

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。

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、間違って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適當である。
- 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、そのようなキャリーオーバーが、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ー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用に出荷すること。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、ICH Q6B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ー第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）、工程の稼動回数、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。

12.43 コンカレントバリデーション（実生産に合わせて同時的に行われるバリデーション）は、繰返しの製造運転のデータが以下の理由により利用できない時に実施する場合がある；限られた原薬ロット数のみを製造する場合；原薬ロットを稀にしか製造しない場合；又は原薬ロットを、バリデーション済みの工程を改良して製造する場合。なお、コンカレントバリデーションの完了の前に、原薬ロットの詳細なモニタリング及び試験に基づいて、当該ロットを出荷し、市販用の最終製剤に使用する場合がある。

12.44 原料、装置、システム、設備又は製造工程での変更起因する原薬の重要な品質に変動がないことが十分確立されている工程については、例外として回顧的バリデーションを実施する場合がある。このバリデーションは、以下の条件が整った場合に使用できる：

- (1) 重要な品質特性及び重要な工程パラメータが識別されていること；
- (2) 適切な工程内試験の判定基準及び管理が設定されていること；
- (3) 作業者のミス以外の原因に起因する重要工程の不具合や製品の不良、及び、装置の適合性と関係なく起きる装置不具合がないこと；さらに
- (4) 既存の原薬についての不純物プロファイルが確立していること

12.45 回顧的バリデーションのために選択されたロットは、規格に適合しなかった全てのロットを含めて、調査期間中に実施した全てのロットを代表するロットであること。また、工程の恒常性を実証するのに十分なロット数とすること。工程に対して回顧的にバリデーションを行うためのデータを得るために、参考品・保存品の試験を行う場合がある。

12.5 プロセスバリデーションの計画

12.50 バリデーションのための工程稼動回数は、工程の複雑性又は考慮すべき工程変更の規模によること。予測的及びコンカレントバリデーションに関しては、3回の連続して成功した製造ロットを一つの指標として使用すべきであるが、工程（例えば、複雑な原薬工程又は終了時間が長引いた原薬工程）の恒常性を証明するために、稼動回数の追加が認められる場合がある。回顧的バリデーションに関しては、工程の恒常性を評価するために、一般的に10から30の連続するロットのデータを検討すべきであるが、正当な理由があれば、より少ないロット数で検討を行う場合もある。

12.51 プロセスバリデーションを実施している期間中は、重要工程パラメータを管理し、モニターすること。なお、例えばエネルギー消費量又は装置使用を最少化するため

に管理する変数のように、品質に関係しない工程パラメータについては、プロセスバリデーションに含める必要はない。

12. 52 プロセスバリデーションでは、各原薬について不純物プロファイルが規定した限界値内であることを確認すること。なお、当該不純物プロファイルは、実績データ、及び適用できる場合には工程開発中に定められたプロファイル又は重要な臨床試験及び毒性試験に使用したロットに係るプロファイルに匹敵するかそれ以上良好であること。

12. 6 検証したシステムの定期的照査

12. 60 システム及び工程は、それらがなお妥当な状態で作動していることを確認するために定期的に評価すること。当該システム及び工程に重要な変更がなく、また、品質照査によりシステム又は工程が恒常的に規格に適合する中間体等を製造していることが確認されている場合には、通常は、再バリデーションの必要性はない。

12. 7 洗浄のバリデーション

12. 70 洗浄手順は、通常、バリデーションを行うこと。一般的に、洗浄のバリデーションは、汚染又は偶発的な原材料等のキャリーオーバーが原薬の品質に最大のリスクをもたらす状況又は工程に対して行うこと。例えば、初期段階の製造では、残留物がそれ以降の精製段階で除去される場合には、装置の洗浄についてバリデーションを実施する必要はない場合がある。
12. 71 洗浄手順のバリデーションでは、実際の装置の使用パターンを反映させること。種々の原薬・中間体を同じ装置で製造し、当該装置を同じ方法で洗浄する場合は、洗浄のバリデーションには代表的な中間体・原薬を選択する場合がある。その選択は、溶解性、洗浄の困難さ並びに力価、毒性及び安定性に基づく残留物限界値の推定に基づいて行うこと。
12. 72 洗浄のバリデーション実施計画書には、洗浄する装置、手順、原材料等、合格洗浄水準、モニタリング及び管理を行うパラメータ並びに分析方法を記載すること。また、実施計画書には、採取する検体の種類、採取方法及び表示方法を記載すること。
12. 73 不溶性及び溶解性残留物の両方を検出するために、検体採取には、スワブ法、リンス法又は代替方法(例えば、直接抽出)を適切に含めること。使用する検体採取方法は、洗浄後の装置表面上に残留する残留物の水準を定量的に測定できる方法にすること。スワブ法は、製品接触表面に装置設計又は工程の制約のために容易に近づ

けない場合は実際的ではない。例えば、ホースの内部表面、移送パイプ、反応タンクの開口部の小さい部分、毒性材料を取扱う反応タンク、微粉碎機やマイクロフルーダイザー等の小型で複雑な装置等があげられる。

- 12.74 残留物又は汚染物を検出できる感度を有するバリデーション済みの分析方法を使用すること。各分析方法の検出限界は、残留物又は汚染物の設定合格水準を検出するのに十分な感度とすること。当該分析方法の達成可能な回収水準を設定すること。残留物限界値は、実際の、達成可能であり、立証可能であり、かつ、最も有毒な残留物に基づいたものとする。限界値は、原薬又はその最も有毒な組成物に関する既知の薬理学的、毒性学的又は生理学的活性の最小量に基づいて設定すること。
- 12.75 装置の洗浄作業・消毒作業の検討は、原薬中の生菌数又はエンドトキシンを低減する必要のある工程、又は、そのような汚染が問題となる他の工程(例えば、無菌製剤の生産に用いる非無菌原薬)について、微生物汚染及びエンドトキシン汚染を対象として行うこと。
- 12.76 洗浄手順は、当該洗浄手順が通常の製造時に有効であることを保証するために、バリデーション後適切な間隔でモニタリングを行うこと。装置の清浄性は、分析試験及び可能な場所では目視検査でモニタリングを行う場合がある。目視検査により、検体採取及び分析では検出できない、小さな部分に集中する大量の汚染の検出が可能な場合がある。

12.8 分析法のバリデーション

- 12.80 採用する分析法が、薬局方又はその他認知された参考文献に収載されていない場合には、バリデーションを行うこと。バリデーションが実施されていない場合でも、使用する全ての試験方法の適合性を実際の使用条件で証明し、記録すること。
- 12.81 分析法は、分析法のバリデーションに関するICHガイドラインに含まれる特性を考慮して、バリデーションを行うこと。実施する分析のバリデーションの程度は分析の目的及び原薬工程の段階を反映するものとする。
- 12.82 分析法のバリデーションを開始する前に、分析装置の適切な適格性評価を検討すること。
- 12.83 バリデーションを行った分析法に係る全ての修正について、完全な記録を保管すること。当該記録には、修正の理由及び修正された方法が確立した方法と同様に正確で信頼できる結果をもたらすものであることを証明する適切なデータを含めること。

13 変更管理

- 13.10 中間体・原薬の製造及び管理に影響を与えるおそれのある全ての変更を評価するために、正式な変更管理体制を確立すること。
- 13.11 原料、規格、分析法、設備、支援システム、装置(コンピュータハードウェアを含む)、工程、表示・包装材料及びコンピュータソフトウェアに係る変更の確認、記録、適切な照査及び承認に関して文書による手順を設けること。
- 13.12 GMPに関連する変更に係る全ての提案は、適切な部署が起案し、照査し、承認し、さらに品質部門が照査し、承認すること。
- 13.13 提案された変更により起こり得る中間体・原薬の品質への影響を評価すること。バリデーションを既に行った工程に係る変更を正当化するために必要な試験、バリデーション及び文書化の程度を決定するために、レベル分けの手順は助けになる。変更の性質及び程度並びにこれらの変更が工程に与える影響により変更を分類する場合がある(例えば、小さな変更又は大きな変更)。なお、科学的判断に基づき、バリデーションを行った工程の変更を正当化するのに適切な追加の試験及びバリデーションの決定を行うこと。
- 13.14 承認を受けた変更を実施する場合、その変更によって影響を受けるすべての文書が確実に改定されるよう対策を講じること。
- 13.15 変更実施後、変更の下で製造又は試験を行った最初の複数ロットについて評価を行うこと。
- 13.16 設定したリテスト日又は使用期限について重要な工程変更により起こり得る影響を評価すること。必要な場合には、修正した工程により製造した中間体・原薬の検体を加速安定性試験や安定性モニタリングプログラムに供する。
- 13.17 設定した製造手順及び工程管理手順からの変更が原薬の品質に影響を与えるおそれがある場合には、現在製剤を製造している製造業者にその旨を通知すること。

14 中間体、原薬等の不合格及び再使用

14.1 不合格

- 14.10 設定規格に適合しない中間体・原薬は、その旨を識別し、区分保管すること。当