通りである。</p> <p>ア 手順書類 (ア) 製造所からの出荷の管理に関する手順書 医薬品添加剤を製造所から出荷する場合の出荷可否判定のルールや出荷方法等を定めたものである。なお、出荷可否判定には、製造管理結果及び試験検査結果等の他に、品質情報を反映させる。 (イ) バリデーションに関する手順書 バリデーション計画書の作成、バリデーションの実施、バリデーション結果報告書などの評価、承認等の手順を定めたものである。 (ウ) 変更の管理に関する手順書 医薬品添加剤の製造場所や製造設備の変更、製造方法や製造手順の変更、試験検査法の変更、試験検査の一部省略、製造や試験検査以外の管理手順の変更(例えば、衛生、洗浄、校正、検体採取など)等の変更の手順・手続き等を定めたものである。なお、各社でどのような事柄を変更管理に含めるか、その適用範囲を明確に規定しておくこと。</p>
		<p>(エ) 逸脱の管理に関する手順書 定められた製造方法から外れた作業をしてしまった場合又は製造した中間体や製品の規格から外れてしまった場合等の決まりごとから外れてしまった場合の対応及び処理手順等を定めたものである。なお、各社でどのような事柄を逸脱管理に含めるか、その適用範囲を明確に規定しておくこと。 (オ) 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書 医薬品添加剤の品質に関する社内及び社外から情報が寄せられた場合又は出荷した製品に品質不良が生じた場合の対応及び処理手順等を定めたものである。 (カ) 回収に関する手順書 出荷した医薬品添加剤に品質不良等で回収が発生した場合に、スムーズな対応ができるよう、あらかじめその対応や連絡の手順等を定めると共に、回収原因が自社の製造所に起因する場合は、その原因調査手順などを定めたものである。 (キ) 自己点検に関する手順書 製造所のGMP(医薬品添加剤の製造管理及び品質管理)を、定期的に自己点検し、その結果に基づき採られた改善措置、改善効果の確認等の作業手順、記録等を定めたものである。</p>
		<p>(ク) 教育訓練に関する手順書 製造所で働く職員に対し、計画的に教育訓練を実施して、職員のレベルアップを図ると共に、その結果の記録・保管等を定めたものである。 (ケ) 文書及び記録の管理に関する手順書 医薬品添加剤の製造管理及び品質管理において使用する文書及び記録類の作成、改訂、保管等の管理に関する約束事を定めたものである。 (コ) 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書 (ここでいう必要な手順書には、以下のものが考えられるが、これらを参考にして各社の実情に応じて作成すること。) (イ) 衛生管理関係 製造設備・機器の清掃・洗浄に関する手順書 作業環境管理に関する手順書 作業室の清掃に関する手順書 切り替え時の清掃に関する手順書 作業室への入退室及び入室制限に関する手順書 作業服着用に関する手順書 手洗い消毒に関する手順書 昆虫・小動物駆除に関する手順書 職員の健康管理に関する手順書 製造工程で用いる水の管理に関する手順書 廃棄物処理に関する手順書</p>

ICH Q7 a		GMP自主基準	
			(ii) 製造管理関係 製造手順書(製造工程別) 原料・資材の入出庫(受け渡しを含む。）・保管に関する手順書 中間体・製品の入出庫(受け渡しを含む。）・保管に関する手順書 製造指図・記録書の発行・記入・点検・報告に関する手順書 製造設備・機器の点検及び校正に関する手順書 製造設備・機器の取り扱い及び管理に関する手順書 (iii) 品質管理関係 検体採取者の指名に関する手順書 原料、資材、中間体及び製品の検体採取に関する手順書 試験検査操作に関する手順書 試験検査の計画的実施に関する手順書 試薬・試液及び標準品の調製と管理に関する手順書 試験検査結果の評価・判定方法に関する手順書 試験検査記録・試験検査成績書に関する手順書 試験検査結果の報告に関する手順書 再試験検査に関する手順書 経時変化試験(安定性試験)に関する手順書 参考品の採取と管理に関する手順書 試験検査機器の点検、校正に関する手順書 試験検査機器の取り扱い及び管理に関する手順書 原料・資材の購入メーカーの査察に関する手順書 他の試験検査機関の利用に関する手順書
	6. 文書化及び記録		第7条 製品標準書
6.1	文書管理システム及び規格	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なければならない。 一 製造手順 二 その他所要の事項
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。	第7条解説(1)	製造する製品(中間体を除く。以下この条において同じ。)ごと、製造所ごとの製品標準書の作成及び保管並びにその取扱いについて規定したものであること。
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。	第7条解説(2)	製品標準書に記載する事項については、当該製造所が行う製造工程(保管を含む。)に係る製造管理及び品質管理業務の適切な実施に支障がない内容及び範囲で足りるものであり、必ずしも当該製品に係るすべての製造工程についての記載を求めるものではないこと。

	ICH Q7 a		GMP自主基準
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。	第7条解説(3)	<p>第一号の「製造手順」及び第二号の「その他所要の事項」とは、次の事項をいうものであること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 当該製品に係る一般的名称及び販売名 イ 成分及び分量（成分が不明なものにあつてはその本質） ウ 製品等の規格及び試験検査の方法 エ 容器の規格及び試験検査の方法 オ 表示材料及び包装材料の規格 カ 製造方法及び製造手順（工程検査を含む。） キ 標準的仕込量及びその根拠 ク 原料、資材および中間体の保管条件 ケ 製品の保管条件及び品質保証期間²⁾ コ 使用上の注意又は取扱い上の注意 <p>なお、規格及び試験検査の方法に関しては、次の事項についても製品標準書に記載しておくこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 公定書³⁾において定められている規格及び試験検査の方法に比してより厳格な規格及びより精度の高い試験検査の方法を用いている場合においては、その規格及び試験検査の方法並びにその根拠 イ 製品等（中間体を除く。以下この条において同じ。）の規格及び試験検査の方法が公定書において定められていない場合であつて、品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠 ウ 中間体及び容器の規格及び試験検査の方法並びに表示材料及び包装材料の規格が公定書において定められていない場合あるいは定められていても規格又は試験検査の方法が不足している場合であつて、それらについて品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠
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。	第7条解説(4)	<ul style="list-style-type: none"> エ 製品等又は容器の試験検査を、外部試験検査機関等を利用して行う場合においては、これらを利用して行う試験検査項目並びにそれらの規格及び試験検査の方法、また、製品の保管条件及び品質保証期間に関しては、その根拠となつた安定性試験の結果についても製品標準書に記載しておくこと。 <p>この基準で「直接の包装、容器に表示すべき事項」は次の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 製造業者（あるいは販売業者がある場合は販売業者などを含む）又は輸入販売業者の氏名又は名称及び住所 イ 一般的名称及び製品名 ウ 製造番号又は製造記号 エ 質量、容量又は個数等の内容量 オ 取扱い上必要な注意 カ 前各号に掲げるもののほか、法令で定める事項
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。	第7条解説(5)	<p>この基準で「直接の包装、容器および封」に関する遵守事項は以下の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ア 直接の包装、容器は内容物の変質や交叉汚染が起こらないものであること。 イ 直接の包装、容器の見易い箇所に前項の表示を行わなければならない。 ウ 製造業者がその製造した医薬品添加剤を販売し、又は授与するときは医薬品添加剤を収めた直接の包装、容器に封を施すものとする。
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。	第7条補足1)	<p>「製品標準書」として、製品の規格、試験方法、製造方法、手順などその品目の製造に必要な内容を標準化する目的は、各作業が正しく行われるための指図書を作成する必要があると同時に、発行された指図書と、それに基づいて実施された作業が定められた基準に、また製造された製品が定められた規格に合致しているかどうかを確認し保証することである。</p> <p>したがって、この趣旨に沿った製品標準書を作成し、活用することが大切である。製品標準書は、製造所ごとに備えて、いつでも活用できる場所に設置する必要がある。</p>

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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、ファトコピー、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)を保存する必要がある。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。	第7条補足2)	「品質保証期間」における起算日は、一概に決められるものではないが、品質保証期間においては、品質を保証することができるように定める必要がある。起算日の例としては、医薬品添加剤の製造作業終了日、包装作業終了日又は製品試験合格日等がある。
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、ガスケット、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。	第7条補足3)	「公定書」とは、日本薬局方をいう。本基準では日本薬局方外医薬品規格、医薬品添加物規格、食品添加物公定書及び医薬部外品原料規格を公定書に準じて取り扱う。
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。	第7条補足4)	製品標準書には、解説で記載されている項目以外でも、当該医薬品添加剤の製造管理及び品質管理に必要な内容はすべて収められている必要がある。
6.2	装置の清掃及び使用記録	第7条補足5)	ファイルの中で見出しなどにより容易に目的とする品目を検索できる場合には、一つのファイルの中に複数の品目の製品標準書を綴り込んでよい。また規格及び試験検査の方法等は、必要に応じて別冊にしても差し支えない。ただし、その場合には、製品標準書に別冊の文書管理番号等を記載することにより、別冊との関連を明確にし、保管しなければならぬ。
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。	第7条補足6)	製品標準書は、改訂のときのみならず一定の間隔で見直しを行い、その記録を残す必要がある。
6.21	もし製造装置が1種類の間mediate・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。	第7条補足7)	製品及び原料の規格及び試験方法を日本薬局方による旨記載された医薬品添加剤の規格及び試験検査の方法の取り扱いについては、日本薬局方の改正に伴う取扱い等に係る通達に基づいて取扱うこと。なお、医薬品添加物規格、食品添加物公定書等についても同様な扱いとする。
6.3	原料・中間体・原薬用の表示材料・包装材料の記録	第7条補足8)	品質保証期間にはリテスト期間*も含まれる。品質保証期間については、自主的に設定したものを記載しておく必要がある。 * リテスト期間とは、原薬が定められた条件の下で保存された場合に、その品質が規格内にとどまると想定される期間であり、当該原薬が製剤の製造に使用できる期間である。この期間を越えて保存された原薬のロットを製剤の製造に使用する場合は、規格への適合性をリテストにより確認した後、速やかに使用すること。なお、原薬のロットは、リテスト期間を超えても複数回リテストを行うことができ、また、使用された残りの原薬は、次のリテストの結果、規格に適合すれば、その後の速やかな使用に供することができる。 なお、ほとんどのバイオテクノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品やある種の抗生物質などのように、不安定であることが知られている原薬については、リテスト期間ではなく、有効期間を設定することが適切である。 「原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて」(平成13年11月2日付け事務連絡厚生労働省医薬局監視指導・麻薬対策課 問20の回答より)

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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。	第7条補足 9)	試験検査の一部省略 原料及び資材の受入れ時の試験検査の一部項目の実施を省略又は簡略化することができる場合については、Q&A集GMP10-5を参照のこと。 製品については試験検査の省略等については原則として認められないが、定量試験により確認試験が兼ねられる合理的な根拠がある場合には、定量試験を実施することにより確認試験も実施したことみなされる場合がある。この事例については、Q&A集GMP10-16を参照のこと。 また、自主的に設定した規格等については合理的な根拠がある場合には省略等ができる。
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。	第7条補足 10)	製造工程で使用する原料で溶媒、触媒等の製品には含有されないものについても製品に含有される原料と同様に製品標準書に記載すること。
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。		

	ICH Q7 a		GMP自主基準
6.51	<p>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。</p>		
6.52	<p>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：</p> <ul style="list-style-type: none"> -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、あるいは再加工程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員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	<p>重大な逸脱又はその中間体・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。</p>		
6.6	<p>試験室管理記録</p>		
6.60	<p>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：</p> <ul style="list-style-type: none"> -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	<p>下記の事項について、完全な記録が保存されていること。</p> <ul style="list-style-type: none"> -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	<p>ロット製造指図・記録の照査</p>		

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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		第9条 製造管理
7.1	一般的管理	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(2)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
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。	第9条解説(1)	製造管理に係る業務について規定したものであること。
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。	第9条解説(2)	第一号の「製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項」とは、次の事項をいうものであること。 ア 指図者及び指図年月日 イ 医薬品添加剤の名称、工程名、外観及びロット番号又は製造番号 ウ 原料の名称及び仕込量 エ 各製造工程における製品の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量)7) オ 各製造工程における作業上の指示又は注意事項 カ 資材に関する指示又は注意事項 キ その他製造指図に必要な事項
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。	第9条解説(3)	第一号の「製造指図書」は、原則としてロットごとに発行しなければならないものであること。

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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。	第9条解説(4)	第一号の「製造指図書」を作成する業務については、業務の内容を熟知した職員を責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。
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。	第9条解説(5)	第二号の規定は、製造部門内の各製造工程の作業は、製造指図書に基づいて行わなければならないものであることを趣旨とするものであること。
7.2	受入及び区分保管	第9条解説(6)	第三号の「製品の製造に関する記録」とは、いわゆる製造記録のことであり、次の事項が記載されなければならないものであること。 ア 医薬品添加剤の名称及びロット番号又は製造番号 イ 製造工程名及び作業年月日 ウ 原料の名称、ロット番号又は製造番号及び仕込量 エ 資材の名称、管理番号及び使用量 9) オ 各製造工程においての出来高量並びに理論収量に対する収率 カ 製造工程中に行った製造部門においての試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において採られた措置 キ 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置 ク 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認 10) ケ 上記のほか、製造作業中に採られた措置 コ 記録者名及び記録年月日 サ 品質保証期間の記載を要する医薬品添加剤の場合にあつては、最終品質保証期限 11) シ 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認 10) ス 品質部門が出荷の可否を決定した旨 12) セ その他製品の製造に関する記録として必要な事項
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。	第9条解説(7)	第五号の製品等及び資材についての「適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し」とは、次のことをいうものであること。13) ア 製品等及び資材は、明確に区分された場所に保管すること。14) イ 製品等及び容器(公定書において規格及び試験検査の方法が定められているものは、種類ごとに試験検査の前後のもの、表示又は区分等を適切に行うことによって保管すること。また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。15) ウ 表示材料の入荷の際は、点検した後に保管すること。点検の結果、不適品とされたものについては、すみやかに廃棄等の措置を採ること。 エ 表示材料は品目別に区分して保管16)し、それぞれの保管場所にその品目名を表す表示を行うこと。 オ 表示材料の記載事項に変更があった場合は、変更前の表示材料についてはすみやかに廃棄等の措置を採ること。 カ 第7条解説(4)に基づく記載事項を表示する容器及び被包については、上記エ～オを適用すること。 キ 製品等の保管については、それぞれの保管条件に従って品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては当該条件に従って保管すること。17) ク 原料の保管及び出納について、品目ごと、ロット又は製造番号ごとに記載した記録を作成すること。 ケ 製品の保管及び出納について、製品ごと、ロット又は製造番号ごとに入庫年月日、入庫数量、保管中に採った措置、出荷年月日、出荷数量及び出荷先を記載した記録を作成すること。 コ 資材18)の保管及び出納について、品目ごと、管理単位ごとに記載した記録を作成すること。

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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。	第9条解説(8)	第十号の「その他製造管理のために必要な業務」とは、例えば、製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りを制限する(19)こと等のような業務をいうものであること。
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	第9条補足1)	製造指図書を作成する目的は、各製造工程において、混同、手違いがなく、作業が正しく行なわれるようにする事にある。製造指図書は製造管理業務の内容を熟知した職員の中から責任者としてあらかじめ指定したものが作成するようにしなければならない。 製造指図書の様式については出来るだけ使用しやすく、かつ必要事項が盛り込まれていれどのような様式でも差し支えない。 製造指図書の作成については、Q&A集GMP9-2、9-3、9-4及び9-7を参照のこと。また、指図の方法については、Q&A集GMP9-5を参照のこと。コンピュータにより製造指図書を作成する場合については、Q&A集GMP19-10を参照のこと。 なお、本ガイドブックには、「製造指図書原本」という言葉及び概念は登場しないが、海外当局からの査察等の際、この概念に相当する文書の提示を求められる可能性があることから、海外当局による査察等を受ける可能性のある医薬品添加剤製造業者は、可能な限りこの用語に対応する文書を準備しておくことが望ましい。 製造指図書原本とは、ロット間の同一性を保証するため作成するものである。 製造指図書原本の内容については、下記の原薬GMPのガイドライン(6.41)を参照し、作成すること。
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。	第9条補足2)	「製品の製造に関する記録」とは、いわゆる製造記録類のことであり、製造記録は、工程ごとに作成してもよいし、全工程を一括して作成してもよい。また、製造記録である旨が明確になっていれば、製造指図書と同一用紙に記録してもよい。なお、様式については、製造する品目、各製造所の実情等を考慮して、できるだけ利用しやすく、かつ必要事項がその都度確実に記録されるものを作成することが大切である。 製造記録の作成については、Q&A集GMP9-8、9-9及び9-10を参照のこと。 記載事項のうち、「原料の名称、ロット番号又は製造番号及び仕込量」に関する事例は、Q&A集GMP10-11、9-12を参照のこと。また、「記録者名及び記録年月日」については、Q&A集GMP9-13、9-14を参照のこと。
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。	第9条補足3)	コンピュータにより管理されている機器(例えば秤量器など、結果が直接コンピュータにインプットされるもの)については、バリデーションや校正等により機器としての信頼性が確保されているほか、記録としての必要項目が揃っていれば、コンピュータからプリントアウトされる文書をもって記録として保存して差し支えない。また、平成17年4月1日 薬食発0401022号「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針」の規定を踏まえた、電磁的記録の方法及び製造部門の責任者等による電子署名が可能であり、かつコンピュータがバリデーションされている場合、コンピュータへの記憶をもって記録の保存として差し支えない。この場合、電子署名の方法、記録の保存の方法等については基準書類に明記しておく必要がある。 コンピュータによる記録類の保存及び電子署名については、Q&A集GMP19-15、19-16を、コンピュータのバリデーションについてはQ&A集GMP19-13を参照のこと。
7.3	新たに入荷した製造原材料等の検体採取及び試験	第9条補足4)	構造設備は、製品等の品質に悪影響を及ぼす物質による汚染又はキャリアオーバーを防止するために、適切な間隔で清浄化を行うものとし、必要に応じて消毒、殺菌又は滅菌を行い、清浄確認をすること。「構造設備の清浄の確認」の方法については、Q&A集GMP9-22、9-23を参照のこと。

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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。	第9条補足5)	キャリーオーバーとは、同じ製品の連続するロットを製造する場合に残留物又は、残留物から生成された物質(分解物、微生物等)が、製品等の連続するロットに持ち越されることをいう。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層からの液体又は結晶の取り出し残などが事例として挙げられる。 原薬GMPのガイドライン(平成13年11月2日医薬発第1200号)(8.5)汚染管理を参照のこと。
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。	第9条補足6)	計量器については、使用目的に応じ計量法に規定されている定期検査を受けなければならないが、それとは別に、使用目的・頻度等に応じ、自社において自主的に点検を行う必要がある。また、定期検査を義務づけられていない機器についても、機器の種類及び使用頻度に応じ、定期的な点検方法を定め、点検整備を行うことによって製造管理の適正を図る必要がある。校正及び定期点検整備については、Q&A集GMP9-25、9-26及び9-27を参照のこと。
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。	第9条補足7)	「理論収量」及び「標準収量」については、Q&A集GMP9-1、9-5及び9-6を参照のこと。
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、原材料等の重要性、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。	第9条補足8)	「当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと」とは、製造管理業務に従事する職員の責任及び権限並びに管理体制をあらかじめ確立し、文書化しておくことをいう。この場合、社内組織での地位関係によって製造管理を行う上で障害にならないように配慮する必要がある。
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。	第9条補足9)	製造記録に資材の使用量を記録する目的は、表示材料の数量管理を適切に行い、記録することにより、他の製品に誤ったラベルが貼付されるなどの手違いを防止するためである。
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。	第9条補足10)	「各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認」及び「製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認」でいう確認の記録としては、製造部門の適切に責任を有する者の署名でも捺印でも差し支えない。
7.4	保管	第9条補足11)	品質保証期間の記載を要する医薬品添加剤の場合にあっては、最終品質保証期限をロットごとに製造記録に記録するものとする。
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。	第9条補足12)	「品質部門が出荷の可否を決定した旨」の記録としては、製造部門からの品質部門への内容の簡略化した報告書でも製造記録の一部とみなされるため、これに出荷の可否を決定した旨が記載されていても差し支えない。
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。	第9条補足13)	製品等及び資材についての「適切な保管、出納及び記録作成」について述べているが、これらの内容は、製造所で必要と思われる事項を一般的に述べたものであり、各製造所の実情にあわせて運用して差し支えない。製品等及び資材の出納に関する記録は必ずしも「出納記録簿」を別に作成することを義務づけたものではなく、必要とする内容が含まれていれば製造記録中に記載されていてもよい。

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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。	第9条補足 1 4)	「明確に区分された場所に保管すること」とは、必ずしも別の部屋に保管しなければならないというのではなく、製品等及び資材の種類及び試験前または試験後である旨等の表示をし、その上で線引、ついたて等で分けて保管することでもよい。「明確に区分された場所に保管すること」については、Q&A集GMP9-16及び9-19を参照のこと。
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。	第9条補足 1 5)	不適と判断されたものの取扱いについては、Q&A集GMP9-17及び9-20を参照のこと。
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。	第9条補足 1 6)	表示材料について「品目別に区分して保管」とは、表示材料を品目ごとに棚、引き出し等で区分し、各品目を表示して保管することをいう。ただし、表示事項を記載した容器にあつては、容器としての保管条件を併せ保つことができる場所などで区分して保管することをいう。表示材料の保管については、Q&A集GMP9-21を参照のこと。
7.5	再評価	第9条補足 1 7)	関係法令に基づく保管条件に関する規制には、例えばアルコール類を大量に保管する場合の消防法に基づく危険物としての規制、毒劇物を保管する場合の毒物及び劇物取締法に基づく規制等がある。
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。	第9条補足 1 8)	資材については、その出納の数量を厳密に管理することが困難な場合には概算数量の管理でも差し支えない。ただしこの場合でも、管理単位ごとの出納は明確に記録されなければならない。 資材の受入及び保管を行う上での注意事項については、Q&A集GMP9-15、9-18を参照のこと。
	8 製造及び工程内管理	第9条補足 1 9)	「作業所への立ち入りを制限する」の趣旨は、作業所の汚染防止の観点から、関係者以外はむやみに立ち入るべきではないとの考えである。
8.1	製造作業	第9条補足 2 0)	製造管理の実施例 ア 原材料の管理 (ア) 保管場所の指定 (イ) 区分及び表示(名称、ロット等) (ウ) 原材料リストの作成 (エ) 出納記録の作成 (オ) 保管管理(保管条件の設定、保管期間の管理、不適合品の区分管理等) (カ) 不適合品の処置 イ 製造の管理 (ア) ロット管理 (イ) 製造指図書の作成・発行 (ウ) 製造記録の作成・確認(製造運転日誌、工程管理検査等の記録を含む。) (エ) 不適合品の処置 ウ 衛生の管理 (ア) 作業室、設備、器具等の日常及び定期的な清掃作業等の実施 (イ) 作業室等の区分管理 (ウ) 作業室等への立ち入り制限 (エ) 職員の衛生管理(作業服基準の設定、健康状態の把握、手洗い等の実施) (オ) 設備機器の衛生管理 (カ) 異物混入防止(設備・機器、職員) (キ) 防虫防霉管理 (ク) 必要に応じて微生物管理

	ICH Q7 a		GMP自主基準
8.10	<p>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。</p>		<p>工 設備の管理 (ア) 日常及び定期点検の実施(年・月・日ごと) (イ) 定期的な校正の実施(年・月・日ごと) (ウ) 必要に応じて設備運転記録の作成 オ 変更の管理 カ 逸脱の管理 キ 製品の管理 (ア) 保管場所の管理(製品別・ロット別等) (イ) 区分及び表示(名称、ロット等) (ウ) 出荷記録の作成 (工) 保管管理(保管条件の設定、保管期間の管理)</p>
8.11	<p>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。</p>	第9条補足 2 1)	<p>・ 製造指図書の発行及び記載事項に関する留意点 ア 複数の製造工程がある場合は製造工程ごとに指図事項を記載し、生産日程に合わせ事前に発行する。 イ 医薬品添加剤GMP自主基準解説第9条(2)に記載されている事項の他に、必要により、製造手順、使用機械設備、製造条件、原材料・中間体等の取扱い方法及び製造工程中の試験検査を指図事項として記載すること。 ウ これら指図事項は、製品標準書等に記載した事項に対応すること。 エ 製造指図書の基本様式を定めて運用することが望ましい。 オ 毎日、同じ製品を、同じ製造量、同じ製造方法により製造する場合等であっても、製造指図書の共通事項を省略し、ロット番号等必要事項のみを別途指図する方法は混同等その他ミスの原因となりうることから、確認の意味も含めてその都度完全な製造指図書を作成する必要がある。ただし、共通事項はコピーを用い、必要事項をその都度記入して指図書を作成する方法もある。</p>
8.12	<p>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。</p>	第9条補足 2 2)	<p>・ 製造記録用紙の発行及び記載事項に関する留意点 ア 製造記録用紙は、製造指図書と対して発行する。 イ 製造記録用紙には、医薬品添加剤GMP自主基準解説第9条(6)に記載されている事項等の記録欄を設け、必要により、製造手順、使用機械設備、製造条件、原材料・中間体等の取扱い方法及び製造工程中の試験検査等に関する記録欄を設けること。 ウ これらの製造記録用紙の項目は、製造指図書及び製品標準書等の記載事項に対応すること。 エ 製造記録用紙の記載事項は、製造指図書の記載事項と対応することから、指図事項に記録欄を併設し、両者の機能を持った製造指図・記録書としてもよい。製造記録用紙は、製造指図書と同様に基本様式を定め運用することが望ましい。</p>
8.13	<p>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。</p>		
8.14	<p>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。</p>		
8.15	<p>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。</p>		
8.16	<p>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。</p>		
8.17	<p>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。</p>		
8.2	時間制限		

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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うものであること。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相当である。		
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立すること。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。		

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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		第3条 包装等区分製造所の構造設備
9.1	一般事項	(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。
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。	第3条 解説 (1)	包装等区分製造所の構造設備を定めたものであること。

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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。	第3条 解説 (2)	第三号の「試験検査に必要な設備及び器具」とは、当該製品及び資材の規格の適合性を評価する上で必要となる設備器具のうち、当該製造所が行う工程から必要なものをいうものであること。なお、当該製造所において実施する試験検査を行うに当たって支障がないと認められるときは、専用の室の設置を求めるものではないこと。
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。	第3条 補足1)	「必要な構造及び設備」とは、たとえば保管棚等の設備のことであるが、倉庫(ラックやパレットごとに区分して使用される自動倉庫も含む)も含まれる。なお、同一設備で原料、資材、製品を貯蔵する場合は、線引き、つい立て等で区分されていれば差し支えない。また、屋外貯蔵タンク、危険物倉庫、高圧ガスボンベ置き場なども含まれる。
9.2	包装材料	第3条 補足2)	製品等及び資材の試験検査項目の一部の省略を行う場合であっても、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備及び器具は備えていなければならない。すなわち、一部の試験検査項目の試験検査を省略する場合には、そのことにより当該製品の品質確保に影響を及ぼさないことを示す合理的根拠が必要であり、この合理的根拠を求めるためには、省略された試験検査項目に必要な試験検査設備が不可欠であるという理由による。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することとしている場合においてはこの限りでない。他の試験検査機関を利用する場合の注意事項は、第2条の補足10)を参照すること。 なお、「試験検査の設備及び器具」は、「製造部門に備えていること。」という趣旨ではない。製造部門に備えてもよいし、品質部門に備えてもよく、要は製造所内に備えればよい。
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。	X	第9条 製造管理
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。	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2)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
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。	第9条解説 (1)	製造管理に係る業務について規定したものであること。

ICH Q7 a		GMP自主基準	
9.3	ラベルの発行及び管理	第9条解説 (2)	第一号の「製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項」とは、次の事項をいうものであること。 ア 指図者及び指図年月日 イ 医薬品添加剤の名称、工程名、外観及びロット番号又は製造番号 ウ 原料の名称及び仕込量 エ 各製造工程における製品の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量) 7) オ 各製造工程における作業上の指示又は注意事項 カ 資材に関する指示又は注意事項 キ その他製造指図に必要な事項
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。	第9条解説 (3)	第一号の「製造指図書」は、原則としてロットごとに発行しなければならないものであること。
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。	第9条解説 (4)	第一号の「製造指図書」を作成する業務については、業務の内容を熟知した職員を責任者として指定し、当該職員の責務等を第6条第4項の文書において適切に規定しておくこと。
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。	第9条解説 (5)	第二号の規定は、製造部門内の各製造工程の作業は、製造指図書に基づいて行わなければならないものであることを趣旨とするものであること。
9.33	旧版及び期限切れのラベルは破棄すること。	第9条解説 (6)	第三号の「製品の製造に関する記録」とは、いわゆる製造記録のことであり、次の事項が記載されていなければならないものであること。 ア 医薬品添加剤の名称及びロット番号又は製造番号 イ 製造工程名及び作業年月日 ウ 原料の名称、ロット番号又は製造番号及び仕込量 エ 資材の名称、管理番号及び使用量 9) オ 各製造工程においての出来高量並びに理論収量に対する収率 カ 製造工程中に行った製造部門においての試験検査の結果及びその結果が不適であった場合において採られた措置 キ 品質部門による試験検査の結果が不適であった場合において採られた措置 ク 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認 10) ケ 上記のほか、製造作業中に採られた措置 コ 記録者名及び記録年月日 サ 品質保証期間の記載を要する医薬品添加剤の場合にあっては、最終品質保証期限 11) シ 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認 10) ス 品質部門が出荷の可否を決定した旨 12) セ その他製品の製造に関する記録として必要な事項

ICH Q7 a		GMP自主基準	
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。	第9条解説(7)	<p>第五号の製品等及び資材についての「適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し」とは、次のことをいうものであること。13)</p> <p>ア 製品等及び資材は、明確に区分された場所に保管すること。14)イ 製品等及び容器(公定書において規格及び試験検査の方法が定められているものは、種類ごとに試験検査の前後のものを、表示又は区分等を適切に行うことによつて保管すること。また、試験検査の結果、不適と判定されたものについては、他のものと明確に区分された場所に保管すること。15)ウ 表示材料の入荷の際は、点検した後に保管すること。点検の結果、不適品とされたものについては、すみやかに廃棄等の措置を採ること。</p> <p>エ 表示材料は品目別に区分して保管16)し、それぞれの保管場所にその品目名を表す表示を行うこと。</p> <p>オ 表示材料の記載事項に変更があった場合は、変更前の表示材料についてはすみやかに廃棄等の措置を採ること。カ 第7条解説(4)に基づく記載事項を表示する容器及び被包については、上記エ～オを適用すること。</p> <p>キ 製品等の保管については、それぞれの保管条件に従つて品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によつて保管条件が定められているものについては当該条件に従つて保管すること。17)</p> <p>ク 原料の保管及び出納について、品目ごと、ロット又は製造番号ごとに記載した記録を作成すること。</p> <p>ケ 製品の保管及び出納について、製品ごと、ロット又は製造番号ごとに入庫年月日、入庫数量、保管中に採った措置、出荷年月日、出荷数量及び出荷先を記載した記録を作成すること。</p> <p>コ 資材18)の保管及び出納について、品目ごと、管理単位ごとに記載した記録を作成すること。</p>
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。	第9条解説(8)	<p>第十号の「その他製造管理のために必要な業務」とは、例えば、製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りを制限する19)こと等のような業務をいうものであること。</p>
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。	第9条補足1)	<p>製造指図書を作成する目的は、各製造工程において、混同、手違いがなく、作業が正しく行なわれるようにする事にある。製造指図書は製造管理業務の内容を熟知した職員の中から責任者としてあらかじめ指定したものが作成するようにしなければならない。</p> <p>製造指図書の様式については出来るだけ使用しやすく、かつ必要事項が盛り込まれていればどのような様式でも差し支えない。</p> <p>製造指図書の作成については、Q&A集GMP9-2、9-3、9-4及び9-7を参照のこと。また、指図の方法については、Q&A集GMP9-5を参照のこと。コンピュータにより製造指図書を作成する場合には、Q&A集GMP19-10を参照のこと。</p> <p>なお、本ガイドブックには、「製造指図書原本」という言葉及び概念は登場しないが、海外当局からの査察等の際、この概念に相当する文書の提示を求められる可能性があることから、海外当局による査察等を受ける可能性のある医薬品添加剤製造業者は、可能な限りこの用語に対応する文書を準備しておくことが望ましい。</p> <p>製造指図書原本とは、ロット間の同一性を保証するため作成するものである。</p> <p>製造指図書原本の内容については、下記の原薬GMPのガイドライン(6.41)を参照し、作成すること。</p>