

原薬製造業者における原料等の誤使用防止のための確認事項

1. 出納管理における確認事項

1	原料等（原料、中間体、および中間製品 ¹ など）の出庫時に、取り違い防止のための手順を製造管理基準書等に規定しているか。
2	原料等のバーコード管理、もしくはそれと同等以上の管理により、原料等を出庫しているか。
3	ロットごと（ロットを構成しない原料にあつては製造番号ごと）に、入庫年月日、保管中に取りられた措置、出庫年月日、出庫数量等を記録しているか。
4	原料等を小分けする際、容器に必要事項（※）表示しているか。 ※原料等の名称・コード、小分け番号又は管理番号、容器中の原材料等の質量、使用期限またはリテスト日
5	これらの手順について教育訓練を実施しているか。

2. 秤量作業における確認事項

1	原料等を使用する前に、使用する原料等が製造指図書に記載されたものであることを確認しているか。
2	重要な秤量、計量、または小分け作業は作業員以外の者の立会のもとでの実施又はそれと同等以上の管理を行い、その管理方法を製造管理基準書等に規定しているか。
3	使用する原料等のロット番号（ロットを構成しない原料にあつては製造番号）を製造記録に記載しているか。
4	小分け・包装・表示作業において、包装・表示設備を使用直前に点検し、次の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しているか。
5	これらの手順について教育訓練を実施しているか。

¹ GMP 事例集 2013 年 [問] GMP2-11（中間製品の定義）

中間製品：乾燥後の未粉碎品および粉碎篩過品（小分け、包装することにより、当該製造所の最終製品となるもの）

3. 品質管理における確認事項

1	規格外試験結果（OOS）に対する調査の手順を定め、その手順に従って全てのOOSを対象に調査し、記録しているか。
2	OOT（Out of Trend）の基準（不純物プロファイルの設定、実績 $\pm 3\sigma$ など）を設定し、OOSと同じ手順に従ってOOTを調査し、記録しているか。
3	これらの手順について教育訓練を実施しているか。

4. 出荷判定における確認事項

1	製造記録の照査の際、製造工程において使用された原料の確認を行うなど、他の原料の混入がないことを確認しているか。
2	出荷時判定時に以下を確認しているか。 ・ OOS、OOTの有無とその処置内容を確認し、それらが完了していること ・ 収率を含む逸脱の有無とその処置内容を確認し、それらが完了していること
3	上記の手順について教育訓練を実施しているか。

【参考資料】

医薬品の製造業者における GMP 省令違反等を踏まえた無通告立入検査の徹底強化等について（薬生監麻発 0209 第 1 号）

3 製造管理体制の整備について

医薬品の品質、有効性及び安全性を確保するため、医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成 16 年厚生労働省令第 179 号。以下「GMP 省令」という。）において、原料の取違いや品質が確認されていない原料の誤った使用など、製品品質に影響を及ぼす事態を未然に防ぐ観点から、原料の適切な保管管理、出納管理等の製造管理に係る基準が規定されている。当該事案における医薬品原薬の混入については、製造所における原料の保管管理及び出納管理が適切に実施されておらず、原薬の取違いが発生し、更に品質試験において取違いを検知できない体制であった等の不備が見られている。上記を踏まえ、原料の保管管理等の徹底を含め、GMP 省令における原料の取り扱いについては、次のとおりとすること。

- (1) GMP 省令第 8 条第 2 項に規定する原料の保管、製造工程の管理その他必要な事項について、重要な秤量、計量又は小分け作業は、作業員以外の者の立会のもとでの実施又はそれと同等以上の管理を行うこととし、その管理方法を製造管理基準書等に規定すること。また、当該業務を行う職員は原料の使用前に、製造指図書に記載されたものであることを確認すること。
- (2) GMP 省令第 10 条第 1 号から第 3 号に規定する製造指図書の作成、製造指図書に基づく製品の製造及び製造に関する記録について、主要な工程に係る記録には、使用された原料、中間体等のロット番号等（ロットを構成しない原料にあっては製造番号）からなる固有識別情報を記載すること。
- (3) GMP 省令第 10 条第 5 号に規定する適正な原料の保管について、原料の出庫時に誤った原料が引き出されないう、バーコード管理システムの導入又はそれと同等以上の管理を構築すること。また、取り違い防止のための手順については、製造管理基準書等に規定し、従事する職員に対して教育訓練を実施すること。なお、入庫後に小分けや粉碎等の加工を行った原料についても同様の対策を講じること。
- (4) GMP 省令第 10 条第 5 号に規定する適正な原料の出納について、ロットごと（ロットを構成しない原料にあっては製造番号ごと）に、入庫年月日、保管中に取られた措置、出庫年月日、出庫数量等を記録すること。
- (5) GMP 省令第 12 条第 1 項に規定する製造管理の結果の適切な評価について、出荷の可否を決定する際に製造工程において使用された原料の確認を行うなど、他の原料の混入がないことを確認した上で評価すること。

原薬 GMP のガイドラインについて（医薬発 1 2 0 0 号）

2. 2 2 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、且つ、以下の事項を含むこと
（中略）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。
6. 7 2 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。
8. 1 1 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. 1 2 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。
9. 4 4 包装・表示設備を使用直前に点検し、次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。
- 1 1. 1 5 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。
- 1 1. 2 1 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、ICHQ 6 B ガイドラインに記載されている。
- 1 1. 2 2 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。

以上