

原薬GMPのガイドライン

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 ロット製造指図書・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 品質マネージメント
 - 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 返品の処理
- 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。

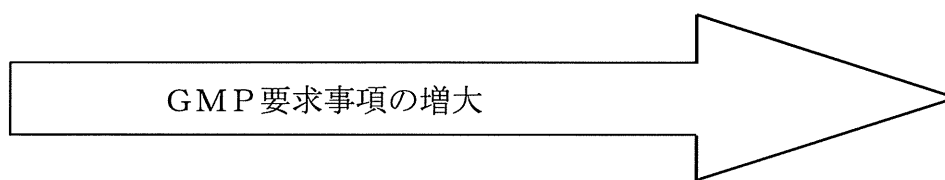
上述の開始時点から、中間体・原薬の生産に対して、本ガイドラインで規定された適切なGMPを適用すること。GMPには、原薬の品質に影響すると判断される重要工程のバリデーションが含まれる。ただし、企業がある工程に対しバリデーションを実施しても、必ずしも当該工程が重要工程であると定義されるものではないことに留意すること。

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

生産形態	形態ごとの生産工程の事例 (灰色部分：本ガイドラインを適用する工程)				
	化学的合成による原薬	原薬出発物質の製造	原薬出発物質の工程への導入	中間体の製造	分離及び精製
動物由来の原薬	器官、液体又は組織の収集	細断、混合、及び初期加工処理	原薬出発物質の工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
植物から抽出する原薬	植物の収集	細断及び初期抽出	原薬出発物質の工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
原薬として使用する生薬抽出物	植物の収集	細断及び初期抽出		再抽出	物理的加工処理及び包装
粉碎又は粉末化した生薬で構成する原薬	植物の収集又は栽培及び収穫	細断/粉碎			物理的加工処理及び包装
バイオテクノロジー（発酵・細胞培養）を応用した原薬	マスターセルバンク及びワーキングセルバンクの確立	ワーキングセルバンクの維持管理	細胞培養又は発酵	分離及び精製	物理的加工処理及び包装
クラシカル発酵を応用した原薬	セルバンクの確立	セルバンクの維持管理	セルの発酵工程への導入	分離及び精製	物理的加工処理及び包装



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実施すること。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、検証された不活性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事。
- 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、閉鎖系装置又は囲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 부품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ー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）の生成及びキャリー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、 photocopy、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asket、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。

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。量のばらつきの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