



事務連絡  
平成28年3月8日

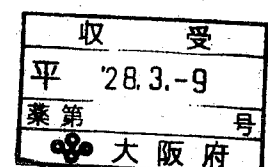
各都道府県衛生主管部（局） 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

原薬GMPのガイドラインに関するQ&Aについて

医薬品規制調和国際会議（以下「ICH」という。）における合意に基づく原薬GMPのガイドラインについては、平成13年11月2日付け医薬発第1200号医薬局長通知「原薬GMPのガイドラインについて」により示しているところです。

今般、上記ガイドラインに関するQ&AがICHにおいてとりまとめられたことから、別添のとおり日本語版を作成しましたので、業務の参考とするとともに、貴管下関係業者等に対して周知方御配慮願います。



(別添)

原薬GMPのガイドライン

(ICH Q7)

Q&A

## 参考資料

関連する各ガイドラインは、医薬品医療機器総合機構のウェブサイトに掲載。

ICH E2E	医薬品安全性監視の計画について	薬食審査発第 0916001 号 薬食安発第 0916001 号, 平成 17 年 9 月 16 日
ICH Q1A(R2)	安定性試験ガイドラインの改定について	医薬審発第 0603001 号, 平成 15 年 6 月 3 日
ICH Q5A	「ヒト又は動物細胞株を用いて製造される バイオテクノロジー応用医薬品のウイルス 安全性評価」について	医薬審第 329 号, 平成 12 年 2 月 22 日
ICH Q5B	組換え DNA 技術を応用したタンパク質生 産に用いる 細胞中の遺伝子発現構成体の分 析について	医薬審第 3 号, 平成 10 年 1 月 6 日
ICH Q5D	「生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品 /生物起源由来医薬品）製造用細胞基剤の由 来、調製及び特性解析」について	医薬審第 873 号, 平成 12 年 7 月 14 日
ICH Q6B	生物薬品（バイオテクノロジー応用医薬品/ 生物起源由来医薬品）の規格及び試験方法 の設定について	医薬審発第 571 号, 平成 13 年 5 月 1 日
ICH Q7	原薬 GMP のガイドラインについて	医薬発第 1200 号, 平成 13 年 11 月 2 日
ICH Q8(R2)	製剤開発に関するガイドラインの改定につ いて	薬食審査発 0628 第 1 号, 平成 22 年 6 月 28 日
ICH Q9	品質リスクマネジメントに関するガイドラ イン	薬食審査発第 0901004 号 薬食監麻発第 0901005 号, 平成 18 年 9 月 1 日
	ICH-Q9 品質リスクマネジメント ブリー フィング・バック	
ICH Q10	医薬品品質システムに関するガイドライン について	薬食審査発 0219 第 1 号 薬食監麻発 0219 第 1 号, 平成 22 年 2 月 19 日
ICH Q-IWG	ICH Q8、Q9、Q10 ガイドライン運用実務研 修会	平成 22 年 10 月
ICH Q11	原薬の開発と製造（化学薬品及びバイオテ クノロジー応用医薬品/生物起源由来医薬品）ガ イドラインについて	薬食審査発 0710 第 9 号, 平成 26 年 7 月 10 日

## 注釈

この文書は、ICH Q7 Q&As (2015年6月10日時点版)の原文に基づく日本語翻訳であり、当該原文の著作権はICHに帰属する。

参考資料に掲げる各ICH文書については、日本における該当する関連通知等を示している。また、日本における実運用上の理解を促すため、【訳注】を付した。原文に附属された、各Q&AとICH Q7各項との対応表は、省略した。

## 目次

緒言	1
1. 序文 - 適用範囲	1
2. 品質マネジメント	2
3. 従業員	3
4. 構造及び設備 - 封じ込め	4
5. 工程装置 - 清掃	5
6. 文書化及び記録	6
7. 原材料等の管理	7
8. 製造及び工程内管理	9
9. 原薬・中間体の包装及び識別表示	9
10. 保管及び出荷	10
11. 試験室管理	10
12. バリデーション	12
13. 変更管理	13
14. 中間体、原薬等の不合格及び再使用	14
15. 苦情及び回収	14
16. 受託製造業者（試験機関を含む）	15
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	16
18. 細胞培養・発酵により生産する原薬のガイドライン	17
19. 臨床試験に使用する原薬	18
20. 用語集	18

## 緒言

ICH Q7 のガイダンスが完成して以来、本ガイダンスを世界各国で実施するに伴って、いくつかの項での解釈上不確定なところを明確にしてほしいという要望が上がってきている。この質疑応答集 (Q&A) は、これら要望に応えることを意図としている。

ICH Q7 は、各項間の関連を十分に理解し、原薬 (API) のサプライチェーンの全段階 (流通段階を含む) において適切に GMP が実施されるよう、行われている生産活動の種別に関係なく完全に読み込まれること。

ICH は、医薬品査察協同スキーム (PIC/S) に引き受けていただいた作業に謝辞を表したい。PIC/S は、Q7 の実施以来行われているトレーニング講習会から収集された関連する Q&A を選定・照査することによって本文書の作成に貢献するとともに、その結果を Q7 IWG が適切に検討し、取りまとめられるようにして移管した。ICH の調査から追加設問が作成され、PIC/S には ICH 当事者として文書作成に貢献いただいた。

ICH Q7 は、ICH Q11 (原薬出発物質の定義を参照、ICH Q8(R2) Part II も参照のこと)、品質リスクマネジメント (ICH Q9) 及び医薬品品質システム (ICH Q10) において、開発・製造のために規定された原則とともに適用されるべきものであることに留意いただきたい。ICH Q7 で記載された GMP の原則は、いかなる手法で開発・製造されても適用すること。

ICH Q7 は、臨床試験に使用する原薬 (19 章) 及び細胞培養・発酵により生産する原薬 (18 章) の生産に適用されるべき GMP の原則も記載している。

## 1. 序文 – 適用範囲

### Q 1.1

ICH Q7 に従った GMP を、「原薬出発物質」と定義したところより前の段階、即ち、表 1 の灰色で示していない生産段階に適用することとなるか。

### A 1.1

ICH Q7 は、原薬出発物質の導入より前の段階には適用しないが、原薬出発物質の製造に合った適切なレベルで管理することが求められている [ICH Q7, 1.3]。

通常、「原薬出発物質」は申請者が申請書に定義し、審査を経て承認される。また、様々な起源に由来する「原薬出発物質」を定義し、妥当性を示すための新たなガイダンスが出されている [ICH Q11, 5]。マスターセルバンクについては、[ICH Q5B 及び ICH Q5D] を参照すること。

### Q 1.2

ICH Q7 は、例えば安定化剤のような物質を原薬に添加する生産段階にも、適用されるか。

### A 1.2

混合物が、当該地域又は国において承認書上、製剤に使用される原薬として位置付けられている場合には、それら混合物の生産に ICH Q7 を適用すること [ICH Q7, 1.2 及び 20 の「原薬」の用語集を参照]。

## 2. 品質マネジメント

### Q 2.1

「製造部門から独立した品質部門」とは、何を意味するか。

### A 2.1

「独立した」という語句の意図するところは、どのような利害対立も退け、組織内での品質関連の決定について公平な意志決定を保証することである。最終的な意志決定（例えば、ロットの出荷判定）に責任を有する品質部門の者は、製造活動に対する責任を有さないこと[ICH Q7, 2.13]。

### Q 2.2

ICH Q7 は、品質部門が原薬の出荷試験を実施することを求めているか。

### A 2.2

品質部門には、試験と試験結果の監督を含めて、原薬の出荷に対する責任があるものの、ICH Q7 ではどの部門が試験を実施するかを特に規定してはいない。ICH Q7 用語集[ICH Q7, 20]の「品質管理」は、組織形態ではなく、活動に言及している。

試験実施と出荷に関連した品質部門の責任の例は、[ICH Q7, 2.13 及び 2.22, 11.12]に述べられている。適切な試験室の管理は、どの部門が試験を実施するかに関係なく、[ICH Q7, 11.10 及び 16.10]に従うこと。

### Q 2.3

品質部門以外の他部門が、原料及び中間体の合格判定の責任を負うことは可能か。

### A 2.3

可能である。品質部門には、原料、中間体、包装及び表示資材の合否判定システムを確立する責任がある。この責任は、委任できない[ICH Q7, 2.22 -2.]。

品質部門によって確立された合否判定システムで、品質部門が監督し、その全体的運用に責任を持つ限りにおいて、「他の部門」に原料及び中間体の合格判定をさせることは許容し得る（中間体はその製造業者の管理体制の範囲外で使用される場合を除く[ICH Q7, 2.22 -1.]）。

### Q 2.4

ICH Q7 は、検体採取は品質部門が実施することを求めているか。

### A 2.4

求めている。ICH Q7 は、どの部門が検体採取を実施するかを特に規定していない[ICH Q7, 2.22]が、品質部門は、検体採取計画[ICH Q7, 11.12]や手順を照査し、承認する責任を有する。検体採取は、適切に教育訓練された従業員[ICH Q7, 3.10]により実施され、[ICH Q7,

6.52]に従って適切に記録すること。

**Q 2.5**

製品品質の照査は、どのくらいの頻度で実施することとなるか。

**A 2.5**

製品品質の照査は、一般的に毎年実施することが求められる。照査の期間は、十分な妥当性が示されれば、生産期間や期間生産（キャンペーン生産）の長さに基づき適切に調整してよい。照査期間に生産していない場合でも、品質照査は[ICH Q7, 2.50]に従って実施し、安定性、返品、苦情、回収の情報を含むこと。

例えば、製品の期間生産の長さによって、製品品質の照査は、12 箇月を超えたり、下回ったりすることはある[ICH Q7, 2.50 及び ICH Q10, 2.6]。

**Q 2.6**

製品品質の照査には、傾向分析を含めることとなるか。

**A 2.6**

傾向分析は、通常、製品品質の照査として工程の恒常性を確認する重要な要素であり[ICH Q7, 2.50 及び 2.51]、利用可能な手法は[ICH Q9, 付属書 I.9]に記載されている。

### **3. 従業員**

**Q 3.1**

[ICH Q7, 3.12]に記載された「教育訓練は定期的に評価すること」の意図は何か。

**A 3.1**

[ICH Q7, 3.12]の「教育訓練は定期的に評価すること」の記述は、従業員が担当の業務や職責に対して、それを熟知し、遂行する能力があるかどうかや、教育訓練の頻度を上げるか、追加するか、又は新規の教育訓練が必要とされるかどうか、繰り返し行われている教育訓練が最新のものに更新されているかどうかを、評価するシステムを述べている。

**Q 3.2**

ICH Q7 は、コンサルタントの活用を求めているか。また、企業が業務や職責をコンサルタントに委任することができるか。

**A 3.2**

ICH Q7 は、コンサルタントの活用を求めている。コンサルタントが委任された業務を遂行したり、助言したりすることはあっても、原薬の品質に対する最終的な責任を委任されることがあってはならない[ICH Q10 2.7、ICH Q7 2.2 及び 3.3]。



#### 4. 構造及び設備 – 封じ込め

##### Q 4.1

専用の製造区域は、どのような場合に求められるか。

##### A 4.1

ICH Q7 は、ペニシリン類やセファロスポリン類のように強い感作性を有する物質については、他の医薬品にこれらが微量混入することによる患者へのリスク（例えば、ペニシリンアレルギー患者によるアナフィラキシーショック）があることから、専用の製造区域を用いるよう求めている [ICH Q7, 4.40]。

感染性を有する若しくは高い薬理活性又は毒性のある物質については、適切な封じ込め手段を決定するためにリスクに基づく手法を用いることとし、それには検証された不活化工程や清掃手順又は専用の製造区域の使用が含まれ得る [ICH Q7, 4.41]。

ICH Q7 は高い薬理活性又は毒性を定義していないが、一般に、これらは研究開発を通じて収集された動物及びヒトの関連データを評価することにより決められる。こうした薬理活性又は毒性の評価においては、職業曝露限界 (OEL)、一日曝露許容量 (Permitted Daily Exposure (PDE), Acceptable Daily Exposure (ADE))、毒性学的閾値 (TTC)、無毒性量 (NOAEL) [ICH 各安全性ガイドライン, ICH E2E, 2.1.1] 及び交叉汚染の影響 [ICH Q9, 4.3] を考慮することが重要である。

##### Q 4.2

交叉汚染を防止するための適切な封じ込め方法を確立する際に、品質リスクマネジメントをどの程度用いることができるか。

##### A 4.2

品質リスクマネジメントの原則 [ICH Q9, 付属書 II.4] は、取り扱う又は生産する原料、中間体や原薬の薬理的/毒性学的/化学的/生物学的な特性を考慮しながら、封じ込めのための建物や施設、管理方法の設計に適用すること。

適切な封じ込め的手段や管理方法 [ICH Q7, 4.42] は以下を含むが、これらに限られるものでない。

- ・ 技術的管理 (例えば、専用製造区域、閉鎖系/専用の加熱・換気空調 (HVAC) システム、閉鎖系生産システム、使い捨て技術の活用、封じ込めや容易な清掃のための設備・装置の設計)
- ・ 手順上の (組織的な) 管理 (例えば、清掃、従業員の動線、環境モニタリング、教育訓練)

モニタリングシステムは、封じ込め管理の効果をチェックするために重要である。

## 5. 工程装置 – 清掃

### Q 5.1

専用装置では、清掃効果の確認に「目視による清浄確認」（即ち、特定の分析定量を求めないこと）は許容されるか。

### A 5.1

目視検査の検出能や清掃評価から得られた十分な補足データ（例えば、清掃効果を示す分析定量結果）に基づき、専用装置に対して「目視による清浄確認」が許容されることはある[ICH Q7, 12.76]。原薬の品質を低下させないように、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（例えば、時間やロット数を単位に）で清掃すること[ICH Q7, 5.23 及び 12.7]。

### Q 5.2

残留物の許容基準は、専用装置であっても定めることとなるか。

### A 5.2

定めること。装置が専用か否かによらず、残留物の許容基準を定めて、汚染物質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が求められる。清掃の間隔はロット数、製品切換え、時間などに基づいて定めることができる[ICH Q7, 5.22、5.23、5.24、5.25 及び 8.50]。

清掃の間隔と許容基準は、溶解性、力価、毒性等を考慮しながら、工程/反応/分解の理解に基づいて設定すること。許容基準が設定されても、必ずしも清掃のたびに検体を採取し、試験をすることを要しない。装置の清浄性の確認のための目視検査は、[ICH Q7, 5.21]に求められている。バリデーションデータにより洗浄効果が確認されれば、洗浄手順は適切な間隔でモニタリングを行うこと[ICH Q7, 12.76]。

### Q 5.3

装置洗浄の時間制限は、洗浄のバリデーションで検証が求められるか。

### A 5.3

求められる。装置の清掃は、ICH Q7 の 2 つの章で規定している。洗浄のバリデーション[ICH Q7, 12.7]では、洗浄について時間制限を特に規定していないが、[ICH Q7, 5.21]では、工程作業の完了から装置清掃までの間（ダーティホールドタイム）の最大時間は企業が設定することとしている。このダーティホールドタイムとして設定される最大時間は、装置が確実に清掃され得ることの根拠を示すことができる時間である。また、その時間は、最初の洗浄のバリデーションで検証された上で、適切な裏付けデータをもって延長することができる場合がある。

ICH Q7 は装置を清掃後、次に工程で使用するまでの時間制限（クリーンホールドタイム）について必要性を明記していないが、[ICH Q7, 5.21]では、手順書に、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

置の検査を含むこととしている。

**Q 5.4**

期間生産（キャンペーン生産）中の洗浄方法も、洗浄のバリデーションにより検証することが求められるか。

**A 5.4**

検証することが求められる。洗浄のバリデーションの章[ICH Q7, 12.7]は、期間生産には特に言及していないが、[ICH Q7, 5.23 及び 8.50]で、原薬の品質を低下させないように、汚染物質の生成及びキャリーオーバーを防止するため、装置は適切な間隔（例えば、時間やロット数を単位に）で清掃することが求められる旨を記載している。適切な洗浄間隔は、洗浄のバリデーションにより検証する。

**Q 5.5**

品目切換えでは、目視検査と分析試験の両方が、装置が清浄であることの確認に必要か。

**A 5.5**

適切な洗浄のバリデーションにより洗浄プロセスの効果が確認される。洗浄のバリデーションにおいては、目視検査と分析試験の両方を洗浄の有効性確認に用いること[ICH Q7, 12.72～75]。ひとたび洗浄プロセスがバリデーションを行われれば、品目切換え時の装置の清浄性の日常モニタリングには目視検査を含むこととなる[ICH Q7, 12.76]が、バリデーション済みの洗浄プロセスの恒常的な効果を確認するために分析試験を行う頻度は、原薬の製造業者がリスクに基づく手法により決める。洗浄プロセスにまだバリデーションを行っていない状況においては、目視検査と分析試験の両方が求められる。

## 6. 文書化及び記録

**Q 6.1**

[ICH Q7, 6.13]に「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」とあるが、「出荷が完全に終了」とは、何を意味するか。

**A 6.1**

リテスト日を設定している原薬について、[ICH Q7, 6.13]は、製造、試験及び出荷に関連した記録を、その原薬ロットの「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としている。この「出荷が完全に終了」とは、1つの原薬ロットが当該原薬の製造業者によってサプライチェーン上の次の者に全て出荷されることと理解されている。

また、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[ICH Q7, 17]が扱う原薬の場合における「出荷が完全に終了」とは、受入れたその全ての原薬ロットが出荷されることをいう。

ICH Q7の意図するところは、原薬が市場にあると考えられる期間は、何らかの問題や製

品苦情の調査のために、記録を保存することである。ICH Q7 が作成された当時許容されていた業界の慣行 (industry practice) では、製造業者が3年を越えてリテスト日を設定することは想定されていなかったが、ICH Q7 のこの章で「少なくとも3年以上」と記載することで、より長い記録の保存期間もカバーすることになる。それにより、その原薬が市場で入手できる全期間にわたり記録が保存されるという GMP の基本的な原則や地域の要求に沿う形となっている。

該当する原薬が使用された製剤が市場で入手できると考えられる期間、その原薬の記録を保存しようとするのは、好ましい業界の慣行 (good industry practice) である。

**Q 6.2**

ロット付番システムでは、連番にする必要があるか。

**A 6.2**

連番にする必要はない。[ICH Q7, 6.5]は、ロット製造記録に固有のロット番号又はID番号を用いることのみ述べている。

**Q 6.3**

誰の責任でロット製造指図・記録は発行されるべきか。

**A 6.3**

発行手順が文書化され、品質部門により承認されて[ICH Q7, 2.21]いけばよいのであって、[ICH Q7, 2.3]は、ロット製造指図・記録[ICH Q7, 6.5]の発行責任が誰にあるかを規定していない。

## 7. 原材料等の管理

**Q 7.1**

[ICH Q7, 7.20 及び 7.24]の「一群の容器」という語句は、同じ意味か。

**A 7.1**

「一群の容器」という語句は、個々の文脈において解釈すること。一群の容器とは、供給業者によって厳重に管理された容器の集合 (例えば、シュリンク包装されたパレット等) を表し、通常、出荷や収支管理を容易にするためのものである。

[ICH Q7, 7.20]では、区分保管の下、施設に受入れる前の検収時目視検査について述べている。

[ICH Q7, 7.24]では、「一群の容器 (ロット)」に付加的に「ロット」という語が含まれており、本項では新たに入荷した原材料等のロットのトレーサビリティを確立することの必要性について述べている。

**Q 7.2**

原材料等の供給業者の評価に関して、何が求められるか。

A 7.2

原材料等の供給業者（貿易業者を含む）の評価に求められることについて述べるために、様々な言い回しが使われている [ICH Q7, 7.11、7.12 及び 7.31]。

[ICH Q7, 7.12]では、全ての原材料等は、規格に照らして、品質部門により承認された供給業者から、購入することとしている [ICH Q7, 7.31]。いかなる供給業者でも、承認に先立ち、リスクに基づく手法による評価がなされること [ICH Q9, 付属書 II.5 及び ICH Q7, 7.31]。「重要」と分類された原材料等の供給業者に対しては、より広範囲な評価が必要である [ICH Q7, 7.11]。

Q 7.3

供給業者の適格性確認のための原料ロットの「全項目試験」 [ICH Q7, 7.31]とは、何を意味するか。

A 7.3

「全項目試験」には、当該原料の使用者によって、規制当局に提出した申請書に規定された全ての試験を含むこと。申請を要しない場合には、当該原料の使用者が作成した他の正式な規格書にある試験を含むこと [ICH Q7, 7.31]。原料の供給業者が発行する分析証明書 (CoA) は、必ずしも使用者の規格項目と合致することを要しない。

Q 7.4

供給業者の評価には、実地監査が要求されるか。

A 7.4

実地監査は要求されていない。しかし、実地監査は供給業者を評価する有用な手段である。提供される原材料等又はサービスに対するリスクアセスメントは、監査戦略を策定したり、供給業者の継続的な評価を管理するのに利用できる [ICH Q7, 7.11 及び 7.31]。

Q 7.5

確認試験には、どのような試験が検討されるか。

A 7.5

新たに入荷した製造原材料等の確認試験及び関連する試験法は、薬局方の各条の関連する章、規制当局に提出した申請書又は社内規格（試験法/分析手順を含む）に規定されているものを使用すること [ICH Q7, 7.30]。可能な限り、確認試験の設定に際して識別性のある試験を検討すること。ラベル又は記録等の資料の目視点検は、[ICH Q7, 7.32]に記載された場合を除き、十分とはいえない。

Q 7.6

原料の使用期限やリテスト日の延長は可能か。その場合、どの程度、期間を延長できる

かを定めるために、許容される方法は何か。

#### A 7.6

原薬の製造業者が使用する原料の生産と表示は、ICH Q7 の適用外である。従って、ICH Q7 に定義されているリテスト日や使用期限は、原料には厳密には適用されず、原料の供給業者ごとに異なる方法で運用されていることがある。使用期限は、[ICH Q7, 20]の用語集に定義されているように、専ら原薬に適用される。

原薬の製造業者は、適切に科学的かつリスクに基づいた妥当性（例えば、物質特性の理解、試験及び安定性）に基づいて再評価[ICH Q7, 7.5]した上で、「使用期限」又は「リテスト日」を過ぎた原料を使用することができる。同様に、原料の再評価までの期間を延長することも可能である。使用時において原料がその用途に適していることを保証することは、原薬の製造業者の責務である。

### 8. 製造及び工程内管理

#### Q 8.1

期間生産では、最初のロットとその後のロットとで、収量の範囲が異なってもよいか。

#### A 8.1

異なってもよい。異なった収量の範囲[ICH Q7, 8.14]については、当該収量の範囲の説明を付して製造手順書/マスターロット記録に記載し、妥当性を示すことができる[ICH Q7, 6.41]。例えば、同じ物質のロット製造のシリーズ（期間生産）での最初のロットでは装置内に物質が残留するため低収量となり、その後のロットでは収量の増加となることがある。

#### Q 8.2

「混合する前に（ロットごとに）規格に適合していること」[ICH Q7, 8.41]とは、何を意味するか。

#### A 8.2

原則として、規格不適合（OOS）となったロットを混合しないこと[ICH Q7, 8.41]。混合は[ICH Q7, 8.40]に定義されている。中間体や原薬の個々のロットは、混合前に、申請された規格に適合していることが示されること。中間体や原薬に申請を要しない地域又は状況においては、出荷規格に適合していることが示されること。

【訳注】「原則として、規格不適合（OOS）となったロットを混合しないこと」に関して、日本における指導では、相当の妥当性が示されない限り、規格不適合となったロットの混合を認めていないので留意すること。

### 9. 原薬・中間体の包装及び識別表示

Q&A なし

## 10. 保管及び出荷

### Q 10.1

「…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」とは、何を意味するか。また、このことを受託製造業者に適用できるか。

### A 10.1

[ICH Q7, 10.20]は、「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」と記載している。

[ICH Q7, 10.20]の「なお、品質部門により」以降の文は、流通と見なされない輸送の場合を示しており、区分保管された原薬・中間体の他部門への物理的な動き（移動であって出荷ではない）について述べている。そうした他部門は、同じ敷地内、（同じ企業内の）異なる敷地にあるもの、又は委託製造業者（以下の最終段落を参照）であることもあり得る。

区分保管中に移動させる目的は、輸送と試験を併行して行えるようにすることにある。全ての試験や品質照査が完了し、当該原薬・中間体が [ICH Q7, 2.22] に規定されている品質部門による出荷判定を受けるまで、区分保管中に移動させた原薬・中間体が次の工程に使用されないこと。

区分保管中の移動に関するこの規定が ICH Q7 に盛り込まれているのは、原薬又は中間体を、企業がある部門から他部門に発送していて、当該発送を速やかに進める必要性と、出荷業務が完全に終了する前に当該原薬・中間体の使用を防止する管理システムの両方を有している状況のためである。区分保管中の移動が必要となり得る状況の例として、通常と異なるサプライチェーンの要求（例えば、短い有効期間）、要求された試験（例えば、ある種の微生物学的試験など）のために長い時間がかかる原薬・中間体が挙げられる。

[ICH Q10 2.7]に記載された適切な監督（[ICH Q7, 16.12]に記載された文書による取決めを含む）及び適切な継続的管理の下で、受託製造業者を「自社の管理下にある部門」とみなせる場合もある。出荷判定前の中間体又は原薬を移動させる必要性を明確に正当化し、文書化するとともに、出荷判定が完了する以前の使用を防止するために適切な管理が維持されていることを保証することは、両者の共同責任である。

## 11. 試験室管理

### Q 11.1

生薬又は動物組織由来物 [ICH Q7, 11.2] から抽出された原薬の不純物に関して、何が求められるか。

### A 11.1

生薬又は動物組織の調製物からの抽出物そのものが原薬の場合は、その抽出物の全ての

構成要素（付随的な構成要素）が原薬の一部と考えられる。そのため、製造工程に関連した不純物プロファイル（工程に使用した溶媒等は除く）は、一般に要求されない。しかしながら、生薬又は動物由来の全ての原薬に関して、それらの起源に起因する可能性のある汚染物質（例えば、殺虫剤、マイコトキシン、ウイルス、除草剤、元素不純物及び起源とする動植物種の誤り）に対する試験及び限度値を、リスク評価に基づき設定すること。

生薬又は動物を起源として、化学的に特定された原薬を得るため更なる工程を経るような場合には、当該原薬以外の成分は全て不純物と考えられる。そのような状況では、原薬の製造業者は、不純物限度値を含む原薬出荷規格と同様に、不純物プロファイルの設定を求められる。

いずれにしても、原薬の安全性、高品質であること、適切な規制要求事項、適用可能な局方規格や地域の要求に適合していることを保証するため、原薬のロット出荷規格を設定することは、原薬の製造業者の責務である [ICH Q7, 11.21, ICH Q9 及び ICH Q11]。

#### Q 11.2

原薬の試験方法を変更した場合は、既に進行中の安定性試験に対してどのように適用することとなるか。

#### A 11.2

当該企業がどの試験法を適用するかを決定し、その決定が正当であることを証明すること。安定性試験に使用する全ての試験法 [ICH Q1A] は、バリデーションが行われたものであり、適用前に安定性を評価できるものであること [ICH Q7, 11.51]。

安定性試験の方法に係るいかなる変更も文書化すること。現在進行している安定性試験に対して変更が適用できるかどうかを評価すること。承認事項一部変更に関する地域の要求に従って、申請が必要な場合がある [ICH Q7, 13.11]。

#### Q 11.3

原薬の製造業者が原薬のリテスト日を延長することが許容されるのは、どのような場合か [ICH Q7, 11.6]。

#### A 11.3

リテスト日の目的は、原薬が使用に適していることを保証することである。原薬の製造業者は、十分な科学的根拠及び当該原薬の長期安定性試験の結果、ラベル等に表示されている条件に従って保管された特定のロットの試験に基づいて、そのロットのリテスト日を延長することができる。地域によっては、リテスト日の延長に規制当局の承認が必要な場合がある。

原薬の製造業者は、将来の原薬ロットについてリテスト日を変更（延長等）しようとするのであれば、当該変更を裏付けるに十分な安定性試験を行い、地域の規制に従って、新たなリテスト日を申請すること。



**Q 11.4**

製造業者から当該ロットの出荷が完了した後、参考品・保存品を3年間保管することと [ICH Q7, 11.71] に記載があるが、「出荷が完了」とは何を意味するか。

**A 11.4**

「出荷が完了」とは、1つの原薬ロットが原薬の製造業者によってサプライチェーン上の次の者に全て出荷されることをいう。これは、原薬の物理的加工処理又は再包装を行う全ての業者に適用されることに留意すること [ICH Q7, 20 の用語集「生産」の定義を参照]。

ICH Q7 の意図するところは、発生する全ての問題や製品苦情の調査のため、その原薬が市場にある期間、検体を保管することである。ICH Q7 が作成された当時許容されていた業界の慣行 (industry practice) では、製造業者が3年を越えてリテスト日を設定することは想定されていなかった。原薬が市場で入手できる全期間にわたり参考品が保管されていることが GMP の原則である。例えば、企業がリテスト日を5年に設定した原薬について生産後すぐに出荷が完了する場合に、5年のリテスト日が来る前に参考品を廃棄しても良いということを意図するものではない。

**Q 11.5**

参考品・保存品の包装システムの使用では、なぜ ICH Q7 は「販売用の包装システムより保護的なシステム」を認めるのか [ICH Q7, 11.72]。

**A 11.5**

安定性モニタリング用の検体と異なり、参考品・保存品の目的は、市場にあるロットの品質を代表することではなく、オリジナルの原薬ロットの品質を将来評価できるようにすることである (例えば、偽造品の疑いがある場合の評価等)。それゆえ、参考品・保存品は、原薬の本来の状態をより良く保護する包装形態 (及び条件) で保管して差し支えない。

## **12. バリデーション**

**Q 12.1**

ICH Q7 では、原薬のプロセスバリデーションにライフサイクルアプローチは許容されるか。

**A 12.1**

許容される。ICH Q7 は、ライフサイクルアプローチを排除していない [ICH Q7, 12.10、ICH Q10 及び ICH Q11]。

**Q 12.2**

逸脱処理の結果のみに基づいて、工程パラメータの範囲を拡げることができるか。

**A 12.2**

逸脱処理の結果のみでは不可である。しかし、工程に関わる逸脱の原因を調査して得ら

れる情報は、工程パラメータの範囲を拡げる補助となる。通常、範囲を拡げた工程パラメータで、必要な品質の原薬が恒常的に製造できることを適切に証明するために、追加の検討や評価が必要となる[ICH Q7, 2.16、12.11 及び 13.13]。

**Q 12.3**

原薬出発物質の供給元を変更するために、検証項目を追加したプロセスバリデーションが必要か。

**A 12.3**

原薬出発物質に係るいかなる変更も、原薬製造工程とその結果得られる原薬の品質への影響を評価すること[ICH Q7, 7.14]。原薬出発物質での変更が著しいと考えられるならば、原薬工程の検証項目を追加したバリデーションにより保証されるかもしれない。ほとんどの場合、出発物質の供給元が異なれば、正当な理由がない限りバリデーションが求められると考えられる[ICH Q7, 12.1 及び 13.13]。

**Q 12.4**

回顧的バリデーションは、依然として許容されるか。

**A 12.4**

ICH Q7 発行以降に導入された工程に対しては、通常、予測的バリデーションが求められる。回顧的バリデーションの概念は、ICH Q7 の実施前から存在し、十分確立されている製品に対する例外として許容されている[ICH Q7, 12.44]。

以前は重要と考えられておらず、規制当局との協議により重要と再定義された場合には、コンカレント又は予測的バリデーションを行う旨と併せてデータの回顧的分析を記載した計画書が選択肢となるかもしれない。

バリデーションの種類によらず、工程の継続的な頑健性を品質システムによって確認すること（例えば、製品品質の照査）。

### **13. 変更管理**

**Q 13.1**

原薬の生産に関連した変更について、製剤の製造業者に通知するのは誰の責任か。

**A 13.1**

サプライチェーン上の各関係者は、品質又は規制上の変更に関連する情報を、サプライチェーン上の次の顧客に伝達する責任がある。当該情報が、サプライチェーンに沿って、製剤の製造業者へタイムリーに伝達されることを意図している[ICH Q7, 13.17 及び 17.60]。

#### 14. 中間体、原薬等の不合格及び再使用

##### Q 14.1

不合格となった中間体、原薬等は、物理的かつ厳重に区分された状態で保管することとなるか。

##### A 14.1

ICH Q7 は、物理的かつ厳重な区分の必要性については言及していない。[ICH Q7, 4.14 及び 10.11]には、不合格となった中間体、原薬等の保管のために代替の管理システムを用いることに係る規定が含まれている。どのような管理システムであっても、不合格となった中間体、原薬等の目的外又は未許可の使用を防止することが目的である[ICH Q7, 7.44、10.11 及び 14.1]。

##### Q 14.2

ICH Q7 の使用期限の定義から、期限切れになった原薬の再処理や再加工は不可ということか。

##### A 14.2

定義からは、原薬は使用期限後に使用しないこと。ICH Q7 に記載された定義の本来の意図は、期限切れの原薬を製剤の製造に使用しないということである。

原薬の製造業者が、再加工[ICH Q7, 14.2] 又は再処理[ICH Q7, 14.3]された原薬について、関連する全ての GMP 履歴文書や追加の安定性データがあれば、期限切れの原薬の再処理又は再加工が許容される場合がある。GMP としての考慮に加え、ICH Q7 の範囲を超えて登録/申請の検討があるかもしれない。

##### Q 14.3

母液からの中間体、原薬等の回収操作に、バリデーションが求められるか。

##### A 14.3

場合による。母液からの中間体、原薬等の回収操作は、ひとつの工程であり、他の全ての工程のようにバリデーションの必要性を考慮すること[ICH Q7, 14.40]。原薬がその規格に適合していることを保証するために事前に設定した評価基準内で制御される必要があるいかなる工程での母液からの中間体、原薬等の回収操作も、定義上、重要工程であり、バリデーションを行うこと。例えば、母液からの原薬の回収操作は重要工程と考えられ、バリデーションを行うこと[ICH Q7, 12.11、12.12、14.41、14.43 及び 20-用語集を参照：「重要な」、「原材料等」、「母液」及び「バリデーション」の定義]。

#### 15. 苦情及び回収

##### Q 15.1

同じ会社組織に属する別会社によって見出された出荷後の原薬の品質欠陥を、当該原薬

の製造業者の苦情処理手順外で取り扱うことが可能か。

A 15.1

可能である。製剤化使用のために原薬を出荷後に見出されたいかなる品質欠陥も、原薬の製造業者の苦情処理システム又はそれと同等のシステム（例えば、不適合、逸脱の手順など）[ICH Q7, 15.10～15.12]に従って調査し、対処すること。同等のシステムで取り扱う場合は、その欠陥が原薬の製造所から出荷された後に発見されたことが明確にわかるようにしておくこと。

Q 15.2

原薬の製造所の要請で、同じ会社組織内の他の製造所から、品質に関わる返品をした場合、「回収」として記録しなければならないか。

A 15.2

その企業の直接の管理下、販売又は使用のために当該ロットの残りがなければ、回収として記録する必要はない。原薬の製造所に起因した返品として扱ったことが、トレンド報告や製品品質の照査において明確になるよう、当該原薬の製造所の品質システム下で明示されなければならない[ICH Q7, 2.50、15.13 及び 15.14]。

## 16. 受託製造業者（試験機関を含む）

Q 16.1

ICH Q7 は、受託製造業者の独立した品質部門が、[ICH Q7, 2.22]に記載された主要な責任を果たすことを排除しているか。

A 16.1

排除していない。2.2 章の本来の意図は、独立した品質部門の主要な責任（例えば、ロット記録の照査、不適合及び調査結果の照査、検体採取、試験、中間体又は原薬の出荷又は棄却等）を、社内の他部門と区別することであった。

受託製造業者は、実行した全ての活動について、[ICH Q7,2.2]に記載された責任を果たせる独立した品質部門を有することが求められている。

外部委託の製造契約の潜在的な複雑さ故に、GMP の責任分担は、両当事者の間で契約書に詳細に明記すること [ICH Q7, 16.12]。ただし、原薬の品質に係る全体的な責任を委任してはならない。

Q 16.2

外部委託されたどの活動が ICH Q7 の適用範囲か。

A 16.2

ICH Q7 では、受託製造とは外部委託のことである。[ICH Q10, 2.7 及び用語集]に記載され、説明されているように、「外部委託」は[ICH Q7, 16]の「受託製造業者」の説明と一致

する。

ICH Q7 は、「生産」を「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」に係る全ての作業と定義している。

「関連する管理」は、製造をサポートするのに必要なあらゆる活動又はサービスを含む（例えば、保守、校正等）。ICH Q7 は、本来の製造業者又は本来の製造業者に代わってそれを実行する会社によって実行されるいかなる活動に対しても適用される。

Q 16.3

「下請契約が認められている場合」[ICH Q7, 16.14]とは、何を意味するか。

A 16.3

[ICH Q7, 16.14]で使われている下請契約とは、受託者が特定の活動を他者（第三者）に再委託することをいう。[ICH Q7, 16.12]に記載されているように、文書化され、承認された委託において、そうした下請契約が特に認められている場合に限ること。下請契約が認められている場合であっても、[ICH Q7, 16.14]に述べられるように、それが実行される前にオリジナルの委託者が、特定された下請契約を承認すること。

## 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

Q 17.1

ICH Q7 では、「代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者又は再表示業者」とは、何を意味するか。

A 17.1

異なる地域でそれらが何を指すかによらず、サプライチェーンの完全性、トレーサビリティ及び透明性を維持するために、ICH Q7 は、製剤の製造業者に至るオリジナルの原薬・中間体の製造業者以降のサプライチェーン上の全ての関係業者に適用する[ICH Q7, 17.1]。

Q 17.2

原薬の流通業者が、受託製造業者を雇って製造工程を行うことができるか。

A 17.2

できない。原薬の流通業者[ICH Q7, 17.1]が製造工程（例えば、乾燥、微粉碎、粉碎、篩過）を委託するならば、その流通業者は製造業者となり、ICH Q7 全般の対象となる。

これには、[ICH Q7, 16.12]に記載されているように適切に文書化した取り決めにおいて、個々の関係業者の責任分担を規定していることを含むが、それに限定されない。加えて、これら委託した製造工程は、地域の要件に従って、登録文書、申請書又はそれらと同等のものに記載されていなければならない。

【訳注】この設問は原薬の流通業者に限ったことではなく、例えば、原薬の保管、原薬の小分け等の特定の作業のみを行う製造業者にも適応され得る。

**Q 17.3**

オリジナルのラベル（オリジナルの製造業者の情報を含むもの）を取り替えることは許容されるか。

**A 17.3**

いかなる再表示作業も、定義[ICH Q7, 20]から生産と判断されるものであり、適切な GMP 管理の下で行われること [ICH Q7, 17.40]。適正な理由を付して、再包装業者及び再表示業者を含む製造業者は、オリジナルのラベルを取り替えることができる場合がある。新しいラベルは [ICH Q7, 9.42 及び 9.43] に従った情報を含むこと。なお、流通業者は、追加ラベルを加えるのみで、オリジナルのラベルを取り除かないこと。

サプライチェーンのトレーサビリティは維持される必要があり [ICH Q7, 17.2]、オリジナルの製造業者に関する情報は顧客に提供されなければならない [ICH Q7, 17.61]。

**Q 17.4**

試験成績書（CoA）を発行する上での原薬のオリジナルの製造業者は、どこと考えられるか。

**A 17.4**

サプライチェーン全体にわたってトレーサビリティを裏付けるため、試験成績書にはオリジナルの製造業者を記載すること [ICH Q7, 11.4 及び 17.6]。

オリジナルの製造業者とは、最終精製した原薬・中間体が製造された施設と考えられる。最終精製以降の原薬への物理的な処理（例えば、乾燥、微粉碎、粉碎、篩過）については、それら作業を実施する製造業者をオリジナルの製造業者とするものでないと考えられる。オリジナルの製造業者のものを含む全ての真正の試験成績書が入手できること [ICH Q7, 17.20]。

**18. 細胞培養・発酵により生産する原薬のガイドライン**

**Q 18.1**

ICH Q7 は、生物学的製品/バイオテクノロジー製品に関して、ウイルス除去・ウイルス不活性化段階のバリデーションを求めているか。

**A 18.1**

求めている。 [ICH Q7, 18.51]によると、ウイルス不活性化・除去段階は、工程（例えば、ヒトおよび動物由来の細胞株 [ICH Q5A, 1]）において重要な処理段階であるとされている。バリデーションを行うパラメータは、 [ICH Q5A, Q5D 及び Q6B] に従って確立されること。

汚染の可能性を考慮して [ICH Q5A, 2.B]、ウイルス不活性化の検討は、臨床用又は商業用の生産設備ではなく、別の、一般に比較的小規模の実験設備 [ICH Q11, 7.2]で行うこと。

**Q 18.2**

[ICH Q7, 18.14 及び 18.2]は、クラシカル発酵とバイオテクノロジーに適用するのか。

**A 18.2**

「クラシカル発酵」に関して、[ICH Q7, 18.14]からの本文「本ガイドラインは、細胞バンクのバイアルを製造に使用するために取り出した時点からの細胞培養・発酵を対象とする」は、「バイオテクノロジー（発酵・細胞培養）」ではなく、「クラシカル発酵」に言及している。[ICH Q7, 1.3]の表 1 に例示するように、細胞のクラシカル発酵工程への導入より前の段階には ICH Q7 ガイドライン全般を適用されないが、細胞バンクに合った適切なレベルの GMP 管理を設定すること。

「バイオテクノロジー（発酵・細胞培養）」に関して、「細胞バンクの保守及び記録の保管」に係る[ICH Q7, 18.2]が専らバイオテクノロジー（発酵・細胞培養）に適用されるが、それは ICH Q7 がワーキングセルバンクの維持管理を開始点とするからである[ICH Q7, 1.3 表 1]。バイオテクノロジー製品に関して、ワーキングセルバンクの維持管理より前の段階には ICH Q7 ガイドライン全般を適用されないが、細胞バンクに合った適切なレベルの GMP 管理を設定すること。また、[ICH Q5B 及び ICH Q5D]も参照のこと。

## 19. 臨床試験に使用する原薬

**Q 19.1**

前臨床試験の被検物質と臨床試験用の原薬を生産するため同じ装置を使用することが認められるか。

**A 19.1**

効果的な清掃方法、安全な残留物限界値及び適切な封じ込め手段の確立を含め、ICH Q7 に従って GMP 条件の下で作業が実施されていれば、認められる[ICH Q7, 19.3]。

## 20. 用語集

**Q 20.1**

「逸脱」と「不適合」の用語は、同義か。

**A 20.1**

同義ではないが、それらは関連している。ICH Q7 で使われている「逸脱」の用語は、「承認された指示又は設定された基準からの乖離」をいい、当該原材料等の品質への影響がある場合もあるし、ない場合もある。「不適合」は、規格又は適切に設定された基準に適合せず、当該原材料等の品質に影響を与える結果となる状態をいう[ICH Q7, 2.50、14.30 及び 20]。