

# **WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines**

植物薬の製造管理及び品質管理 [GMP] に  
関するWHOガイドライン

2014 年 2 月



**日本OTC医薬品協会**  
生薬製品委員会 海外調査部会

Published by the World Health Organization in 2007

under the title *WHO Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines*

© World Health Organization 2007

The World Health Organization has granted translation and publication rights for an edition in Japanese to Japan Self-Medication Industry, which is solely responsible for the quality and faithfulness of the Japanese translation. In the event of any inconsistency between the English and the Japanese editions, the original English version shall be the binding and authentic edition.

植物薬の製造管理及び品質管理 [GMP] に関する WHO ガイドライン

© Japan Self-Medication Industry 2014

原文 “*WHO Guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines*” は世界保健機関（WHO）が 2007 年に発行したものである。

© 世界保健機構 2007

本書の日本語版の翻訳及び日本での出版権については、WHO が日本 OTC 医薬品協会に与えたものであり、翻訳の質及び正確性は日本 OTC 医薬品協会が全ての責任を負うものである。なお、英語と訳版の記述とに矛盾が生じた場合には、正確に理解するためにオリジナルの英語版に戻り、確認ください。

『植物薬の製造管理及び品質管理 [GMP] に関する WHO ガイドライン』

© 日本 OTC 医薬品協会 2014

# **WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines**

植物薬の製造管理及び品質管理 [GMP] に  
関するWHOガイドライン

2014 年 2 月



**日本OTC医薬品協会**  
生薬製品委員会 海外調査部会



## まえがき

OTC 医薬品は、日常生活で起きる体の不調やケガなどの軽微な症状を自ら判断し改善すること（セルフメディケーション）に重要な役割を担っていることは周知のことです。この OTC 医薬品には生薬が配合されているものも多く、そのような生薬配合製品を振興していくため、本部会では WHO から発行される植物薬に関わるガイドラインの翻訳を行ってまいりました。これまでに「伝統医療の研究と評価の方法に関する総合ガイドライン“General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine”」を平成15年に、「植物薬<sup>注1)</sup>の汚染物質及び残留物に関する WHO 品質評価ガイドライン“WHO Guidelines for Assessing Quality of Herbal Medicines with Reference to Contaminants and Residues”」を平成 19 年に翻訳し、本協会の会員企業に配布してきました。

これまで漢方・生薬製剤等の品質確保のために「漢方製剤・生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準について（日本漢方生薬製剤協会自主基準）」が利用されてきました。近年、医薬品のグローバル化がさらに進み、日本でも PIC/S（医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム）加盟申請に向けた作業が進められてきました。その中で、PIC/S ガイドの Annex 7 と日本漢方生薬製剤協会自主基準の対比検討により、平成 24 年 2 月に「生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準（日本製薬団体連合会自主基準）」（所謂、漢方 GMP）が発出され、同年、PIC/S 加盟申請が行われました。

この様な動きの中、当部会では生薬製剤に関わる GMP の概念をより深く理解するため、“WHO guidelines on good manufacturing practices (GMP) for herbal medicines”の翻訳作業を行い、配布することと致しました。

なお、翻訳にあたりましては、出来るだけ正確で、分かりやすい訳文をめざしてまいりましたが、お気づきの点などがございましたら当部会にご意見をお寄せ頂ければ幸いです。最後になりますが、本ガイドラインの精神を理解し、本翻訳版をご活用頂くことを心から念じる次第です。

2014 年（平成 26 年）2 月  
生薬製品委員会・海外調査部会

注 1) 本翻訳版では Herbal Medicines を植物薬と訳す。「伝統医療の研究と評価の方法に関する総合ガイドライン」の解説では生薬製剤としたが、Herbal Medicines を含め生薬関連の用語に関しては、合田によってまとめられた「漢方製剤・生薬製剤・生薬用語の英語表記」（生薬学雑誌（62 巻、80～90、2008 及び 63 巻、11～21、2009）を参照した。その内容は日本漢方生薬製剤協会の HP（<http://www.nikkankyo.org/kampo/yougo.html>）に掲載されており、参照されたい。

注 2) ガイドライン原文にある付属書（Annex）は翻訳せず、原文のみを掲載する。

## 目 次

謝辞.....	1
参考資料:Acknowledgements (原文・・・v)	
はしがき.....	3
参考資料:Preface (原文・・・vii～viii)	
第 I 章.....	7
参考資料:Section I WHO good manufacturing practices(GMP): updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicines (原文・・・1～20)	
第 II 章.....	47
参考資料:Section II WHO good manufacturing practices(GMP): main principles for pharmaceutical products (原文・・・21～65)	

## 謝辞

世界保健機構（World Health Organization : WHO）は、本ガイドラインの発行にあたって、多大な支援をいただいた日本財団に対して感謝の意を表明致します。

2004 年 2 月、カナダ・バンクーバーで開催された植物薬の品質管理に関する WHO ワーキンググループ会議において、会議を主催・支援して下さったカナダ保健省、特に自然健康製品管理局に感謝致します。また、2005 年 7 月、アラブ首長国連邦・アブダビで開催された WHO 植物薬の品質管理に関する会議を主催して下さったアブダビ首長国の保健医療省及びアラブ首長国連邦の保健省、ならびに WHO 伝統医療の協力センターである植物薬及び伝統医療研究所 Zayed Complex（アブダビ）のご協力にも同様に感謝致します。

植物薬の製造に関する新たな補足ガイドラインの作成にあたって、コメントや提言をお寄せいただいた、250 人を超す伝統医療または医薬品規格の WHO の専門家、ならびに 105 カ国以上の各国行政機関の皆様には感謝致します。また、本ガイドラインの作成にあたっては、関連する国連機関、国際組織及び非政府組織から技術支援を受けました。

特に、2005 年 7 月、アラブ首長国連邦・アブダビで開催された、ガイドライン案の検討を目的とした WHO 植物薬の品質管理に関する会議に参加された皆様（Annex 1 参照、p142）、及び 2004 年 2 月にカナダ・バンクーバーで開催されたワーキンググループ会議に参加された専門家の皆様にお礼を申し上げます。

補足ガイドラインの検討、技術指導ならびに採用を目的とした、2004、2005 及び 2006 年の WHO 医薬品製剤規格検討専門委員会の皆様にも同様に感謝致します。

新たな補足ガイドラインの原文の作成における Tamas Paal 教授（ハンガリー）のご尽力に感謝致します。

## Acknowledgements

The World Health Organization wishes to express its gratitude for the generous support provided by the Nippon Foundation for printing these guidelines as one publication.

WHO thanks Health Canada, especially the Natural Health Products Directorate, which hosted and supported the WHO Working Group Meeting on quality control of herbal medicines, held in Vancouver, Canada, in February 2004. Thanks are also due to the General Authority for Health Services for the Emirate of Abu Dhabi, who hosted the WHO Consultation on quality control of herbal medicines, Abu Dhabi, United Arab Emirates, in July 2005, in collaboration with the Ministry of Health of the Government of United Arab Emirates, and the logistic support of the Zayed Complex of Herbal Research and Traditional Medicine, Abu Dhabi, now a WHO Collaborating Centre for Traditional Medicine.

WHO also acknowledges its indebtedness to the more than 250 reviewers, including members of the WHO Advisory Expert Panel on Traditional Medicine and on Pharmaceutical Specifications, WHO Collaborating Centres for Traditional Medicine, and national authorities, in over 105 countries who provided comments and advice on the draft texts of the updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicines. Preparation of these guidelines also benefited from the technical support received from relevant United Nations agencies, international organizations and nongovernmental organizations.

Special thanks are due to the participants at the WHO Consultation on Quality Control of Herbal Medicines, held in Abu Dhabi, United Arab Emirates in July 2005 to review the draft guidelines (see Annex 1) and to experts who attended the working group meeting held in Vancouver, Canada, in February 2004.

WHO also thanks the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations, who met in 2004, 2005 and 2006, for their review of, technical guidance on, and adoption of the supplementary guidelines.

Acknowledgement of his work in preparing the original text of the updated supplementary guidelines is also due to Professor Tamas Paal, Hungary.



## はしがき

植物薬の使用が世界的に増加し、世界市場が急速に拡大している中、原料生薬や最終製品の安全性及び品質は、保健当局、製薬産業ならびに一般市民の重大な関心事となってきました。植物薬の安全性及び有効性は、その品質に大きく依存しています。最終製品、特に複数の植物成分を配合/混合（combining / mixing）している製品における品質管理の要件及び方法は、化学的に合成された医薬品（chemical drugs）に比べ、はるかに複雑です。また、最終製品の品質は、使用する原料の品質からも影響を受けます。

世界保健総会（2003 年開催）で採択された伝統医療に関する決議（WHA56.31）では、製品の品質、有効性及び安全性のモニタリングや保証の方法を開発するための技術支援をするよう WHO に要請しています。それは、植物薬自体の品質が、その安全性及び有効性に直接影響を及ぼすことがあるからです。そのため、WHO 加盟国は、植物薬の品質管理における複雑な技術的問題に取り組んでいます。また、植物薬の品質の確保や改善、または、品質が低い製品による有害事象の発現率を低下させるために、WHO は植物薬の品質保証や品質管理に関連する一連の技術的ガイドラインの作成、及び既存のガイドラインの更新を行っています。

製造工程は、植物薬を含む医薬品の品質保証に必要な品質管理が行われる重要な工程の 1 つであり、「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」（GMP）は、製造工程の品質管理に最も重要な基準の 1 つです。

植物薬の GMP における主な要件は、医薬品の GMP と共通しています。1996 年に、WHO は「*Good manufacturing practices : supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products*（GMP：植物性医薬品の製造に関する補足ガイドライン）」を発行しました<sup>1</sup>。しかし、当時植物薬に対する GMP 要件の検討に係わった加盟国は少なく、重要な技術的事項が示されただけでしたが、その後植物薬の使用の増加に伴い、植物薬の研究が進み、品質管理の技術が発達してきました。さらに、植物薬に特化した GMP を自国で作成する加盟国が増えてきたため、WHO による植物薬の製造に関する GMP 補足ガイドラインの改訂が必要となってきました。改訂されたガイドラインは 2005 年に取りまとめられ、2006 年に WHO 専門家委員会で承認されて、WHO Technical Report Series、No.937（2006）の付録 3 として公開に至りました。また、WHO は GMP の中心となるガイドラインを更新し、WHO Technical Report Series、No. 908（2003）の付録 4 として公開しました。全体として、植物薬の GMP 管理では、前述の 2 つのガイドラインにおける技術的要件を満たす必要があ

---

<sup>1</sup> WHO Technical Report Series, No. 863, 1996.

ります。そこで、情報を統合し、使い易くするために、この 2 つの技術的ガイドラインを統合した、植物薬の GMP に関する WHO モノグラフを作成することが計画されました。この WHO モノグラフは、植物薬製品の製剤化における技術訓練プログラムで重要な基準として用いることもできます。

この統合したガイドラインには、WHO Technical Reports の付録として収載された「Core WHO GMP」及び「*WHO updated GMP: supplementary guidelines for manufacture of herbal medicines*」を再編集したものも含まれています。また、バリデーション及び水に関する GMP ガイドライン等の、植物薬製造に重要となる WHO GMP を相互参照できるように、これまでに発行された全ての GMP 関連文書が収載された「Quality Assurance Compendium Vol. 2, (2007)」の目次ページも掲載しています。

#### 注記

植物薬の安全性及び有効性の保証には、GMP が重要であるという点に疑いの余地はありません。しかし、GMP 要件を満たすためには製造業者は投資が必要となり、特に発展途上国の小規模製造業者にとっては困難を伴います。また、GMP に関連する投資により生産コストが増加し、最終製品の価格が上昇する可能性があります。これは、医薬品の入手しやすさに影響を及ぼします。したがって、各国の保健当局はこの影響を考慮に入れて、製造者が進んで GMP 要件を満たすよう、推奨し、さらに適切な対応をとる必要があります。いくつかの国における、製造業者に対し GMP を改善するための移行期間の設定などは、良い例の 1 つです。したがって、これらのガイドラインはあくまでも参考であり、各国の保健当局はこれらのガイドラインに基づき、自国の実情にそった GMP 要件に改良すべきです。

Dr Xiaorui Zhang  
Coordinator  
Traditional Medicine  
Department of Technical Cooperation  
for Essential Drugs and Traditional Medicine  
World Health Organization  
(WHO 必須医薬品・伝統医学技術協力局)

## Preface

With the constant increase in the use of herbal medicines worldwide and the rapid expansion of the global market, the safety and quality of herbal materials and finished herbal products have become a major concern for health authorities, pharmaceutical industries and the public. The safety and efficacy of herbal medicines largely depend on their quality. Requirements and methods for quality control of finished herbal products, particularly for combining/mixing herbal products, are far more complex than for chemical drugs. The quality of finished herbal products is also influenced by the quality of the raw materials used.

The latest World Health Assembly resolution on traditional medicine (WHA56.31) requested WHO to provide technical support to develop methodology to monitor or ensure the quality, efficacy and safety of products. The quality of herbal medicines can directly affect their safety and efficacy. Member States face complicated technical issues in the quality control of herbal medicines. In order to promote and improve the quality of herbal medicines and also to reduce the proportion of adverse events attributable to the poor quality of herbal medicines, WHO has committed to the development of a series of technical guidelines related to quality assurance and control of herbal medicines, as well as to updating existing guidelines.

The manufacturing process is one of the key steps where quality control is required to ensure quality of medicinal products, including herbal medicines. Good manufacturing practices (GMP) is one of the most important tools for this measure.

The core requirements for GMP for herbal medicines are common to GMP for pharmaceutical products. In 1996, WHO issued "Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products".<sup>1</sup> However, at that time, not many Member States were considering GMP requirements for herbal medicines, and only key technical issues were presented. The increasing use of herbal medicines has led to further research on them and to the development of techniques for their quality control. In addition, more and more Member States have started to establish their own national GMP specific for herbal medicines. Therefore it became desirable for WHO to update the Good Manufacturing Practices (GMP) supplementary guidelines for manufacture of herbal medicines. These updated guidelines were finalized in 2005 and adopted by a WHO Expert Committee in 2006, leading to publication as annex 3 of WHO Technical Report Series, No. 937 (2006). In addition, WHO has also updated its core guidelines on GMP, which were published as annex 4 of WHO Technical Report Series, No. 908 (2003). As a whole, GMP control for herbal medicines needs to meet the technical requirements of both sets of guidelines. In order to

---

<sup>1</sup> WHO Technical Report Series, No. 863, 1996.

consolidate the information and to make such technical guidance user-friendly, it was proposed to compile a WHO monograph on GMP for herbal medicines, which combines these two sets of technical guidelines. This will also serve as a key resource for technical training programmes in capacity building in herbal medicines.

The present consolidated guidelines include, "Core WHO GMP" and "WHO updated GMP: supplementary guidelines for manufacture of herbal medicines", which are reproduced from the respective annexes of the WHO Technical Reports. This volume also contains the contents page of the "Quality Assurance Compendium Vol. 2, 2nd update (2007)", a publication which includes all of the GMP texts published to date, in order to enable full cross-referencing to the WHO GMP, as the GMP guidelines on validation and water, in particular, might also be necessary to those manufacturing herbal medicines.

#### Note

There is no doubt that GMP is a key step in ensuring the safety and efficacy of herbal medicines. However, meeting GMP requirements requires investment from manufacturers and this may be especially difficult for small manufacturers in developing countries. Investing in GMP may increase production costs, leading to an increase in the price of the final product. This will impact on the affordability of the medicines. Therefore, relevant national health authorities need to take this impact into consideration and take the appropriate measures to encourage and ensure that manufacturers are willing and able to improve their GMP. According to the experiences of some countries, giving a transition period to manufacturers for them to improve the GMP is one good example. Therefore, these guidelines are only a reference and the relevant national health authorities should, based on these guidelines, further develop their own GMP requirements according to their circumstances.

Dr Xiaorui Zhang  
Coordinator  
Traditional Medicine  
Department of Technical Cooperation  
for Essential Drugs and Traditional Medicine  
World Health Organization

第 I 章  
Section I

**WHO good manufacturing practices (GMP)  
updated supplementary guidelines  
for the manufacture of herbal medicines<sup>1</sup>**

目次

序論 .....	8
概要 .....	9
用語集 .....	9
1. 植物薬製造の品質保証 .....	11
2. 植物薬に関する製造管理及び品質管理に関する基準 (GMP) .....	11
3. 衛生設備及び衛生管理 .....	11
4. 適格性評価とバリデーション .....	12
5. 苦情 .....	12
6. 製品回収 .....	13
7. 受託製造及び分析 .....	13
8. 自己点検 .....	13
9. 従事者 .....	13
10. 訓練 .....	13
11. 衛生管理 .....	14
12. 施設 .....	14
13. 装置 .....	15
14. 原料 .....	16
15. 文書化 .....	16
16. 製造管理基準 .....	19
17. 品質管理基準 .....	22
参考文献 .....	26

---

<sup>1</sup>Reproduced in its entirety from *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO Technical Report Series, No. 937), Annex 3.

## 序論

*Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (医薬品の製造管理及び品質管理規則: 主要原則) (1) に関する WHO ガイドライン最新改訂版の発行後、特定の医薬品に関する特異的な問題に対応するための解説・補足ガイドラインが作成された。また、1996 年に関連ガイドラインの1つとして、WHO *Supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products* (植物薬製品の製造に関する WHO 補足ガイドライン) (2) が発行された。なお、このガイドラインは、WHO *compendium on Quality assurance of pharmaceuticals* (WHO の医薬品品質保証便覧第 2 版) (3) で再刊されている。その他の関連ガイドラインとして、*Guidelines for the assessment of herbal medicines* (植物薬の評価に関するガイドライン) (4)、*General Guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine* (伝統医療の研究及び評価方法に関する一般的ガイドライン) (5)、*Quality control methods for medicinal plant materials* (薬用植物原料の品質管理方法) (6) 及び *Guidelines on good agricultural and collection practices for medicinal plants* (薬用植物の栽培及び採取に関するガイドライン) (7) が発行された。

WHO の *Good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical product* は、2003 年に改訂された(1、8)。2000 年頃、WHO 加盟国及び EU ではさまざまな植物薬製品に対応した固有の GMP ガイドラインが作成された。これらのガイドラインでは、植物薬の製造管理及び品質管理に関する問題について詳細に規定されている。このため、「WHO *Traditional Medicine Strategy: 2000-2005*」の中で、補足ガイドラインの改訂が望ましいとの見解が示され、この見解は、2002、2003 及び 2004 年の医薬品の規格に関する WHO 専門家委員会でも支持された。

改訂ガイドラインは、本書の第 II 章に記載した医薬品の GMP (1) の補足を目的としており、親ガイドラインとあわせて確認するべきである。したがって、本ガイドラインで追加された基準は、第 II 章で規定された一般要件の補足とみなすべきである。品質保証に重要となる工程の特定に関する追加基準は、主に植物薬の製造及び管理に関与するものである。したがって、これらの補足ガイドラインの構造は、WHO の GMP 主要原則に準拠している。

補足ガイドラインは、WHO 加盟国に、植物薬の品質保証及び製造管理に関する、一般的かつ必要最小限の技術要件を提供することを目的としている。各加盟国は、その国の実情に適した植物薬製造 GMP を作成するべきである。

これらの補足ガイドラインは、植物薬を対象としたものであり、原料生薬に動物原料、鉱物原料、化学物質及び他の物質を組み合わせたものには適用されない。

## 概要

再現性の高い製造法・手順を用いた合成原料から製造される通常の医薬品とは異なり、植物薬は地理的条件または入手先が異なる原料生薬で製造されることが多い。そのため、目的とする条件への適合性を確認できない場合や、組成及び特性が異なる場合がある。また、植物薬の製造及び品質管理に用いる手順・方法は、通常の医薬品に用いるものと大きく異なる場合が多い。

例えば、毒性のある薬用植物・毒性のある部分による汚染のため、あるいは少量だが多種類の高活性成分によるため、野生種または栽培された薬用植物といった多様性のため、製造及び一次加工は、植物薬の品質に直接影響を及ぼす。このため、植物薬製造に GMP を適用することは、その品質を保証するために不可欠である。

## 用語集

バッチ、バルク、中間生成物、適格性評価、出発原料とバリデーシヨンのような確立した用語は、*WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products :main principles* の用語集で定義された通りに使用されている(第 II 章参照、p47～)。

本ガイドラインで使用されている用語に関する定義を以下に示した。ここに挙げる用語とその定義は、WHO 加盟国で広く用いられている他の WHO の文書及びガイドラインから選定・採用した(1、2、5、7、8)。ただし、文脈により意味が異なる場合がある。

「植物薬」にはさまざまな種類があるため、同じ種類の原料であっても、場合によっては分類が異なることがある点に留意する必要がある(例えば、植物原料の粉末は原料生薬または中間製品、さらに包装された場合は最終植物薬製品のいずれにも分類される)。

### 活性成分 ( active ingredients ) (5)

原料生薬または中間製品は、植物薬の活性成分とみなす。ただし、もし医学的活性が既知である成分がある場合には、その含有量が一定となるよう規格を定めること。

### 調合 ( blending )

調合は、均一な中間製品または最終製品を製造するために、複数の原料または異なるバッチを組み合わせる工程である。

### **医学的活性が既知の成分 ( *constituents with known therapeutic activity* ) (5)**

医学的活性が既知の成分とは、化学的に組成が明らかな物質、または物質群であり、原料生薬または中間製品の医学的活性に関与することが判明しているものである。

### **植物薬 ( *herbal medicines* ) (5)**

植物薬には、薬用植物(*herbs*)、原料生薬(*herbal materials*)、中間製品(*herbal preparations*)、最終製品(*finished herbal products*)が含まれる。

薬用植物には、蘚苔、藻類、菌類または高等植物の葉、花、果物、子実体、種子、茎、木部、樹皮、根、根茎または他の部位に由来する未加工原料が含まれ、元の形のままのもの、断片状のもの、粉末状のものがある。

原料生薬には、植物体そのものに加えて、生の絞り汁、ゴム質、不揮発性油、精油、樹脂及び乾燥粉末が含まれる。一部の国では、こうした原料を蒸煮、焙煎のほか、ハチミツやアルコール飲料、その他の原料と攪拌しながら乾固するまで炒るなど、各地のさまざまな手順により加工処理することもある(5)。

中間製品は、最終製品の基礎となるものであり、粉碎または切断した原料生薬、または原料生薬のエキス、チンキ、脂肪油が含まれる。抽出、分留、精製、濃縮、またはその他の物理学的・生物学的な加工処理を用いて製造される。また、アルコール飲料やハチミツ、その他の物質中で浸漬またはさらに加熱した原料生薬も含む。

最終製品は、1種類または複数の薬用植物を原料とする中間製品からなる。2種類以上の薬用植物が使用されている場合は、「混合植物薬製品(*mixture herbal product*)」という用語も用いられる。最終製品及び混合植物薬製品は、活性成分に加えて賦形剤を含有する場合もある。しかし、合成化合物や原料生薬から単離された成分など、化学的に組成が明らかな活性物質を添加した最終製品または混合植物薬製品は、植物薬とはみなされない(5)。

### **指標成分 ( *markers* )**

指標成分は、化学的に組成が明らかな原料生薬の成分であり、管理対照として使用される。臨床的な有効性に関与するものと、関与しないものがある。また、臨床的な有効性に関与する指標成分でも、単独で臨床的な有効性に寄与するというエビデンスが得られているものと、得られていないものがある。一般的に指標成分は、活性成分が分からない、または明確に同定されていない場合に使用され、原料生薬や中間製品の同定、あるいは最終製品中の活性成分の量を算出するために用いられる。



### **薬用植物 ( medicinal plant ) (2)**

薬用植物は、医療目的で使用される植物(野生、栽培)である。

### **薬用植物原料 ( medicinal plant materials )－原料生薬 ( herbal materials ) を参照 (2)**

### **医療行為 ( therapeutic activity ) (5)**

医療行為とは、身体的及び精神的な疾病の予防、診断及び治療、疾患の症状改善、身体的及び精神的な状態の改善や調節、健康状態の改善のために行われる行為である。

## **1. 植物薬製造の品質保証**

品質保証は、最新の分析法[特に、高速薄層クロマトグラフィー(HPTLC)、ガスクロマトグラフィー(GC)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)、キャピラリー電気泳動法(CE)、質量分析(MS)、原子吸光分析(AA)]を用いた植物薬の特性分析に加え、出発原料の管理、保管及び加工についても必要である。このため、植物薬の製造には適切な品質保証システムが適用されるべきである。

注:各国の設備状況に応じて手法を選択すること。

## **2. 植物薬に関する製造管理及び品質管理に関する基準 (GMP)**

- 2.1 GMP の一般原則は、親ガイドラインで規定されている(第Ⅱ章参照)。植物薬の出発原料である薬用植物の栽培と採取については、その他のガイドラインで定められている(7)。GMPの適用を開始する最初の重要な工程は、明確に定める必要があり(16.1項参照)、粉碎された、または粉末の原料生薬のみで構成された製品の場合には特に重要である。

## **3. 衛生設備及び衛生管理**

- 3.1 原料生薬はその性質上、微生物に汚染されている可能性がある。また、生薬製品は、その収穫及び加工の工程において特に微生物に汚染されやすい。一般に変質を防止し、汚染を低減するためには、製造時における高水準の衛生設備と衛生管理が必要である(従事者の衛生管理に関するガイドラインは11項、衛生設備に関するガイドラインは12項を参照)。
- 3.2 製造施設への給水をモニターし、必要に応じて適切な処置を行い、品質の恒常性を確保すること。
- 3.3 製造環境の衛生状態を高水準に保つため、製造施設から排出された廃棄物は定期的に処分すること。廃棄物入れにはその旨を明記しておくこと。少なくとも1日1回は廃棄物入

れを空にし、清掃すること。

#### 4. 適格性評価とバリデーション

- 4.1 重要な装置の適格性評価、プロセスバリデーション及び変更管理は、活性成分が未知の植物薬製造において特に重要であり、バッチ間の品質、有効性及び安全性の恒常性を確保するためには、製造工程の再現性が重要となる。
- 4.2 手順書には、重要工程及び因子(抽出時間、温度、溶媒純度など)、実施するバリデーションの種類(回顧的、予測的、コンカレントなど)及び工程の稼動回数を規定すること。
- 4.3 植物薬の品質、特に活性成分の含有量に影響を与える可能性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。バリデーションを行った工程の変更を正当化するための、適切な追加の試験及びバリデーション試験の選択は、科学的判断に基づいて行うこと。

#### 5. 苦情

- 5.1 苦情の取扱いと処理に関わる者は、適切な訓練を受けた者、または植物薬の品質管理において特定の経験を有する者とする。
- 5.2 苦情には、基本的に製品品質に対するものと有害反応/事象に対するものの 2 種類がある。
- 5.3 前者は、製造の欠陥、製品欠陥または変質、また特に植物薬では原料生薬への不純物混和などの問題による苦情である。これらの苦情は詳細に記録し、原因を詳細に調査すること(例えば、同じバッチの対照サンプルと比較)。また、これらに対応するための手順書を作成すること。
- 5.4 後者については、国内規制及び国際規制に従って、その両方について報告すること。有害反応/事象が品質の問題によるものかどうか、そして、既に文献で報告されているものか、新たに認められたものかについて調査すること。いずれの場合でも、特に注意を要する問題、または市販品の回収が必要となるような問題で、特殊なもの、あるいはしばしば再発するものを検出できるようにするために、苦情記録書を定期的に見直すこと。植物薬による治療後に発現した有害反応及び有害事象における特徴的な問題については、*WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems deal with specific issues relating* (9)に記載されている。

- 5.5 審査当局は回収または供給の制限に至った全ての苦情についての情報を入手している必要があるため、調査を行えるように苦情記録書を準備すること。

## 6. 製品回収

- 6.1 製品の回収手順は各国の国内規制により異なる。回収した製品は廃棄処分するが、12.1 項(保管区域)に記載された要件に従って、回収された植物薬を他の製品と区別して隔離保管するための標準作業手順書(SOP)を備えること。

## 7. 受託製造及び分析

- 7.1 受託製造業者は、GMP に準拠した植物薬の製造に適した施設及び装置を保有していること。異なる植物薬、食品または化粧品を製造する前には、検証された方法で装置及び設備を十分に洗浄すること。食品製造用に使用する原料については、製造区域を、医薬品用として用いる植物原料の刻みまたは粉末を製造する区域から分離する必要がある。
- 7.2 契約における技術面に関する事項は、植物薬の製造及び品質管理試験を含む、植物薬の特性に関する知識を十分に有する適格者が作成すること。

## 8. 自己点検

- 8.1 自己点検チームのうち 1 名以上は、植物薬に関する知識を十分に有すること。

## 9. 従事者

- 9.1 医薬品の製造従事者に関する一般指針は、親ガイドライン(第 II 章参照)に示されている。
- 9.2 植物薬の出荷は、原料生薬、中間製品、最終生薬製品の加工及び品質管理の特定の訓練を受けた者が管理すること。
- 9.3 植物薬の製造と品質管理に従事する者は、植物薬に関する特定の適切な訓練を受けた者としてすること。

## 10. 訓練

- 10.1 従事者は製剤工学、植物各論、植物化学、生薬学、衛生学、微生物学及びその他の関連科目(例えば、植物薬の伝統的利用法)など、適切な分野における十分な訓練を受けること。
- 10.2 訓練記録を保管し、訓練プログラムの効果を定期的に評価すること。

## 11. 衛生管理

- 11.1 原料生薬、中間製品及び最終製品の取扱いを委任される従事者は、高水準の衛生管理ができ、適切な水準の衛生管理を保つための十分な訓練を受けた者とする。従事者が感染性の疾患または皮膚疾患に罹患した場合は、作業に従事しないこと。基本的な衛生上の要件を一覧にした手順書を作成すること。
- 11.2 従事者は、毒性刺激物及びアレルギーを誘発する可能性のある植物原料との接触を防ぐため適切な防護服を着用すること。従事者は、植物加工から製品製造までの全ての手順において、適切な手袋、帽子、マスク、作業着及び作業靴を着用すること。

## 12. 施設

- 12.1 設備については原則として、*WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products :main principle* (第Ⅱ章参照) に準拠した作業に適合するように、設計、立地選択、設置、改修及び維持すること。
- 12.2 微生物汚染と同様に害虫による劣化または汚染の可能性があるため、製造及び原料生薬や中間製品の保管は非常に重要である。

### 保管区域

- 12.3 保管区域は整理整頓すること。清浄化及び維持管理について特に留意すること。漏出事故が発生した場合は、他の原料への交叉汚染を最小限に抑える方法で直ちに清掃すること。また、全ての漏出事故を報告すること。
- 12.4 保管する原料の種類に応じて保管区域を設けること。また、保管区域にはラベルを付けて、原料は交叉汚染が生じないように保管すること。入荷した全ての原料生薬を区分保管するため、保管区域は識別されていること。
- 12.5 保管区域は、貯蔵する原料の種類ごとに効率的かつ整然と配置し、在庫の回転をよくすること。異なる原料生薬は、別の区域に保管すること。
- 12.6 保管された原料を害虫から保護し、被害リスクを低減させるため、包装されていない原料生薬の保管期間は最低限に抑えること。
- 12.7 特に明記しない限り、入荷した新鮮な原料生薬はできるだけ早く加工すること。また、必要に応じて 2℃から 8℃で保管すること。冷凍された原料は-18℃未満で保管すること。

- 12.8 原料をバルクで保管する場合、菌類の発生や発酵のリスクを低減させるために、通気の良い室内や、自然または機械的に通気換気をする容器で保管するのが望ましい。保管区域は、昆虫または動物(特に齧歯類)の侵入を防ぐよう備えること。植物原料に伴って持ち込まれる動物及び微生物の拡散を最小限に抑えるため、また交叉汚染を防ぐための有効な措置を講ずること。
- 12.9 原料生薬は、ファイバードラム、袋または箱に保存される場合でも、直接床に置かず、清掃及び検査を実施しやすい場所に保管すること。
- 12.10 植物体、エキス、チンキ及びその他の中間製品の保管では、湿度、温度及び遮光等の特別な条件が必要となる場合がある。これらの条件が満たされ、維持されているかを確認するために、モニタリングをして記録をすること。
- 12.11 原料生薬(未処理の原料生薬を含む)は、湿気の少ない乾燥した場所に保管し、「先入れ先出し」(FIFO)の原則に基づいて加工を行うこと。

### 製造区域

- 12.12 製造区域は、医薬品に関する *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (第Ⅱ章参照)の一般要件に従うこと。一般的に、工程ごとにキャンペーン生産(期間を分けた品目ごとの集中生産)が必要である。また一方、可能な場合は専用の設備を使用するのが望ましい。また、植物薬製造の特殊な性質により、塵埃が発生する製品の加工には特に注意を払うこと。原料の加熱または煮沸が必要な場合は、煙霧及び蒸気が滞留しないように、適切な排気機構を設置すること。
- 12.13 清掃を容易にするため、また交叉汚染を防止するために、薬用植物の検体採取、計量、混合及び加工中は、塵埃の除去装置及び空調設備を利用して、最適な差圧及び空気循環を設定するなど十分に注意を払うこと。

## 13. 装置

- 13.1 原料生薬の加工により、塵埃発生、原料への害虫侵入、微生物による汚染及び交叉汚染が発生する可能性があるため、装置の効果的な洗浄は特に重要である。
- 13.2 洗浄法は真空もしくは湿式が好ましい。湿式洗浄を行う場合、洗浄後は、微生物の増殖を防止するために直ちに乾燥させること。製品汚染のリスクが増すため、圧縮空気とブラシによる洗浄は可能な限り使用しないこと。行なう場合は注意して行なうこと。

- 13.3 伝統的な製造方法として木製の装置の使用が必要な場合を除き、木製でない装置を使用すること。伝統的な装置(例えば、木製の道具、素焼鉢、へら、ホッパー)を使用する必要がある場合は、妥当な理由がない限り、それをその製剤専用とすること。これらの装置を使用する場合は、化学物質または汚染された原料に直接接触させないことが望ましい。木製の装置は匂いを有し、容易に変色し、また汚染され易いため、やむを得ず木製の装置を使用する場合は、洗浄について特別の考慮を払うこと。

## 14. 原料

- 14.1 入荷した全ての原料生薬は区分して保管し、原料生薬及び中間製品の劣化性を考慮した適切な条件下で保管すること。
- 14.2 燻蒸には許可された物質のみを使用すること。残留物の許容限度及び使用する装置の規格は国内規制に従って規定すること。

### 対照検体及び標準品

- 14.3 植物薬の標準品には以下のようなものがある。例えば原料生薬の場合には植物標本、中間製品の場合はエキスなど、化学的に組成が明らかな場合は、既知の活性成分、指標成分または既知の不純物などである。標準品は、その目的のため適切な品質であること。植物薬が公式の薬局方に記載されていない場合は、完全に開花した時期や果実が熟した時期の植物体全て、または薬用植物の一部(例えば薬用植物全体が木である場合)を植物標本として利用することができる。全ての標準品は、劣化を予防するために適切な条件で保管すること。また、使用期限や再バリデーションの日付を決定し表示すること。

## 15. 文書化

- 15.1 文書化の一般原則は、*WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (第Ⅱ章参照)で規定されている。

### 規格

- 15.2 植物薬の出発原料、中間製品及び最終製品の規格は、その特性すべてを規定することではなく品質を規定することが主目的であるため、明らかになった特性を、安全性及び有効性の保証に利用することに重点を置くこと。植物薬(最終製品)の一定した品質は、植物薬の出発原料が厳密かつ詳細に定義された場合にのみ保証される。採取または農業生産に関してより詳細な情報が必要な場合がある。例えば、種の選定、栽培及び収穫の条件は、再現可能な品質の植物薬を製造する上で重要なものである(7)。したがって、包括的かつ適切な規格の設定には、これらの特性解析(薬用植物の詳細な植物学的・植物化学的評価、中間製品及び最終製品の製造を含む)が必要である。

- 15.3 このため、植物薬の規格には、*WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (第Ⅱ章参照)で要求されるデータに加え、少なくとも以下の内容を可能な限り含めること。

#### 15.4 原料生薬

- 使用した植物の科及び植物学的名称は、二名法(属、種、変種、及び命名者名、例:リンネ式命名法)に基づき決定すること。また、植物の原産国または地域における、俗名及び治療用途について追加してもよい。
- 植物の産地の詳細については、*WHO Guideline on good agricultural and collection practices*の規定に従って、栽培または野生植物の採取のいずれでも原産国や地域(可能であれば、より詳細な地方)を記載する。可能であれば、栽培方法、収穫日及び収穫条件(例えば、異常気象であったか否か)、採取方法、採取地域、品種、農薬の散布量及び散布日を記載する。
- 使用した部位が植物の全体か、または一部のみか。一部のみ場合は、植物のどの部位が使用されたのか。さらにその部分全体か、その一部かを示す。乾燥した植物原料については、可能であれば乾燥法を明記すること。
- 植物原料について目視または顕微鏡検査に基づき記述したもの。
- 適切な同定試験。可能であれば既知の有効成分または指標成分を用いた確認試験(例えば、TLC または他のクロマトフィンガープリント)を含む。確認試験には比較検体が必要である。
- 可能な場合は、活性成分または指標成分の含量の詳細。
- 液体の乾燥残留物、灰分量(全灰分及び酸不溶性灰分)、水溶性エキス、含水率及び乾燥減量(精油の存在を考慮)等における純度試験。
- 植物薬の製造で使用する原料生薬や中間製品における農薬汚染の可能性、及び農薬汚染の許容限界の判断には適切な方法を用いること。
- 有害金属や存在する可能性のある夾雑物、異物及び不純物の試験。
- 菌及び微生物汚染や、燻蒸剤の残留物(適用した場合)、マイコトキシン、害虫の侵入、放射能に関する試験、ならびにこれらの許容限界の試験。
- 他の適切な試験(例えば、中間製品の粒子径、膨張係数や残留溶媒、及び蛍光標識のような生物学的フィンガープリント法)。

- 15.5 適用できる場合は、薬局方を参考にして出発原料(及び一次包装資材、印刷包装資材)の規格を含めること。

- 15.6 加工する原料生薬が品質規格に適合しない場合を想定して、不合格を適用するための規則と、不合格原料生薬の保管及び廃棄するための規則を含めること。

15.7 遺伝子組み換え作物に由来する、またはそれを含有する出発原料は、既存の国内規制または国際規制に従うこと。またラベル表示にこの情報を含めること。原料生薬の化学的防御は、国内規制や国際規制に準拠すること(7)。

15.8 原料生薬及び中間製品中の活性成分または医学的活性が既知の成分に関する質的及び量的情報は、17.5 項(表示)の記載に従って記載すること。

#### 15.9 最終製品

- 微生物汚染の試験及び他の毒物の試験
- 適用できる場合、重量均一性(例えば、錠剤、分包の散剤、坐剤、カプセル剤、及び分包の茶剤)、崩壊時間(錠剤、カプセル剤、坐剤及び丸剤)、硬度と摩損度(例えば素錠)、粘度(内用液及び外用液)、粘稠性(半固形製剤)と溶出性(錠剤またはカプセル剤)
- 色、匂い、形状、大きさ及び質感などの外観
- 乾燥減量または水分含量
- 同定試験、植物中の類縁物質の定性分析(例えば、フィンガープリントクロマトグラム)
- 活性成分が同定されている場合は、当該成分の定量及び使用する定量方法
- 残留溶媒の限度試験

15.10 最終製品の管理試験及び規格は、主な活性成分の定性及び定量を含めるべきである。活性成分が判明している場合は、当該成分を文書に記載すること。活性成分が判明していない場合は(例えば、混合物の一部)、指標成分として品質の評価に用いる成分を特定すること。いずれの場合も、規格値(定量値)を設定すること。活性成分が定量できない場合は、指標成分の定量結果に基づいて規格を設定すること。

15.11 最終製品または中間製品が複数の原料生薬を含有し、各活性成分を定量できない場合は、複数の活性成分の混合物の定量でもよい。なお、その場合は妥当性を示すべきである。

15.12 出荷時の規格と有効期間を考慮した規格では異なる判定基準を適用するという考え方は、最終製品だけに適用され、原料生薬及び中間製品には適用されない。原料生薬及び中間製品には、適切な再試験期間を設定すること。この概念は、定量値や不純物(分解生成物)などの限度値に適用し得る。



### 15.13 中間製品

中間製品の規格は、前述の原料生薬または最終製品の規格のうち、それぞれの場合に応じて関連する項目を含めること。

### 加工指図書

- 15.14 加工指図書には、乾燥、破碎、粉碎及びふるい分けなど、植物原料に対して行う作業を記載すること。なお、適用できる場合は、乾燥過程の時間及び温度、あるいは破碎された断片の大きさや粒子径の管理方法についても記載すること。異物及び他の不要物質の除去に関する指図書も作成すること。
- 15.15 加工する植物原料の種類に応じて、適切な乾燥条件を選択すること。乾燥条件は、活性成分（例えば、精油）の特性及び採取した植物の部位（例えば、根、葉または花）によって異なる。特に禁じられていない場合は、直射日光で乾燥することができるが、地面に直接置いた乾燥は避けること。植物を乾燥させず生の状態で加工する場合は、それを決定した理由及び基準を記載すること。
- 15.16 加工エキス製造の指図書には、使用した溶媒、抽出時間・温度、及び濃縮工程・方法を詳細に記載すること。
- 15.17 温度、湿度及び清浄度の基準などの許容環境条件を設定すること。
- 15.18 菌類や微生物による汚染、または他の汚染を低減させるため実施した全ての処置（例えば、燻蒸）、及びそのような汚染や残留物の検出方法について文書化すること。そのような処置の指図書には、工程、試験、及び残留物の許容限度に加え、使用した装置の仕様について詳細に記載すること。
- 15.19 薬理的活性成分を規格値に適合させるための調合及び調整工程を、明確に文書化すること。
- 15.20 加工後の原料生薬の廃棄に関する規定を作成すること。

## 16. 製造管理基準

- 16.1 植物薬のような生物由来の配合製品では、品質だけでなく、安全性及び有効性を保証するために、製造工程を明確に規定する必要がある。

### ガイドラインを適用させる最初の製造工程の選択

- 16.2 栽培あるいは野生植物を採取したもの、及び、未加工あるいは簡単な加工（切断、粉砕など）後に使用する薬用植物については、ガイドラインの適用を開始する最初の製造工程を明確に規定すること。規定の根拠を明確に示し、文書化すること。ガイドラインを以下に示す。ただし、抽出、発酵、精製などの工程の根拠については、適宜、決定すること。
- 薬用植物の収集、栽培または収穫については、WHO *Guideline on good agriculture and collection practices (GACP) for medicinal plants* (7) または各国のガイドラインに準拠すること。
  - 一般的に、一次切断を含む収穫後の加工は、GACP の対象となるものであり、製造工程においてさらに粉砕を行う場合は、GMP またはその補足ガイドラインの対象となる。切断及び粉砕により、不純物混和または原料生薬の取り違いを検出する確率が大幅に低下する場合は、補足ガイドラインの適用についてこれらの工程を含めるように拡大すること。
  - 用語集で定義されるように、活性成分が粉砕または粉末化された薬用植物のみで構成される場合は、これらのガイドラインの適用は一次切断及び粉砕などの物理学的加工から始まり、包装までを含むこと。
  - 植物薬エキスをを使用する場合は、収穫後の加工における全ての製造工程にこれらのガイドラインの原則を適用すること。
  - 発酵で製造する最終製品の場合は、一次切断及び粉砕以降の全ての製造工程に GMP を適用すること。なお、細胞バンク由来の細胞を発酵加工に利用する場合には、特に注意を払うこと。

### 一般事項

- 16.3 製品に悪影響を与えないように、原料を取り扱うこと。加工施設に到着後は、原料生薬を直ちに降ろし開梱すること。この作業中は、原料生薬が土壌に直接触れないようにすること。直射日光に当てないようにすること（天日乾燥などの特定の定めがある場合を除く）。また、雨に当てないようにし、微生物による汚染を防止すること。
- 16.4 清浄区域要件の「分類」については、原料生薬の微生物による初期汚染の可能性の高さを考慮し、注意を払うこと。他の医薬物質を製造する施設に適用される設備の分類は、原料生薬を加工する施設には適用されない場合がある。装置、空気、内装表面及び従事者、さらに、洗面所、多目的室、付帯設備及び支援システム（例えば、水、圧縮空気）の微生物汚染に関する、明確かつ詳細な要件を設定すること。
- 16.5 加工される原料生薬の特性に応じた適切な汚れの落とし方の選択には、注意を払うこと。乾燥した原料生薬を水で洗浄することは、一般的に不適当である。必要な場合は、エアー

ダスターまたはエアーシャワーを使用すること。水または他の適切な液体(消毒薬など)への浸漬による、原料生薬の洗浄が避けられない場合は(例えば、大腸菌群の除去のため)、浸漬を最低限に留めること。

- 16.6 異なる種または変種、あるいは異なる部位を含有する植物原料については、各原料が単一物であることが保証されない限り、製造工程期間中、混合しないように管理を行うこと。
- 16.7 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、中間製品及び最終製品の品質を保証するため、当該時間制限を超えないこと。活性成分の詳細が判明していない場合は、時間制限をより厳密に守ること。ただし、工程が一定の目標値をもって進められる場合は(設定規格値までの乾燥など)、工程段階の終了時点が、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。

#### バッチ混合及び調合

- 16.8 既知の活性成分を含有する植物薬は、多くの場合、規格が定められている(すなわち、活性成分を規格値に合致させる)。当該規格に適合させる方法について、文書化すること。規格に適合させるために、他の物質を加える場合は、その量を規格幅として明記すること。特定の原料生薬(例えば、抽出前)の異なるバッチ、または同じ中間製品の異なるロットは混合してもよい。追跡できるように工程記録を保管すること。混合工程は適切に管理し、記録すること。また、混合バッチは、必要に応じて、設定規格に適合しているか否かの試験を行うこと。
- 16.9 バッチの混合は、混合物の均質性が保証される場合にのみ行うこと。なお、その工程を明確に示し、文書化すること。
- 16.10 既知の有効成分量を調整する場合を除き、規格に適合させる事を目的に、規格外の生薬原料を他のバッチと混合しないこと。混合を行う各バッチについては、定められた工程により製造し、バッチごとに試験を行って、混合する前に規格に適合していることを確認すること。
- 16.11 原薬の物理特性が重要な場合には、混合されたバッチ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。
- 16.12 混合バッチの使用期限日は、混合に用いたバッチのうち、最も古いものの製造日に基づくこと。

## 17. 品質管理基準

### 17.1 一般事項

- 17.1.1 品質管理部門の従事者は、確認試験の実施、不純物混入の鑑別、菌類の増殖または発生、及び原料生薬による不均一性の確認を行うために必要な専門知識を有すること。
- 17.1.2 原料生薬、中間製品及び最終製品の品質管理を行い、それらの品質を確保すること。ただし、成分の全てを品質管理する必要があることを意味するものではない。

### 17.2 検体採取

- 17.2.1 原料生薬は、異なる植物または同じ植物の異なる部分の混合物であり、不均一となる要素を持っていることから、検体採取は、必要な専門知識を有する従事者が十分注意を払い慎重に行うこと。
- 17.2.2 検体採取及び目視検査についての詳細は、WHO ドキュメント *Quality control methods for medicinal plant materials* (6) に示されている。

### 17.3 試験

- 17.3.1 原料生薬、中間製品及び最終製品における同定及び品質の試験は、*Quality control methods for medicinal plant materials* (6) の記載に従って実施すること。試験の実施で使用する技術装置の最低必要条件についても同様に記載されている。なお、技術装置に関する基本的な要件は、各国の必要性に応じてさらに設定すること。
- 17.3.2 原料生薬、中間製品(エキスを含む)と最終製品は、以下のとおりに分類することができる。
- 活性成分が同定されており、定量化が可能。
  - 有効性に係わる主成分群(既知の活性成分)が明らかで、合計量(例えば、精油)の定量、または主成分群中の代表物質(例えば、フラボノイド)を用いて算出が可能。
  - 活性成分は同定されておらず、定量化が不可能。ただし、指標成分は同定されており、定量化が可能。
  - その他、定量化(成分含有量の規格化)が適用できない、または不可能。
- 17.3.3 同定法は以下に基づいて決定すること。
- 物性試験と、適用できる場合、目視検査(官能評価)及び顕微鏡検査
  - クロマトグラフィー法[TLC、HPLC、HPTLC またはガスクロマトグラフィー(GLC)]、分光法[紫外可視分光法(UV-VIS)、IR、核磁気共鳴(NMR)、MS]
  - 化学反応

- 17.3.4 確認試験方法は原料生薬、中間製品または最終製品に特異的であること。なお、確認試験では、目的の原料生薬と、存在する可能性のある変異物または不純物とを識別できることが望ましい。a 群及び b 群で使用する確認試験方法は、活性成分、または少なくともラベルに記載された主成分の検出が可能であること。c 群で使用する分析法は、成分特性に基づいて決定すること。
- 17.3.5 原料生薬の対照サンプルは、目視検査、顕微鏡検査及びクロマトグラフィーなどの比較試験で利用できるようにしておくこと。
- 17.3.6 a 群及び b 群は既知の活性成分、c 群では指標成分の定量が必要である。
- 17.3.7 原料生薬、中間製品及び最終製品の品質管理方法は、15.1 項(規格)に従って開発及び実施すること。検体の特性に応じた試験及び品質要件を選択すること。
- 17.3.8 特に、d 群に属する原料生薬、及びこれらの原料を含む最終製品は、特性クロマトグラム(またはフィンガープリントクロマトグラム)を使用することができる。これらの方法の使用により、製造工程を通して主成分の追跡が容易になる。ただし、原料生薬の出荷毎及び中間製品(エキスを含む)のバッチ毎で、内部要因または外部要因による化学組成の違いにより、クロマトグラム/フィンガープリントに僅かに差がある点に注意が必要である。
- 17.4 **安定性試験**
- 17.4.1 使用期限を有する原料生薬または中間製品の場合、提示した有効期間を裏付けるために、特定の保存条件下における安定性データが必要である。最終製品の提示した有効期間を裏付ける安定性データは必ず必要となる。
- 17.4.2 最終製品には、複数の原料生薬または中間製品を含有するものがあり、各活性成分の安定性評価が不可能な場合がある。また、原料生薬はそれ自体が活性成分とみなされるため、既知の活性成分の安定性評価のみでは通常十分ではない。クロマトグラフィーは、原料生薬に含有される生理活性物質の混合物の保管中の変化を検出することができる。可能な限り、適切な特性やフィンガープリントクロマトグラム等の比較により、原料生薬または最終製品に含有される同定された活性成分(可能な場合)及び他の物質が同様に安定であること、また全体に対する割合で表される含有量が規定範囲内であることを示すこと。
- 17.4.3 安定性試験で用いられるフィンガープリント法は品質管理目的に行われる方法と出来るかぎり同様に行うこと。

- 17.4.4 活性成分を同定するための手法としては、既知の活性成分及び指標成分を用いる手法が一般的であるが、物性試験、官能評価及びその他の適切な試験を実施してもよい。
- 17.4.5 最終製品の有効期間を決定するためには、水分含量、微生物汚染及び剤形の比較試験等の、15.1 項(規格)で示した他の試験も重要である。
- 17.4.6 保存剤及び安定剤の安定性をモニタリングすること。これらを使用しない場合は、有効期間中、製品自体が安定であることを保証するための代替試験を実施すること。
- 17.4.7 安定性試験で使用する検体は、最終製品用の容器に保管すること。
- 17.4.8 通常、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、パイロットロットを含むそれまでの研究データにより、製品が少なくとも 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。測定時期は植物薬製品の特性によって決まり、適宜、決定すること。
- 17.4.9 進行中の安定性試験のプロトコルを文書化すること。なお、通常、1 年あたり 1 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。
- 17.5 **包装材料及びラベル**
- 17.5.1 びん、及び他の原材料等の全ての包装材料は、適切に保管すること。出庫の管理及び包装材料の使用は、誤ったラベル及び包装箱が使用されないように適切に行うこと。
- 17.5.2 全ての容器及び包装設備は、製品を包装する前に、完全に清潔で乾燥した状態にすること。
- 17.5.3 ラベル(または添付文書)には、使用者がわかるように製品の組成(商品名がある場合はその名称)、適応症または作用、使用方法、注意事項、有害反応、及び使用期限等の適切な情報を記載すること。
- 17.5.4 最終製品には、複数の原料生薬または中間製品を含有するものがある。十分に正当な理由がない限り、全ての植物薬成分の定量的組成を製品ラベルに記載すること。不可能な場合は、少なくとも主成分はラベルに記載し、添付文書には全ての定量的組成を記載すること。
- 17.5.5 原料生薬及び中間製品の活性成分の質的・量的特性は、以下のように表示すること。

- 粉碎または粉末化した原料生薬や中間製品を含有する場合
  - a. 原料生薬の量を記載すること。活性成分が同定されていない場合は、原料生薬や中間製品の量を記載すること。
  - b. 原料生薬や中間製品の量は、既知の活性成分の規定量に対応する量を規格幅で示すこと(例を参照)。

例:(a)

活性成分名または有効性のある植物原料名	含有量
カノコソウ (Valerianae radix)	900mg

(b)

活性成分名または有効性のある植物原料名	含有量
センナ (Sennae folium)	415-500mg。センノシド B として算出したヒドロキシアントラセン・グリコシド 12.5mg に相当。

- 粉碎工程以降、さらに加工された中間製品については、溶媒の性質及び濃度、エキスの物理的状態を明記すること。また、以下について記載すること。
  - a. 活性成分が同定されていない場合は原生薬量または中間製品に対する原料生薬の比を記載する(油脂または精油には適用しない)。
  - b. 活性成分が同定されている場合は、既知の活性成分の規定量に対応する中間製品の量を規格幅で示すこと(例を参照)

例:(a)

活性物質名及び活性を示す原料生薬名	含有量
カノコソウ (Valerianae radix)	25mg 無水エタノール(96%v/v)抽出物(8:1)、または、125mg エタノール(96%v/v)抽出物、(カノコソウ根1000mg に相当)
その他の成分	
デキストリン (Dextrin)	20-50mg

(b)

活性物質名及び活性を示す原料生薬名	含有量
センナ (Sennae folium)	100-130mg 無水エタノール(96%の v/v)抽出物(8:1)。センノシド B として算出したヒドロキシアントラセン・グリコシド 25mg に相当。
その他の成分	
デキストリン (Dextrin)	20-50mg

17.5.6 使用した溶媒の組成、及びエキスの物理的状態を記載すること。

17.5.7 中間製品の製造中に、既知の活性成分濃度を調節するため、またはその他の目的のために他の物質を加えた場合は、その旨と「その他の成分」であることを記載し、エキスを「有効成分」として記載すること。ただし、既知の活性成分を規定量に調整するため、または、その他の目的のために同じエキスの異なるバッチを使用する場合は、最終混合物を単一の「有効成分」として記載すること。

## 参考文献

1. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4.
2. Good Manufacturing Practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 8.
3. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Geneva, World Health Organization, 1999 (Volume 2, Updated edition, 2004).
4. Guidelines for the assessment of herbal medicines. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 11. These guidelines were reproduced in *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 1*. Geneva, World Health Organization, 1997.
5. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva, World Health Organization, 2000.
6. Quality control methods for medicinal plant materials. Geneva, World Health Organization, 1998.
7. WHO Guideline on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants. Geneva, World Health Organization, 2003.
8. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, Updated edition. Geneva, World Health Organization, 2004.
9. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva, World Health Organization, 2004.



# Section I

## WHO good manufacturing practices (GMP): updated supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicines<sup>1</sup>

### Contents

Introduction .....	1
General .....	2
Glossary .....	3
1. Quality assurance in the manufacture of herbal medicines .....	4
2. Good manufacturing practice for herbal medicines .....	5
3. Sanitation and hygiene .....	5
4. Qualification and validation .....	5
5. Complaints .....	6
6. Product recalls .....	6
7. Contract production and analysis .....	6
8. Self-inspection .....	7
9. Personnel .....	7
10. Training .....	7
11. Personal hygiene .....	7
12. Premises .....	8
13. Equipment .....	9
14. Materials .....	9
15. Documentation .....	10
16. Good practices in production .....	13
17. Good practices in quality control .....	15
References .....	20

### Introduction

Following the publication of the last revised WHO guidelines on *Good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (1), supporting and supplementary guidelines were developed to address specific issues connected with the manufacture of certain types of pharmaceutical product. As part of this series, the *WHO Supplementary guidelines for the manufacture of herbal*

<sup>1</sup> Reproduced in its entirety from *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO Technical Report Series, No. 937), Annex 3.

*medicinal products* (2) were issued in 1996. The guidelines were also reproduced in the second volume of the WHO compendium on *Quality assurance of pharmaceuticals* (3). Related WHO documents such as *Guidelines for the assessment of herbal medicines* (4), *General Guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine* (5), *Quality control methods for medicinal plant materials* (6), *Guidelines on good agricultural and collection practices for medicinal plants* (7) were also issued.

WHO's *Good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products* were updated in 2003 (1, 8). Around the turn of the millennium, various product-specific good manufacturing practice (GMP) guidelines covering herbal medicines were developed by several WHO Member States, and by the European Union. They covered several issues relevant to the production and quality control of herbal medicines in more detail. For this reason, within the framework of the *WHO Traditional Medicine Strategy: 2000–2005*, revision of the present supplementary guidelines was considered desirable; this was also endorsed by the WHO Expert Committee on Pharmaceutical Specifications at its meetings in 2002, 2003 and 2004.

These guidelines are intended to complement those provided in *Good manufacturing practices for pharmaceutical products* (1), which are reproduced in section II of this book, and should be read in conjunction with the parent guide. The additional standards addressed by the present guidelines should therefore be considered supplementary to the general requirements set out in section II. They relate specifically to the production and control of herbal medicines, insofar as they mainly focus on identifying the critical steps needed to ensure good quality. Therefore the structure of these supplementary guidelines follows that of WHO's GMP main principles.

The supplementary guidelines are intended to provide WHO Member States with general and minimum technical requirements for quality assurance and control in the manufacture of herbal medicines. Each Member State should develop its own national GMP for manufacturing herbal medicines that are appropriate to the country's actual situation.

These supplementary guidelines deal exclusively with herbal medicines. Combination of herbal materials with animal materials, mineral materials, chemicals and other substances is not covered in these guidelines.

## General

Unlike conventional pharmaceutical products, which are usually produced from synthetic materials by means of reproducible manufacturing techniques and procedures, herbal medicines are prepared from materials of herbal origin, which are often obtained from varied geographical and/or commercial sources. As a result it may not always be possible to ascertain the conditions to which they may have been subjected. In addition, they may vary in composition and properties. Furthermore, the procedures and techniques used in the manufacture and quality control of herbal medicines are often substantially different from those employed for conventional pharmaceutical products.

Because of the inherent complexity of naturally grown medicinal plants and the often variable nature of cultivated ones, the examples of contamination with toxic medicinal plants and/or plant parts and the number and small quantity of defined active ingredients, the production and primary processing has a direct influence on the quality of herbal medicines. For this reason, application of GMPs in the manufacture of herbal medicines is an essential tool to assure their quality.

## Glossary

Established terms such as batch, bulk, intermediate product, qualification, starting material and validation are used as defined in the Glossary to the *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (see Section II).

The definitions given below apply to the terms as used in these guidelines. These terms and their definitions have been selected and adopted from other WHO documents and guidelines that are widely used by the WHO Member States (1, 2, 5, 7, 8). However, they may have different meanings in other contexts.

It should be noted that, as a consequence of the various types of “herbal medicines”, the same type of material may be classified, depending on the case, in different ways (e.g. powdered plant material may be both *herbal material* and *herbal preparation* or, in a packed form, *herbal medicinal product*).

### ***active ingredients*** (5)

The herbal material(s) or the herbal preparation(s) will be considered to be active ingredient(s) of a herbal medicine(s). However, if constituents with known therapeutic activities are known, the active ingredients should be standardized to contain a defined amount of this/these constituent(s).

### ***blending***

Blending is the process of combining materials or different batches to produce a homogeneous intermediate or finished product.

### ***constituents with known therapeutic activity*** (5)

Constituents with known therapeutic activity are substances or groups of substances which are chemically defined and known to contribute to the therapeutic activity of a herbal material or of a preparation.

### ***herbal medicines*** (5)

*Herbal medicines include herbs, herbal materials, herbal preparations and finished herbal products.*

*Herbs* include crude materials which could be derived from lichen, algae, fungi or higher plants, such as leaves, flowers, fruit, fruiting bodies, seeds, stems, wood, bark, roots, rhizomes or other parts, which may be entire, fragmented or powdered.

*Herbal materials* include, in addition to herbs, fresh juices, gums, fixed oils, essential oils, resins and dry powders of herbs. In some countries, these materials

may be processed by various local procedures, such as steaming, roasting or stir-baking with honey, alcoholic beverages or other materials (5).

*Herbal preparations* are the basis for finished herbal products and may include comminuted or cut herbal materials, or extracts, tinctures and fatty oils of herbal materials. They are produced by extraction, fractionation, purification, concentration, or other physical or biological processes. They also include preparations made by steeping or heating herbal materials in alcoholic beverages and/or honey, or in other materials.

*Finished herbal products* consist of herbal preparations made from one or more herbs. If more than one herb is used, the term “mixture herbal product” can also be used. Finished herbal products and mixture herbal products may contain excipients in addition to the active ingredients. However, finished herbal products or mixture herbal products to which chemically defined active substances have been added, including synthetic compounds and/or isolated constituents from herbal materials, are not considered to be herbal (5).

***markers***

Markers are chemically defined constituents of a herbal material utilized for control purposes. They may or may not contribute to the clinical efficacy. When they contribute to the clinical efficacy, however, evidence that they are solely responsible for the clinical efficacy may or may not be available. Markers are generally employed when constituents of known therapeutic activity are not known or are not clearly identified, and may be used to identify the herbal material or preparation or calculate their quantity in the finished product.

***medicinal plant (2)***

Medicinal plants are plants (wild or cultivated) used for medicinal purposes.

***medicinal plant materials – see herbal materials (2)***

***therapeutic activity (5)***

Therapeutic activity refers to the successful prevention, diagnosis and treatment of physical and mental illnesses, improvement of symptoms of illnesses, as well as beneficial alteration or regulation of the physical and mental status of the body and development of a sense of general well-being.

## **1. Quality assurance in the manufacture of herbal medicines**

In addition to the use of modern analytical techniques (especially high performance thin-layer chromatography (HPTLC), gas chromatography (GC), high performance liquid chromatography (HPLC), capillary electrophoresis (CE), mass spectrometry (MS) and atomic absorption (AA) to characterize herbal medicines, quality assurance also requires the control of starting materials, storage and processing. For this reason, an appropriate quality assurance system should be applied in the manufacture of herbal medicines.

*Note:* The methods of choice may depend on the country's infrastructure.

## **2. Good manufacturing practice for herbal medicines**

2.1 The general principles of GMP are set out in the parent guidelines (see section II). Cultivation and collection of medicinal plants, as the starting materials for herbal medicines, are covered by other guidelines (7). The first critical step of their production where the application of GMP starts should be clearly designated (see subsection 16.1). This is of particular importance for those products which consist solely of comminuted or powdered herbal materials.

## **3. Sanitation and hygiene**

3.1 Because of their origin, herbal materials may contain microbiological contaminants. Furthermore, during the course of harvesting and processing, herbal products that may be especially prone to microbiological contamination are produced. To avoid alterations and to reduce contamination in general, a high level of sanitation and hygiene during manufacture is necessary (for guidelines on personal hygiene see section 11, and for those on sanitation see section 12).

3.2 Water supply to the manufacturing unit should be monitored, and, if necessary treated appropriately to ensure consistency of quality.

3.3 Waste from the manufacturing unit should be disposed of regularly so as to maintain a high standard of hygiene in the manufacturing area. Clearly marked waste-bins should be available, emptied and cleaned as needed, but at least daily.

## **4. Qualification and validation**

4.1 Qualification of critical equipment, process validation and change control are particularly important in the production of herbal medicines with unknown therapeutically active constituents. In this case, the reproducibility of the production process is the main means for ensuring consistency of quality, efficacy and safety between batches.

4.2 The written procedure should specify critical process steps and factors (such as extraction time, temperature and solvent purity) and acceptance criteria, as well as the type of validation to be conducted (e.g. retrospective, prospective or concurrent) and the number of process runs.

4.3 A formal change control system should be established to evaluate the potential effects of any changes on the quality of the herbal medicines, particularly content of the active ingredients. Scientific judgement should be used to determine which additional testing and validation studies are appropriate to justify a change in a validated process.

## 5. Complaints

5.1 The person responsible for handling complaints and deciding on the measures to be taken to deal with them should have appropriate training and/or experience in the specific features of the quality control of herbal medicines.

5.2 There are basically two types of complaint, product quality complaints and adverse reactions/events.

5.3 The first type of complaint may be caused by problems such as faulty manufacture, product defects or deterioration as well as, particular to herbal medicines, adulteration of the herbal material. These complaints should be recorded in detail and the causes thoroughly investigated (e.g. by comparison with the reference samples kept from the same batch). There should also be written procedures to describe the action to be taken.

5.4 To address the second type of complaint, reports of any adverse reaction/event should be entered in a separate register in accordance with national and international requirements. An investigation should be conducted to find out whether the adverse reaction/event is due to a quality problem and whether such reactions/events have already been reported in the literature or whether it is a new observation. In either case, complaint records should be reviewed regularly to detect any specific or recurring problems requiring special attention and possible recall of marketed products. The *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems* deal with specific issues relating to adverse reactions and adverse events following treatment with herbal medicines (9).

5.5 The licensing authority should be kept informed of any complaints leading to a recall or restriction on supply and the records should be available for inspection.

## 6. Product recalls

6.1 The product recall procedure depends very much on the national regulations. There should be a standard operating procedure (SOP) for storage of recalled herbal medicines in a secure segregated area, complying with the requirements specified under subsection 12.1 (Storage areas), while their fate is decided.

## 7. Contract production and analysis

7.1 The contract partner should have adequate premises and equipment for the production of herbal medicines according to GMP. Validated methods should be applied for cleaning the equipment and premises carefully before using them to produce different herbal medicinal, food or cosmetic products. In the case of raw materials used for producing food, it is realistic to require manufacturing

departments to be separated from those where the plant raw material will be cut or powdered for use in the preparation of medicines.

7.2 Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable on the specific characteristics of herbal medicines, including their production and quality control testing.

## **8. Self-inspection**

8.1 At least one member of the self-inspection team should possess a thorough knowledge of herbal medicines.

## **9. Personnel**

9.1 General guidance in relation to personnel involved in the manufacture of medicinal products is given in the parent guide (see section II).

9.2 The release of herbal medicines should be authorized by a person who has been trained in the specific features of the processing and quality control of herbal materials, herbal preparations and finished herbal products.

9.3 Personnel dealing with the production and quality control of herbal medicines should have adequate training in the specific issues relevant to herbal medicines.

## **10. Training**

10.1 The personnel should have adequate training in appropriate fields such as pharmaceutical technology, taxonomic botany, phytochemistry, pharmacognosy, hygiene, microbiology and related subjects (such as traditional use of herbal medicines).

10.2 Training records should be maintained and periodic assessments of the effectiveness of training programmes should be made.

## **11. Personal hygiene**

11.1 Personnel entrusted with the handling of herbal materials, herbal preparations and finished herbal products should be required to have a high degree of personal hygiene and to have received adequate training in maintaining appropriate standards of hygiene. The personnel should not work if they have infectious diseases or skin diseases. Written procedures listing the basic hygiene requirements should be made available.

11.2 Personnel must be protected from contact with toxic irritants and potentially allergenic plant materials by means of adequate protective clothing.

They should wear suitable gloves, caps, masks, work suits and shoes throughout the whole procedure from plant processing to product manufacture.

## 12. Premises

12.1 As a general principle, premises should be designed, located, constructed, adapted and maintained to suit the operations to be carried out according to *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (see section II).

12.2 Because of their potential for degradation and infestation with certain pests as well as their sensitivity to microbiological contamination, production, and particularly storage, of herbal materials and herbal preparations assume special importance.

### *Storage areas*

12.3 Storage areas should be well organized and tidy. Special attention should be paid to cleanliness and good maintenance. Any accidental spillage should be cleaned up immediately using methods that minimize the risk of cross-contamination of other materials, and should be reported.

12.4 The set-up of storage areas depends on the type of materials stored. The areas should be well labelled and materials stored in a such a way as to avoid any risk of cross-contamination. An area should be identified for the quarantine of all incoming herbal materials.

12.5 Storage areas should be laid out to permit effective and orderly segregation of the various categories of materials stored, and to allow rotation of stock. Different herbal materials should be stored in separate areas.

12.6 To protect the stored material, and reduce the risk of pest attacks, the duration of storage of any herbal material in unpacked form should be kept to a minimum.

12.7 Incoming fresh herbal materials should be processed, unless specified otherwise, as soon as possible. If appropriate, they should be stored between 2 °C and 8 °C, whereas frozen materials should be stored below -18 °C.

12.8 Where materials are stored in bulk, to reduce the risk of mould formation or fermentation it is advisable to store them in aerated rooms or containers using natural or mechanical aeration and ventilation. These areas should also be equipped in such a way as to protect against the entry of insects or animals, especially rodents. Effective measures should be taken to limit the spread of animals and microorganisms brought in with the plant material and to prevent cross-contamination.

12.9 Herbal materials, even when stored in fibre drums, bags or boxes, should be stored off the floor and suitably spaced to permit cleaning and inspection.

12.10 The storage of plants, extracts, tinctures and other preparations may require special conditions of humidity and temperature or protection from light;



appropriate steps should be taken to ensure that these conditions are provided, maintained, monitored and recorded.

12.11 Herbal materials, including raw herbal materials, should be kept in a dry area protected from moisture and processed following the principle of “first in, first out” (FIFO).

#### ***Production areas***

12.12 Production areas should comply with the general requirements of *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (see Section II). As a rule, campaign work in their processing is necessary. However, if feasible, the use of dedicated premises is encouraged. Moreover, the special nature of the production of herbal medicines requires that particular attention be given to processing products that generate dust. When heating or boiling of the materials is necessary, a suitable air exhaust mechanism should be employed to prevent accumulation of fumes and vapours.

12.13 To facilitate cleaning and to avoid cross-contamination, adequate precautions should be taken during the sampling, weighing, mixing and processing of medicinal plants, e.g. by use of dust extraction and air-handling systems to achieve the desired differential pressure and net airflow.

### **13. Equipment**

13.1 Processing of herbal materials may generate dust or material which is susceptible to pest-infestation or microbiological contamination and cross-contamination. Effective cleaning of the equipment is therefore particularly important.

13.2 Vacuum or wet-cleaning methods are preferred. If wet-cleaning is done, the equipment should be dried immediately after cleaning to prevent the growth of microorganisms. Cleaning with compressed air and brushes should be done with care and avoided if possible, as these methods increase the risk of product contamination.

13.3 Non-wooden equipment should be used unless tradition demands wooden material. Where it is necessary to use traditional equipment (such as wooden implements, clay pots, pallets, hoppers, etc.), this should be dedicated, unless otherwise justified. When such equipment is used, it is advisable that it does not come into direct contact with chemicals or contaminated material. If the use of wooden equipment is unavoidable, special consideration must be given to its cleaning as wooden materials may retain odours, be easily discoloured and are easily contaminated.

### **14. Materials**

14.1 All incoming herbal materials should be quarantined and stored under appropriate conditions that take into account the degradability of herbal materials and herbal preparations.

14.2 Only permitted substances should be used for fumigation, and allowable limits for their residues together with specifications for the apparatus used should be set according to the national regulations.

***Reference samples and standards***

14.3 The reference standard for a herbal medicine may be a botanical sample of the herbal material; a sample of the herbal preparation, e.g. extract; or a chemically defined substance, e.g. a known active constituent, a marker substance or a known impurity. The reference standard should be of a quality appropriate to its purpose. If the herbal medicine is not described in a recognized pharmacopoeia, a herbarium sample of the flowering or fruiting top of the whole medicinal plant or part of the medicinal plant (e.g. if the whole medicinal plant is a tree) should be available. All reference standards should be stored under appropriate conditions to prevent degradation. Their expiry and/or revalidation date should be determined and indicated.

## **15. Documentation**

15.1 The general principles for documentation are set out in the *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (see section II).

***Specifications***

15.2 The specifications for herbal starting materials, for herbal preparations and finished herbal products are primarily intended to define the quality rather than to establish full characterization, and should focus on those characteristics found to be useful in ensuring safety and efficacy. Consistent quality for herbal medicines (finished herbal products) can only be assured if the starting herbal materials are defined in a rigorous and detailed manner. In some cases more detailed information may be needed on aspects of collection or agricultural production. For instance, the selection of seeds, conditions of cultivation and harvesting are important aspects in producing a reproducible quality of herbal medicines (7). Their characterization (which also includes a detailed evaluation of the botanical and phytochemical aspects of the medicinal plant, manufacture of the herbal preparation and the finished herbal product) is therefore essential to allow the establishment of specifications which are both comprehensive and relevant.

15.3 For this reason, in addition to the data called for in *WHO good manufacturing practices for pharmaceutical products: main principles* (see section II), the specifications for herbal materials should as far as possible include, as a minimum, the following information:

**15.4 *Herbal materials***

- The family and botanical name of the plant used according to the binomial system (genus, species, variety and the authority, i.e. the reference to the originator of the classification, e.g. Linnaeus). It may also be appropriate to add the vernacular name and the therapeutic use in the country or region of origin of the plant.
- Details of the source of the plant, such as country and/or region (also state and province, if applicable) of origin, whether it was cultivated or

collected from the wild and, where applicable, method of cultivation, dates and conditions of harvesting (e.g. whether there was extreme weather), collection procedures, collection area, and brand, quantity and date of pesticide application, as required by the *WHO Guideline on good agricultural and collection practices* (7).

- Whether the whole plant or only a part is used. In the latter case, which part of the plant is used and its state, e.g. whole or reduced. For dried plant material, the drying system should be specified, if applicable.
- A description of the plant material based on visual (macroscopic) and/or microscopic examination.
- Suitable identity tests including, where appropriate, identification tests (such as TLC or other chromatographic fingerprint) for known active ingredients or markers. A reference sample should be available for identification purposes.
- Details of the assay, where appropriate, of active constituents or markers.
- Limit tests such as dry residue of liquids, ash value (total ash, and ash insoluble in hydrochloric acid), water-soluble extractives, moisture/water content and loss on drying (taking into account the presence of essential oils if any).
- Suitable methods for the determination of possible pesticide contamination and the acceptable limits for such contamination in herbal materials or herbal preparations used in the manufacture of herbal medicines.
- Tests for toxic metals and for likely contaminants, foreign materials and adulterants.
- Tests for fungal and/or microbiological contamination, fumigant residues (if applicable), mycotoxins, pest-infestations, radioactivity and their acceptable limits.
- Other appropriate tests (e.g. particle size, swelling index and residual solvents in herbal preparations and biological fingerprints such as induced fluorescent markers).

15.5 Specifications for starting materials (and also of primary or printed packaging materials) should include, if applicable, reference to a pharmacopoeial monograph.

15.6 If the herbal material for processing does not comply with its quality specifications, the rules that apply for its rejection, and to storage and disposal of the rejected herbal material, should be included.

15.7 Starting materials derived from or comprising genetically modified organisms should comply with existing national or international regulations and the label should include this information. Chemical protection of herbal materials should be in accordance with national and/or international regulations (7).

15.8 Qualitative and quantitative information on the active ingredients or constituents with known therapeutic activity in herbal materials and herbal preparations should be given as described in subsection 17.5 (labelling).

#### 15.9 *Finished herbal products*

- Tests for microbiological contamination and tests for other toxicants.

- Uniformity of weight (e.g. for tablets, single-dose powders, suppositories, capsules and herbal tea in sachets), disintegration time (for tablets, capsules, suppositories and pills), hardness and friability (for example, uncoated tablets), viscosity (for internal and external fluids), consistency (semisolid preparations), and dissolution (tablets or capsules), if applicable.
- Physical appearance such as colour, odour, form, shape, size and texture.
- Loss on drying, or water content.
- Identity tests, qualitative determination of relevant substances of the plants (e.g. fingerprint chromatograms).
- Quantification of relevant active ingredients, if they have been identified, and the analytical methods that are available.
- Limit tests for residual solvents.

15.10 The control tests and specifications for the finished herbal product should be such as to allow the qualitative and quantitative determination of the main active constituents. If the therapeutic activity of constituents is known, these constituents should be indicated in the documentation. If such substances are not known (e.g. because they are part of a complex mixture), the constituents useful for assessing the quality should be identified as markers. In both cases, the assay (i.e. quantitative determination) specifications should be defined. When the therapeutic activity of the constituents cannot be determined quantitatively, specifications should be based on the determination of markers.

15.11 If either the final product or the herbal preparation contains several herbal materials and a quantitative determination of each active ingredient is not feasible, the mixture of several active ingredients may be determined. The need for such a procedure should be justified.

15.12 The concept of different acceptance criteria for release versus shelf-life specifications applies to finished herbal medicines only and not to herbal materials and herbal preparations. Adequate retest periods should be established for the latter. Examples where this may be applicable include assay and impurity (degradation product) levels.

#### 15.13 *Herbal preparations*

The specifications of herbal preparations consist, depending on the preparation in question, of the relevant items of the specifications for herbal materials or for finished herbal products as outlined above.

#### *Processing instructions*

15.14 The processing instructions should describe the different operations to be performed on the plant material, such as drying, crushing, milling and sifting. They should also include the time and, if applicable, temperatures required in the drying process, and the methods to be used to control fragment or particle size. Instructions on removing foreign matter and other unwanted materials should also be given.

15.15 The drying conditions chosen should be appropriate to the type of plant material processed. These depend on both the character of the active ingredients (e.g. essential oils) and the type of plant part collected (e.g. root, leaf or flower). Drying by direct exposure to sunlight, if not specifically contraindicated, is

possible, but drying on the ground should be avoided. If the plant should be processed fresh, without drying, the reasons and criteria determining the use of fresh material should be stated.

15.16 For the production of processed extracts, the instructions should specify details of any vehicle or solvent that may be used, the durations and temperatures needed for extraction, and any concentration stages and methods that may be required.

15.17 The permissible environmental conditions e.g. temperature, humidity and standard of cleanliness, should be stated.

15.18 Any treatment, such as fumigation, used to reduce fungal or microbiological contamination or other infestation, together with methods of determining the extent of such contamination and potential residues, should be documented. Instructions on the conduct of such procedures should be available and should include details of the process, tests and allowable limits for residues together with specifications for apparatus used.

15.19 Steps in the processes of blending and adjustment to reach defined contents of pharmacologically active constituents should be clearly documented.

15.20 The rules that apply to the disposal of spent herbal material after processing should also be elaborated.

## 16. Good practices in production

16.1 To ensure not only the quality, but also the safety and efficacy of complex products of biological origin such as herbal medicines, it is essential that the steps in their production are clearly defined.

### *Selection of the first production step covered by these guidelines*

16.2 For medicinal plants—which are either cultivated or collected from the wild, and which may be used in crude form or subjected to simple processing techniques (such as cutting or comminuting)—the first critical step of their production, i.e. where the application of these guidelines starts, should be clearly designated. The rationale for this designation should be stated and documented. Guidance is provided below. However, for processes such as extraction, fermentation and purification, this rationale should be established on a case-by-case basis.

- Collection/cultivation and/or harvesting of medicinal plants should follow other relevant guidance such as the WHO *Guideline on good agriculture and collection practices (GACP) for medicinal plants* (7) or a national guideline.
- Generally, postharvest processing including primary cutting is (or should be) covered by GACP. If further comminuting is carried out in the manufacturing processing, it should be covered by GMP, or by these supplementary guidelines. If cutting and comminuting considerably reduce the probability of detection of adulteration or mix-up of herbal

materials, application of these supplementary guidelines may be extended to encompass these steps.

- When the active ingredient, as defined in the Glossary, consists exclusively of comminuted or powdered herbs, application of these guidelines starts at the physical processing following primary cutting and comminuting, and includes packaging.
- When herbal extracts are used, the principles of these guidelines should apply to any production step following postharvest processing.
- In the case of finished herbal products manufactured by fermentation, application of GMP should cover any production step following primary cutting and comminuting. Particular attention should be given to the introduction of cells from a cell bank into the fermentation process.

#### *General considerations*

16.3 Materials should be handled in a fashion that is not detrimental to the product. On arrival at the processing facility, the herbal material should be promptly unloaded and unpacked. During this operation, the herbal material should not come into direct contact with the soil. Moreover, it should not be exposed directly to the sun (except in cases where this is a specific requirement, e.g. sun-drying) and it should be protected from rain and microbiological contamination.

16.4 Attention should be paid to “classification” of clean area requirements taking into account the possible high degree of initial microbial contamination of herbal materials. Classification of premises as applied to sites for the production of other pharmaceutical substances may not be applicable to processing of herbal materials. Specific and detailed requirements should be developed to cover microbial contamination of equipment, air, surfaces and personnel, and also for rest rooms, utilities, ancillary and supporting systems (e.g. water and compressed air).

16.5 Care should be taken to choose cleaning methods appropriate to the characteristics of the herbal materials being processed. Washing dried herbal materials with water is generally inappropriate. When it is necessary to clean them, an air duster or air shower should be employed. In cases when immersion of herbal materials in water or other appropriate agents (such as disinfectants) for cleaning is unavoidable (e.g. to eliminate suspected coliform bacteria), it should be kept to a minimum.

16.6 The presence of plant materials from different species and varieties, or different plant parts should be controlled during the entire production process to avoid contamination, unless it is assured that these materials are equivalent.

16.7 If time limits are specified in the master production instructions, these limits should not be exceeded, to ensure the quality of intermediates and finished products. The less is known about the constituents responsible for the therapeutic activity, the more strictly this rule should be obeyed. Such time limits, however, may be inappropriate when processing to achieve a target value (e.g. drying to a predetermined specification) because completion of processing steps is determined by in-process sampling and testing.

***Mixing of batches and blending***

16.8 Herbal medicines with constituents of known therapeutic activity are often standardized (i.e. adjusted to a defined content of such constituents). The methods used to achieve such standardization should be documented. If another substance is added for these purposes, it is necessary to specify, as a range, the quantity that may be added. Blending different batches of a specific herbal material (e.g. before extraction) or by mixing different lots of similar herbal preparations may also be acceptable. Records should be maintained to ensure traceability. The blending process should be adequately controlled and documented and the blended batch should be tested for conformity with established specifications where appropriate.

16.9 Batches should be mixed only if it can be guaranteed that the mixture will be homogeneous. Such processes should be well documented.

16.10 Out-of-specification batches of herbal medicines should not be blended with other batches for the purpose of meeting specifications, except for standardization of the content of constituents with known pharmaceutical therapeutic effect. Every batch incorporated into the blend should have been manufactured using an established process and should have been individually tested and found to meet appropriate specifications prior to blending.

16.11 Where particular physical attributes of the material are critical, blending operations should be validated to show uniformity of the combined batch. Validation should include testing of critical attributes (e.g. particle size distribution, bulk density and tap density) that may be affected by the blending process.

16.12 The expiry date of the blended batch should be chosen according to the date of manufacture of the oldest batch in the blend.

**17. Good practices in quality control****17.1 *General***

17.1.1 The personnel of quality control units should have the necessary expertise in herbal medicines to enable them to carry out identification tests and recognize adulteration, the presence of fungal growth or infestations and lack of uniformity in a consignment of herbal materials.

17.1.2 The quality control of the herbal material, herbal preparations and finished herbal products should establish their quality, but does not imply the control of every single constituent.

**17.2 *Sampling***

17.2.1 Because herbal materials are an aggregate of individual plants and/or different parts of the same plant and thus have an element of heterogeneity, sampling should be carried out with special care by personnel with the necessary expertise.

17.2.2 Further advice on sampling and visual inspection is given in the WHO document *Quality control methods for medicinal plant materials* (6).

### 17.3 Testing

17.3.1 The identity and quality of herbal material, herbal preparations and of finished herbal products should be tested as described in *the Quality control methods for medicinal plant materials* (6). The minimum requirement for the technical equipment is for instruments to perform the tests described in (6). Moreover, each country should develop this basic requirement for technical equipment further, according to its own needs.

17.3.2 Herbal material, herbal preparations (including extracts) and finished herbal products can be categorized as follows:

- a. the active constituents are identified, and may be quantified as such;
- b. the main group of components which contribute to the activity (i.e. the constituents with known therapeutic activity) are known and can be quantified as a total (e.g. essential oils) or calculated using a representative substance belonging to the group (e.g. flavonoids);
- c. the former are not identified and/or not quantifiable, but marker substances are;
- d. others, where quantification (i.e. specification for a certain quantity of a constituent) is not applicable or feasible.

17.3.3 Identification methods may be based on:

- physical and, if applicable, macroscopic (organoleptic) and microscopic tests;
- chromatographic procedures (TLC, HPLC, HPTLC or gas-liquid chromatography (GLC)), spectrometric techniques (ultraviolet-visible (UV-VIS), IR, nuclear magnetic resonance (NMR), MS); and/or
- chemical reactions.

17.3.4 The identification test methods should be specific for the herbal material, herbal preparation or finished herbal product and ideally should be capable of discriminating between the required herbal material and potential substitutes or adulterants that are likely to occur. The identification methods used for groups a and b should be capable of detecting the said active ingredients and at least the main ingredients should be stated on the label. For group c, the analytical procedure should be based on characteristic constituents, if any.

17.3.5 Reference samples of herbal materials should be made available for use in comparative tests, e.g. visual and microscopic examination and chromatography.

17.3.6 Quantitative determination of known active components for members of groups a and b and of markers for members of group c is necessary.

17.3.7 The development and execution of quality control methods for herbal materials, herbal preparations and the finished herbal products



should be in line with subsection 15.1 (Specifications). Tests and quality requirements that are characteristic of the given analyte should be selected.

17.3.8 Particularly for herbal materials in group d and for finished herbal products containing such materials, characteristic chromatograms (and/or fingerprint chromatograms) may be applicable. Using these methods may ensure that the main constituents can be easily followed throughout the production process. Caution is necessary, however, for every delivery of herbal materials and every batch of herbal preparations (including extracts) will have slightly different chromatograms/fingerprints resulting from differences in chemical compositions caused by intrinsic or extrinsic factors.

#### 17.4 *Stability studies*

17.4.1 If the expiry date for a herbal material or herbal preparation is given, some stability data to support the proposed shelf-life under the specified storage conditions should be available. Stability data are always required to support the shelf-life proposed for the finished herbal products.

17.4.2 Finished herbal products may contain several herbal materials or herbal preparations, and it is often not feasible to determine the stability of each active ingredient. Moreover, because the herbal material, in its entirety, is regarded as the active ingredient, a mere determination of the stability of the constituents with known therapeutic activity will not usually be sufficient. Chromatography allows tracing of changes which may occur during storage of a complex mixture of biologically active substances contained in herbal materials. It should be shown, as far as possible, e.g. by comparisons of appropriate characteristics/fingerprint chromatograms, that the identified active ingredient (if any) and other substances present in the herbal material or finished herbal product are likewise stable and that their content as a proportion of the whole remains within the defined limits.

17.4.3 The fingerprint methods used for the stability studies should be as similar as possible to those used for quality control purposes.

17.4.4 For identified active ingredients, constituents with known therapeutic activity and markers, widely used general methods of assay, and physical and sensory or other appropriate tests may be applied.

17.4.5 To determine the shelf-life of finished herbal products, strong emphasis should also be placed on other tests in subsection 15.1 (Specifications), such as moisture content, microbial contamination and general dosage form control tests.

17.4.6 The stability of preservatives and stabilizers should be monitored. When these are not used, alternative tests should be done to ensure that the product is self-preserving over its shelf-life.

17.4.7 Samples used for stability studies should be stored in the containers intended for marketing.

17.4.8 Normally the first three commercial production batches should be included in the stability-monitoring programme to confirm the expiry date.

However, where data from previous studies, including pilot batches, show that the product is expected to remain stable for at least two years, fewer than three batches can be used. The testing frequency depends on the characteristics of the herbal medicinal products and should be determined on a case-by-case basis.

17.4.9 The protocol for ongoing stability studies should be documented. This would normally involve one batch per year being included in a stability-monitoring programme.

#### 17.5 *Packaging materials and labelling*

17.5.1 All packaging materials, such as bottles and other materials, should be stored properly. Controls on the issue and use of these packaging materials should be adequate to ensure that incorrect labels and cartons are not used.

17.5.2 All containers and closures should be thoroughly cleaned and dried before being used to pack the products.

17.5.3 There should be adequate information on the label (or the package insert) to inform the users of the composition of the product (in addition to the brand name, if any), indications or actions, directions for use, cautions and adverse reactions if any, and the expiry date.

17.5.4 Finished herbal products may contain several herbal materials and/or herbal preparations. Unless otherwise fully justified, the full quantitative composition of the herbal ingredients should be stated on the product label. If this is not possible, at least the main ingredients should be stated on the label while the full qualitative composition could appear on the package insert.

17.5.5 The qualitative and quantitative particulars of the active ingredients in herbal materials and herbal preparations should be expressed in the following ways:

- For herbal materials and herbal preparations consisting of comminuted or powdered herbal materials:
  - a. the quantity of the herbal material must be stated or, if constituents with known therapeutic activity are unidentified, the quantity of the herbal material/herbal preparation should be stated; or
  - b. the quantity of the herbal material/herbal preparation should be given as a range, corresponding to a defined quantity of constituents with known therapeutic activity (see examples).

Examples:

(a)

<i>Name of the active ingredient or active plant materials</i>	<i>Quantity of constituent</i>
<i>Valerianae radix</i>	900 mg

(b)

<i>Name of the active ingredient or active plant materials</i>	<i>Quantity of constituent</i>
<i>Sennae folium</i>	415–500 mg, corresponding to 12.5 mg of hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B

- For herbal preparations produced by steps, which exceed comminution, the nature and concentration of the solvent and the physical state of the extract should be given. Furthermore, the following should be indicated:
  - a. the equivalent quantity or the ratio of a herbal material to herbal preparation must be stated if therapeutic activity of the constituents is unknown (this does not apply to fatty or essential oils); or
  - b. if the therapeutic activity of the constituents is known, the quantity of the herbal preparation may be given as a range, corresponding to a defined quantity of the constituents with known therapeutic activity (see examples).

Examples:

(a)

<i>Name of the active substance or active herbal materials</i>	<i>Quantity of constituent</i>
<i>Valerianae radix</i>	25 mg dry ethanolic (96% v/v) extract (8:1) or 125 mg ethanolic (96% v/v) extract, equivalent to 1000 mg of <i>Valerianae radix</i>
<i>other ingredient</i>	
Dextrin	20–50 mg

(b)

<i>Name of the active substance or active herbal materials</i>	<i>Quantity of constituent</i>
<i>Sennae folium</i>	100–130 mg dry ethanolic (96% v/v) extract (8:1), corresponding to 25 mg of hydroxyanthracene glycosides, calculated as sennoside B
<i>other ingredient</i>	
Dextrin	20–50 mg

17.5.6 The composition of any solvent or solvent mixture used and the physical state of the extract should be identified.

17.5.7 If any other substance is added during the manufacture of the herbal preparation to adjust the level of constituents of known therapeutic activity, or for any other purpose, the added substance(s) should be described as such or as “other ingredients” and the genuine extract as the “active ingredient”. However, where different batches of the same extract are used to adjust constituents with known therapeutic activity to a defined content or for any other purpose, the final mixture should be regarded as the genuine extract and listed as the “active ingredient” in the unit formula.

## References

1. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4.
2. Good Manufacturing Practices: supplementary guidelines for the manufacture of herbal medicinal products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 8.
3. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2*. Geneva, World Health Organization, 1999 (Volume 2, Updated edition, 2004).
4. Guidelines for the assessment of herbal medicines. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fourth report*. Geneva, World Health Organization, 1996 (WHO Technical Report Series, No. 863), Annex 11. These guidelines were reproduced in *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 1*. Geneva, World Health Organization, 1997.
5. *General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine*. Geneva, World Health Organization, 2000.
6. *Quality control methods for medicinal plant materials*. Geneva, World Health Organization, 1998.
7. *WHO Guideline on good agricultural and collection practices (GACP) for medicinal plants*. Geneva, World Health Organization, 2003.
8. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2, Updated edition*. Geneva, World Health Organization, 2004.
9. *WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems*. Geneva, World Health Organization, 2004.

## 第Ⅱ章

### Section II

# WHO good manufacturing practices (GMP): main principles for pharmaceutical products<sup>1</sup>

## 目次

序論 .....	48
概要 .....	49
用語集 .....	49
医薬品産業における品質管理: 理念と根本要素 .....	54
1. 品質保証 .....	55
2. 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準 (GMP) .....	56
3. 衛生管理 .....	57
4. 適格性評価及びバリデーション .....	57
5. 苦情 .....	58
6. 製品の回収 .....	59
7. 受託製造・分析 .....	60
8. 自己点検及び品質監査 .....	62
9. 従業員 .....	64
10. 教育訓練 .....	67
11. 個人に対する衛生管理 .....	68
12. 施設 .....	68
13. 装置 .....	72
14. 原材料 .....	73
15. 文書化 .....	78
16. 製造に関する基準 .....	86
17. 品質管理に関する基準 .....	90
参考文献 .....	94

---

<sup>1</sup>Reproduced in its entirety from *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Fortieth report*. Geneva, World Health Organization, 2006 (WHO Technical Report Series, No. 937), Annex 3.

## 序論

Good Manufacturing Practices (GMP) に関する WHO の最初の草案が、第 20 回世界保健総会の要請 (決議 WHA20.34) を受け、1967 年に顧問団により作成された。その後この草案は、「医薬品及び特殊医薬品の製造及び品質管理に関する適正製造基準の要件 (案) “Draft requirements for good manufacturing practice in the manufacture and quality control of drugs and pharmaceutical specialities”」という標題で第 21 回世界保健総会に提出され、受理された。

改訂稿が 1968 年に「医薬品製剤規格に関する WHO 専門家委員会」により検討され、第 22 回報告書の添付資料として刊行された。その後、この文書は「国際薬局方」第 2 版の追補として 1971 年に再掲載 (一部改訂) された。

1969 年、世界保健総会が「国際間で流通する医薬品の品質に関する WHO 証明制度」の初版を決議 WHA22.50 において提言した時、GMP 原文が WHO 証明制度の不可欠な内容として採用された。1975 年、決議 WHA28.65 により、WHO 証明制度と GMP 原文の両方の改訂版が採択された。それ以降、本証明制度は拡大され、以下のものの証明が対象となっている。

- －食料生産動物に投与される動物用医薬品
- －製剤に使用する出発原料で、輸出加盟国と輸入加盟国の両方で法規制対象となっているもの
- －安全性及び有効性に関する情報 (1998 年決議 WHA41.18)

1992 年、GMP の要件に関する改訂案が 3 部構成で提出され、そのうち第 1 部と第 2 部のみを本文書に収載した (1)。

「医薬品産業における品質マネジメント: 理念と本質的要素」では、GMP の主要素やサブシステムと同様に品質保証の一般概念が概説される。その品質マネジメントは経営陣と製造責任者、品質管理者の三者の共同責任である。これには衛生管理、バリデーション、内部監査、従業員、施設、装置、原材料、記録が含まれる。

「製造及び品質管理に関する適正基準」では、品質保証の一般原則を実施するうえで、製造部門の従業員及び品質管理部門の従業員がそれぞれ講じるべき措置に関するガイダンスを示している。

この 2 つのパートはさらに、医薬品 GMP (Good Manufacturing Practices for Pharmaceutical

Products)の不可欠な部分がガイドラインとして追加され、補完された。こうした文書の全ては、世界保健機構のウェブページで入手できる。

([http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/index.html))

その後、GMP は大きく進展し、新たな改訂版を含む重要な国内・国際文書が提示された(2-5)。このように、主要原則を改正し、バリデーションの概念を取り入れる必要が生じてきている。

## 概要

認可された医薬品(販売承認)は、その国の所管当局から認可され、定期的に査察を受けている製造業者(医薬品製造業者)のみが製造すること。この GMP ガイドラインは、「国際間で流通する医薬品の品質に関する WHO 証明制度(WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce)」の要素の 1 つである GMP 遵守状況の適合性基準として使用するものであり、製造業の認定や製造施設の査察の根拠となる。また、本ガイドラインは政府査察官の教育訓練資料として用い、同様に医薬品産業における製造、品質管理、品質保証部門の従業員の教育訓練資料として用いることもできる。

本ガイドラインは、病院における大規模な製剤の製造及び臨床試験用の治験薬の製造を含む、医薬品の最終形態までの製造の業務に適用される。

以下に概説される適正基準は一般的なガイドラインとみなすべきものであり<sup>1</sup>、個別のニーズに合わせて改変してよい。ただし、品質保証の代替法の同等性を検証しなければならない。本ガイドラインは全体としては、製造部門又は環境保護部門の従業員の安全性に関する側面は網羅しておらず、これは通常、国内法規により規制される。製造におけるリスク及び従業員の安全性に関連するハザード分析の新たな考え方も、新たに提言している<sup>2</sup>。製造業者は作業員の安全性を保証し、外部環境の汚染防止に必要な措置を講じなければならない。WHO が指定する薬物の国際一般名(INN)が利用できる場合は、他の指定された名称と併せて利用すること。

## 用語集

以下に挙げる定義は、本ガイドラインで使用されている用語に当てはまる。本ガイドライン以外では、これらの用語は異なる意味で用いられる場合がある。

<sup>1</sup>本文書において「すること(should)」とは、強い推奨を意味する。

<sup>2</sup>参照：Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. *Thirty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 7

**原薬 ( active pharmaceutical ingredient ;API )**

製剤の製造に使用することを目的とする物質又は混合物で、製剤の製造に使用された時に製剤の有効成分となるもの。そのような物質は、疾患の診断、治療、緩和、処置又は予防において薬理活性などの直接の効果を示すこと、又は身体の構造及び機能に影響を与えることを目的としている。

**エアロック ( airlock )**

2枚以上の扉がある密閉された空間で、2つ以上の部屋(例:清浄度クラスが異なる)の間にある。それぞれの部屋を行き来する場合に、その間の空気の流れを制御することが目的となっている。エアロックは人が使用することを目的として設計される場合と、物品や装置のために使用することを目的として設計される場合がある。

**被認可者 ( authorized person )**

最終製品のロットが、その国で施行されている法規を遵守して製造され、試験され、出荷が承認されていることを保証する責任を有することが、その国の規制当局により認められている者。

**ロット(バッチ) ( batch ( or lot ) )**

均質と予測できる、一つの工程又は一連の工程で製造された出発原料、包装材料、又は製品の特定の量。一つのロットを複数のサブロットに分割する必要がある場合もあり、それらのサブロットは後で統合して最終的に均質なロットにする。最終滅菌をする場合、ロットサイズはオートクレーブの容量によって決まる。連続製造の場合には、ロットは製造の規定された画分に相当しなければならず、これは目的とする均質性を特徴として示す。ロットサイズは、特定の量又は特定の時間内に製造された量と定義される。

**ロット番号(バッチ番号) ( batch number ( or lot number ) )**

ラベル、ロット記録、対応する試験成績書などでロットを個別に識別するために用いる、数字及び/又は文字の組み合わせ。

**ロット記録 ( batch records )**

バルク製品又は最終製品の製造に関連するあらゆる文書。製品の各ロットの履歴及び最終製品の品質に関するあらゆる状況の履歴が記載される。

**バルク製品 ( bulk product )**

最終包装以前までのすべての工程段階が完了しているが、最終包装はまだ完了していない製品。



**校正 (calibration)**

計測器又は測定(特に秤量)、記録、制御システムによって指示される値、若しくは、実量器によって表される値と、参照標準の対応する値との間の関係を、特定の条件下で確定する一連の作業。測定結果の許容限度値を確立すること。

(「実量器」「参照標準」は International Vocabulary of Basic and General Terms in Metrology (国際計量基本用語集)の定義に準じている)

**清浄区域 (clean area)**

微粒子及び微生物による汚染の環境管理が規定されており、汚染の混入、生成、残留を抑制するように構築、使用されている区域。

**委託品(納入品) (consignment (or delivery))**

1つの製造業者が製造し、特定の依頼や注文に応じて1回に供給される医薬品。委託品は1つ又は複数の包装又は容器で構成される場合があり、また、2ロット以上に属する原材料が含まれる場合がある。

**汚染 (contamination)**

製造、検体採取、包装、再包装、保管又は輸送において生じる、出発原料や中間体の中あるいは表面への化学的又は微生物学的な不純物、若しくは異物の好ましくない混入。

**重要操作 (critical operation)**

医薬品の品質に変動を生じる可能性のある、製造工程中の操作。

**交叉汚染 (cross-contamination)**

他の出発原料又は製品によって製造中に生じる、出発原料、中間製品又は最終製品への汚染。

**最終製品 (finished product)**

最終容器への包装及びラベル表示を含め、製造の全段階が完了した最終形態。

**工程内管理 (in-process control)**

工程をモニターし、必要な場合には工程を調整して製品が規格に適合することを保証するため、製造中に実施するチェック。環境又は装置の管理も工程内管理の一環とみなされることがある。

**中間製品 (intermediate product)**

バルク製品になるまでにさらに製造段階を経なければならない、部分的に加工された製品。

**大用量輸液 (large-volume parenterals)**

非経口での適用を目的とする、最終剤形の 1 容器が 100 mL 以上の滅菌溶液。

**生産 (manufacture)**

医薬品の原材料及び製品の購入、製造、品質管理、出荷、保管、流通及びこれらに関連する管理を含むすべての作業。

**製造業者 (manufacturer)**

医薬品の製造、包装、再包装、ラベル表示、再表示などの作業を実施する企業。

**販売承認(製品販売許可、登録証明書) (marketing authorization (product license, registration certificate))**

製品の詳細な組成及び処方、その成分及び最終製品自体の薬局方その他の認知された規格を設定し、包装、ラベル表示、有効期間の詳細を記述する、関係医薬品規制当局が発行する法的文書。

**製品標準書 (master formula)**

出発原料とその量、包装材料を規定し、最終製品の規定の量を製造する際に必要な手順及び注意事項について述べ、また工程内管理を含め工程に関する指示事項が記載された文書。

**マスター記録 (master record)**

ロット記録の基本となる文書又は一連の文書（未記入のロット記録）。

**包装 (packaging)**

バルク製品を最終製品とするために実施する必要がある、充填及びラベル表示を含むすべての作業。無菌条件下での無菌製剤の充填、又は最終滅菌が予定される製品の充填は、通常は包装の一環とはみなされない。

**包装材料 (packaging material)**

医薬品の包装に使用される、印刷物を含む材料。ただし、輸送や運搬に用いられる外包装は除く。包装材料は、製品と直接接触するためのものか否かにより、一次包装又は二次包装とされる。

**医薬品 (pharmaceutical product)**

ヒト又は動物への使用を目的とする物質又は製品で、最終製剤もしくは最終製剤にするために用いる出発原料であり、輸出国及び/又は輸入国の医薬品関連法規の規制に従うもの。

**製造 (production)**

原材料の受入から、加工、包装、再包装、ラベル表示、再表示を経て最終製品の完成に至る、医薬品の生産工程に関与するすべての作業。

**適格性評価 (qualification)**

施設、システム、機器の各部分が正しく作動し、実際に期待される結果が得られることを証明する行為。ときに、「バリデーション」という用語の意味が拡大され、適格性評価の概念が含まれることがある。

**品質保証 (quality assurance)**

55 ページ参照。

**品質管理 (quality control)**

56 ページ参照。

**隔離保管 (quarantine)**

合格、不合格、再加工の判定を待つ間、物理的又はその他の有効な方法で隔離された出発原料、包装材料、中間体、バルク製品又は最終製品の状態。

**照合 (reconciliation)**

理論上の量と実際の量を比較すること。

**回収 (recovery)**

前のロット(又は再蒸留した溶媒やそれに類するもの)の全部又は一部で要求品質を満たすものを、生産の特定の段階において別のロットに導入すること。これには、廃棄物から不純物を除去して純物質を得ることや、分離して使用するために使用済の原材料を回収することなどが含まれる。

**再加工 (reprocessing)**

設定規格に適合しない場合に、バリデーション済みの製造工程内において一つのロット(バッチ)の工程内の薬物、バルク工程の中間体(生物薬品の最終バルク中間体)又はバルク製品のロット全体又は一部に対して、前工程を再実施すること。再加工の手順は、生物薬

品にはときに必要となると予測され、そのような場合には販売承認の一環としてバリデーションを行い、予め承認を得ること。

### **再処理 (reworking)**

設定規格に適合しない場合に、一つのロットの工程内若しくはバルク工程の中間体(生物薬品の最終バルク中間体)又は最終製品に対して、別の製造工程を行うこと。再処理は予測されない出来事であり、販売承認の一環として予め承認を得るものではない。

### **独立型区域 (self-contained area)**

十分に確立された手順、管理及びモニタリングにより、従業員及び装置の移動を含む作業のすべてを完全かつ全面的に分離させた施設。これには物理的な障壁、分離した空気処理システムなどが含まれるが、必ずしも分離された別の2つの建物を意味するわけではない。

### **規格 (specification)**

製造時に使用又は入手する製品又は原材料が適合すべき詳細な要件のリスト。品質評価の根拠となる。

### **標準業務手順書 (standard operating procedure ;SOP)**

作業実施の指示について、公認され文書化された手順であり、必ずしも特定の製品又は原材料に特定されない(例:機器の操作、保守及び清掃、バリデーション、施設の清掃、環境管理、検体採取及び点検)。ある種の SOP は、製品別の製造記録原本及びロット製造記録を補足するために使用されることもある。

### **出発原料 (starting material)**

医薬品の製造に用いられる、規定された品質の物質。ただし包装材料は除く。

### **バリデーション (validation)**

GMP の原則に従い、手順、工程、機器、原材料、作業又はシステムにより実際に期待される結果が得られることを証明する行為 (適格性評価 qualification を参照)。

## **医薬品産業における品質管理:理念と根本要素<sup>1</sup>**

医薬品産業全体における品質管理は通常、最高管理職が正式に表明し、許可する「品質方針」(品質に関する組織の全体的な目的と方向性)を定め、実施するマネジメント機能の

<sup>1</sup>Good manufacturing practices for pharmaceutical products, Part One. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992, (WHO Technical Report Series, No. 823) Annex 1.

側面と定義される。

品質マネジメントの基本要素を以下に挙げる。

- 組織構造、手順、工程及び資源を含む適切な基盤すなわち「品質システム」
- 製品(又はサービス)が品質に関する特定の要件に適合するという十分な信頼性を保証するために必要な、体系的に行われる行為。そのような行為の全体を「品質保証」という。

組織内では、品質保証はマネジメントの手段の役割を果たす。契約者間においては、品質保証は供給業者に対する信頼を作り出す役割も果たす。

品質保証、GMP 及び品質管理の概念は、品質マネジメントの相互に関連する側面である。その関連性と、医薬品の製造及び管理における根本的な重要性を強調するために、これらについてここで説明する。

## 1. 品質保証

### 1.1 原則

「品質保証」とは、製品の品質に個別に、又は集合的に影響を及ぼすあらゆる事柄を網羅する幅広い概念であり、意図した用途に必要な品質を満たす医薬品であることを保証する目的で整備された態勢の総体である。したがって品質保証には、製品の設計や開発など本ガイドラインの範囲外のものを含め、GMP をはじめとする諸要素が取り入れられている。

### 1.2 医薬品の生産に適した品質保証システムは、以下の事項を保証する必要がある：

- a. 医薬品が、GMP 及び Good Laboratory Practice (GLP)<sup>1</sup>、Good Clinical Practice (GCP)などのその他の関連基準の要件を考慮して設計され、開発されていること。
- b. 製造及び管理の作業が文書に明記されており、GMP の要件を満たしていること。
- c. 管理職の責任が職務記述書に明記されていること。
- d. 正しい出発原料及び包装材料の生産、供給及び使用のための態勢が整備されていること。
- e. 出発原料、中間製品、バルク製品に必要なあらゆる管理及びその他の工程内の管理、校正、バリデーションが実施されていること。
- f. 最終製品が、規定の手順に従って正しく加工され、チェックされていること。

---

<sup>1</sup> 化学物質の性質に関するデータを得る試験を規定し、ヒトの健康及び環境に関する安全性を保証する基準。"Good laboratory practices in governmental drug control laboratories" in *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtieth report*. Geneva, World Health Organization, 1987 (WHO Technical Report Series, No. 748), Annex 1 において述べられているものとは異なる。

- g. 販売承認及び医薬品の製造、管理、出荷に関連するその他の規制の要件に従って各製造ロットが製造され、管理されていることを被認可者（総括製造販売責任者）が証明するまでは、その医薬品は販売もしくは供給されないこと（セクション 9.11 及び 9.12 も参照）。
- h. 医薬品が、有効期間を通してその品質が維持されるように、製造業者により保管され、流通され、その後取り扱われることを可能な限り保証するための、十分な態勢が存在していること。
- i. 品質保証システムが有効であることや適用できることを定期的に評価する自己点検及び/又は品質監査の手順があること。
- j. 逸脱が報告され、調査され、記録されること。
- k. 製品の品質に影響を与える可能性のある変更を承認するシステムがあること。
- l. 工程の一貫性を確認し、継続的な改善を保証する目的で、医薬品の品質の定期的評価が実施されること。

- 1.3 製造業者は医薬品の品質に対する責任を負い、医薬品が使用目的に適しており、販売承認の要件に適合し、安全性、品質又は有効性が不十分であるために患者がリスクにさらされることがないことを保証しなければならない。この品質目標の達成は上級管理職の責任であり、社内のさまざまな部門のあらゆるレベルのスタッフ、ならびに供給業者及び流通業者の参加と確約が求められる。品質目標を確実に達成するには、包括的に設計され、適正に実施される、GMP 及び品質管理を組み込んだ品質保証システムがなければならない。そのシステムをすべて記録し、有効度をモニターするべきである。品質保証システムのすべての部分に、ふさわしい従業員を必要な人数配置し、適切な施設、装置、設備を備えること。

## 2. 医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準 (GMP)

- 2.1 GMP は品質保証において、製品が一貫性をもって製造され、使用目的に適し、販売承認により要件とされる品質基準に準じて管理されることを保証する部分である。GMP は、いかなる医薬品製造にも内在するリスクを低減することを第一義としている。そのようなリスクには基本的に、交叉汚染（特に、予期しない汚染物質）と、容器のラベルが誤っているなどの理由で生じる混同（取り違い）の 2 つのタイプがある。GMP においては：
- a. すべての製造工程が明確に規定され、経験に照らして系統的に精査され、規格に適合した求められる品質の医薬品を一貫性をもって製造する能力があることが実証される。
  - b. 適格性評価とバリデーションが実施される。
  - c. 以下のような必要な資源がすべて提供される：
    - (i) 適切な資質を有し、教育訓練を受けた従業員

- (ii) 十分な施設とスペース
  - (iii) 適切な装置と水道、ガスなどの供給
  - (iv) 適切な原材料、容器、ラベル
  - (v) 承認された手順書と指図書
  - (vi) 適切な保管と輸送
  - (vii) 工程内管理に必要な従業員、試験室、装置
- d. 指図書及び手順書は、設置されている設備に具体的に適用される、明快で曖昧さのない言葉を用いて書く。
  - e. 作業者は、手順を正しく実施するように教育訓練を受ける。
  - f. 製造時に(手書き、及び/又は記録装置を用いて)記録を行い、規定された手順書及び指図書により要件とされる全段階が実際に行われ、製品の量と品質が予測通りであることを示す。また、重大な逸脱があれば完全に記録し、調査する。
  - g. ロットの完全な履歴の追跡を可能にする、生産及び流通を網羅する記録を、分かりやすくアクセス可能な形で保存する。
  - h. 製品の正しい保管と流通により、品質に対するリスクを最小限に抑える。
  - i. 販売又は供給された製品のいずれのロットをも回収できるシステムがある。
  - j. 市販品に関する苦情を検討し、品質欠陥の原因を調査し、欠陥品については再発を防止するため適切な措置を講じる。

### 3. 衛生管理

- 3.1 医薬品の生産のあらゆる側面において、高度な衛生管理を実践すること。衛生管理の範囲は、従業員、施設、装置、器具、製造原材料・包装、清掃・消毒用品及び製品の汚染源となりうるあらゆるものを網羅する。潜在的汚染源は、統合された包括的な衛生管理プログラムにより除去すること(個人衛生管理についてはセクション 11、公衆衛生についてはセクション 12「施設」を参照)。

### 4. 適格性評価及びバリデーション

- 4.1 各製薬会社は GMP に準じ、特定の作業の重要な側面が管理されていることを証明するためには、どのような適格性評価及びバリデーションの作業が必要かを特定すること。
- 4.2 各社の適格性評価及びバリデーションのプログラムの重要な要素を、バリデーション基本計画において明確に規定し、記録すること。
- 4.3 適格性評価及びバリデーションは、次の事項を示す文書化された証拠を確立し、提供すること:
  - a. 施設、補助的な用役設備、装置、工程が GMP の要件に準拠して設計されている(設

計時適格性評価[DQ])。

- b. 施設、補助的な用役設備、装置が設計仕様に準じて構築され、据え付けられている(設備据付時適格性評価[IQ])。
  - c. 施設、補助的な用役設備、装置が設計仕様に準じて作動する(運転時適格性評価[OQ])。
  - d. 特定の工程から、設定規格及び品質特性に適合する製品が一貫して製造される(プロセスバリデーション[PV]。性能適格性評価[PQ]ともいう)
- 4.4 施設、設備、装置又は工程の重要な変更を含め、製品の品質に直接的又は間接的に影響を及ぼす可能性のある作業のどの側面に対しても、適格性を評価し、バリデーションを行うこと
- 4.5 適格性評価及びバリデーションは、一回実施すれば終わりとみなさないこと。最初に実施したら、引き続き継続的なプログラムを行うこととし、また、毎年行うこと。
- 4.6 継続したバリデーションの実施を維持するという確約を、品質マニュアルやバリデーション基本計画などの会社の関連文書に明記すること。
- 4.7 バリデーションを実施する責任を明確に規定すること。
- 4.8 バリデーション試験は GMP の根本的な部分であり、予め設定され承認されたプロトコルに従って実施すること。
- 4.9 記録された結果と達した結論を要約した報告書を作成し、保管すること。
- 4.10 実施されたバリデーションの結果に基づいて工程及び手順を設定すること。
- 4.11 分析試験法、自動装置、清掃手順のバリデーションについては特に注意を払うことが極めて重要である。

## 5. 苦情

### 5.1 原則

苦情その他、欠陥がある可能性のある製品に関する情報はすべて、手順書に従って慎重に検討し、是正措置を講じること。

- 5.2 苦情を処理し、講じるべき措置を決定する責任者と、責任者を補佐する十分な補助スタッ



フを指名すること。責任者が被認可者（総括製造販売責任者）と異なる場合は、苦情、調査又は回収があれば被認可者（総括製造販売責任者）に知らせること。

- 5.3 製品欠陥の可能性のある苦情の場合に、回収を検討する必要性を含め講じるべき措置について述べた手順書を整備すること。
- 5.4 苦情が偽造により生じたものであるか否かの立証に、特に注意を払うこと。
- 5.5 製品欠陥に関する苦情があれば、その詳細を含めて記録し、徹底的に調査すること。そのような調査の照査には通常、品質管理の責任者が関与すること。
- 5.6 あるロットにおいて製品欠陥が発見されるか、疑われる場合は、他のロットへの影響をチェックすべきか否かを検討すること。特に、欠陥のあるロットからの再加工品を含むロットを調査すること。
- 5.7 苦情の調査と評価を行ったら、必要に応じ、場合によっては製品回収を含め、適切なフォローアップの措置を講じること。
- 5.8 苦情の結果として決定された事項及び講じられた措置はすべて記録し、対応するロット記録を参照すること。
- 5.9 苦情記録を定期的に照査することで、場合によっては市販品の回収が妥当と考えられるような、注意が必要な特定の問題や再発している問題がないか確認する。
- 5.10 製造業者が、製造の欠陥、製品の劣化、偽造などの製品の重大な品質問題の可能性を受けて措置を検討している場合は、関係当局に通知すること。

## 6. 製品の回収

### 6.1 原則

欠陥があることが明らかになっている製品やそれが疑われる製品を、市場から迅速かつ効率的に回収するシステムを整備すること。

- 6.2 被認可者（総括製造販売責任者）は、回収の実行と調整の責任を負うこと。また、回収のすべての局面を適切な緊急度で処理するのに十分なスタッフを配置すること。
- 6.3 定期的に照査され更新されている、回収活動の組織のために設定された手順書を整備す

ること。回収の業務を、流通網の必要な段階で迅速に開始する能力があること。

- 6.4 手順書には、回収された製品の最終的措置を決定する間、隔離された安全な区域に保管する指示を含めること。
- 6.5 製品に欠陥があるため、又は欠陥が疑われるために回収する意図がある場合は、当該製品が流通しているすべての国の関係当局に、その旨を迅速に通知すること。
- 6.6 効率的な回収ができるように、流通記録は被認可者（総括製造販売責任者）がすぐに利用できるようにしておき、流通記録には卸売業者及び直接供給している顧客（輸出品の場合には臨床試験用サンプル及び医療用サンプルを受け取った者を含む）に関する十分な情報が記載されていること。
- 6.7 回収プロセスの進行をモニターし、記録すること。記録には、製品の処分についても記載すること。製品の供給量と回収量の照合を含め、最終報告書を発行すること。
- 6.8 ときおり回収計画の効率を試験し、評価すること。

## 7. 受託製造・分析

### 7.1 原則

受託製造・分析は、製品、作業、分析の品質が不満足なものになるような誤解を避けるため、正確に規定し、合意し、管理すること。

### 一般的事項

- 7.2 技術面などの取り決めの変更案を含め、受託製造・分析の取り決めはすべて、当該製品の販売承認に準じて行うこと。
- 7.3 契約において、委託者が受託者の設備を監査する権利を認めること。
- 7.4 受託分析の場合、出荷の最終承認は被認可者（総括製造販売責任者）が出さなければならない。

### 委託者

- 7.5 委託者は、受託者の必要な作業や試験を適切に実施する能力を評価し、委受託業務を承認し、本ガイドラインに述べる GMP の原則が遵守されることを契約により保証する責任を有する。

- 7.6 委託者は、委託する作業を販売承認及びその他の法的要件に従って正しく実施するのに必要なあらゆる情報を、受託者に提供すること。施設、装置、従業員、他の原材料又は他の製品に危険を及ぼす可能性のある、製品、作業又は試験に関連する問題があれば、委託者は受託者がその問題を十分に認識するようにすること。
- 7.7 委託者は、受託者が提供する加工されたすべての製品及び原材料がその規格に適合していること、又は製品が被認可者（総括製造販売責任者）により出荷されたことを保証すること。

### 受託者

- 7.8 受託者は、委託者により発注された作業を十分に実施するのに適した施設、装置、知識、経験、適格者を有していなければならない。受託製造は、製造許可を有する製造業者のみが請け負える。
- 7.9 受託者は、契約により委託されたいかなる作業も、委託者が事前に取り決めた評価して承認しない限り、第三者に渡さないこと。受託者と第三者の間の取り決めは、元の委託者・受託者間と同じように製造と分析に関する情報が利用できることを保証すること。
- 7.10 受託者は、製造及び/又は分析を行う製品の品質に悪影響を及ぼすおそれのある、いかなる行為も控えること。

### 契約

- 7.11 委託者と受託者の間に、各々の責任が明確化された契約書がなければならない。
- 7.12 被認可者（総括製造販売責任者）が製品の各ロットの販売の出荷判定又は試験成績書の発行において全面的に責任を負い、各ロットが市販承認の要件を遵守して製造され、遵守が確認されることを保証する方法を、契約書に明記しなければならない。
- 7.13 契約の技術的側面は、製薬技術、分析及びGMPの適切な知識を有する適格者が作成すること。
- 7.14 製造及び分析のあらゆる取り決めは、承認内容に準じて行い、両当事者が合意しなければならない。
- 7.15 契約書には、原材料の購入、試験、出荷の責任者、製造及び工程内管理を含む品質管理の責任者、検体採取と分析の責任者を明記すること。受託分析の場合、受託者が製造

施設において検体を採取すべきか否かを契約書に記載すること。

- 7.16 製造、分析、流通の記録及び標準検体を委託者が保管するか、委託者が入手できるようにすること。苦情又は欠陥の疑いが生じた場合に、製品の品質の評価に関連する記録がアクセス可能であり、そのことが委託者の欠陥/回収手順書に規定されていなければならない。
- 7.17 契約書には、出発原料、中間体、バルク製品、最終製品が不合格と判定された場合の取り扱いについて記載すること。また、受託分析により、試験された製品を不合格としなければならない場合の取り扱い手順も、契約書に記載すること。

## 8. 自己点検及び品質監査

### 8.1 原則

自己点検の目的は、製造及び品質管理のすべての側面における製造業者の GMP 遵守状況を評価することである。自己点検プログラムは、GMP の実施に不備があれば、必要な是正措置を推奨するように設計すること。自己点検は定期的を実施することとし、加えて、製品回収や度重なる不合格判定、保健当局による査察の通知を受けた時など、特別な場合にも実施してよい。自己点検の担当チームは、GMP の実施を客観的に評価できる従業員により構成すること。推奨された是正措置はすべて実施すること。自己点検の手順を記録し、有効なフォローアップのプログラムを整備すること。

### 自己点検の項目

- 8.2 要件の最低限かつ統一された基準を示すため、自己点検の指図書を設定すること。これには、以下の項目を最低限網羅した GMP の要件に関する質問票を含めてもよい：
- a. 従業員
  - b. 従業員向けの設備を含む施設
  - c. 建物と装置の保守
  - d. 出発原料及び最終製品の保管
  - e. 装置
  - f. 製造及び工程内管理
  - g. 品質管理
  - h. 記録
  - i. 衛生管理
  - j. バリデーション及び再バリデーションのプログラム
  - k. 計測器又は測定装置の校正
  - l. 回収手順

- m. 苦情の管理
- n. ラベルの管理
- o. 過去の自己点検の結果と講じられた是正措置

#### **自己点検チーム**

- 8.3 管理者は、GMP に精通した各分野の専門家からなる自己点検チームを選任すること。このチームのメンバーは、社内から指名しても社外から指名してもよい。

#### **自己点検の頻度**

- 8.4 自己点検を実施する頻度は、各社の必要性により異なるが、少なくとも年 1 回実施することが望ましい。頻度を手順書に明記すること。

#### **自己点検報告書**

- 8.5 自己点検が完了したら報告書を作成すること。報告書には以下のものを記載すること：
- a. 自己点検の結果
  - b. 評価及び結論
  - c. 推奨される是正措置

#### **フォローアップの措置**

- 8.6 有効なフォローアップのプログラムを整備すること。会社の管理者は、必要に応じ、自己点検報告書と是正措置の両方を評価すること。

#### **品質監査**

- 8.7 品質監査を実施して自己点検を補うと有効な場合がある。品質監査とは、品質システムを改善するという特定の目的のために、品質システムの全体又は一部を検討し、評価することである。品質監査は通常、外部又は独立の専門家か、この目的のために管理者から指名されたチームが実施する。そのような監査は、供給業者及び受託者に対象が拡大されることもある(セクション 7「受託製造・分析」参照)。

#### **供給業者の監査及び承認**

- 8.8 品質管理の責任者は、他の関連部門とともに、設定規格に適合する出発原料及び包装材料を確実に供給できる供給業者を承認する責任を負うこと。
- 8.9 供給業者を承認済みの供給業者のリスト又は規格に加える前に、供給業者の評価を行うこと。評価には、供給業者の履歴と供給される原材料の性質を考慮すること。監査が必要ならば、供給業者が GMP の基準を満たすことができるか否かを監査により判断すること。

## 9. 従業員

### 9.1 原則

品質保証の十分なシステムの設定及び維持、医薬品及び有効成分の適正な生産及び管理は、従業員に依存する。そのため、製造業者が責任を有するすべての業務を実施するのに十分な適格者を確保しなければならない。個別の責任は明確に規定し、関係者に理解させ、記録しておくこと。

### 一般的事項

- 9.2 製造業者は、必要な適格性と実践経験を有する従業員を十分確保すること。各人に課される責任は、品質にリスクをもたらすほど広範囲にしないこと。
- 9.3 すべての責任者は、明記された個別の業務をもち、各自の責任を果たすのに十分な権限を有すること。各自の業務は、十分な適格性を有する指定代理人に委任できる。GMP の適用に関する従業員の責任には、欠落や説明のつかない重複がないようにすること。製造業者は組織図を整備すること。
- 9.4 すべての従業員は各自に影響のある GMP の原則を認識し、衛生指導を含め、各自のニーズに関連する初期教育訓練及び継続的教育訓練を受けること。従業員全員に、高い品質基準の設定及び維持を支援する意欲を持たせること。
- 9.5 製造、保管、品質管理区域に権限のない者が立ち入らないように予防措置を講じること。それらの区域における作業の従事者でない者は、そこを通路として使用しないこと。

### 主担当者

- 9.6 主担当者としては、製造部門の長、品質管理部門の長、被認可者（総括製造販売責任者）が挙げられる。通常は重要なポストには常勤の従業員を配置すること。製造部門の長及び品質管理部門の長は、互いに独立していること。大規模な組織においては、機能の一部を委任する必要がある場合もあるが、責任は委任できない。
- 9.7 医薬品の製造及び品質管理を監視する主担当者は、国の法令で要件とされている科学教育の習得と実践経験を有すること。これらの者の教育には、以下のものが適切に組み合わされた研究が含まれていること：
- 化学（分析化学又は有機化学）又は生化学
  - 化学工業
  - 微生物学
  - 薬学及び製薬技術

- e. 薬理学及び毒物学
- f. 生理学
- g. その他の関連科学

また、これらの者は、医薬品の製造及び品質保証における十分な実践経験を有すること。そのような経験を得るには、専門家の指導下で業務を遂行する準備期間が必要な場合がある。専門家の科学教育及び実践経験は、科学的な原理と理解を医薬品の製造及び品質管理において遭遇する実際問題に適用して、独立して専門的判断を下せるようなものであること。

9.8 製造部門の長と品質管理部門の長は一般に、品質関連の責任を一部分担したり、共同で負ったりする。こうした責任としては、国の法規によって異なるが、以下のようなものがある：

- a. 修正されたものを含め、手順書及びその他の文書の許可
- b. 製造環境のモニタリングと管理
- c. 工場の衛生管理
- d. プロセスバリデーション及び分析装置の校正
- e. 品質保証の適用と原則を含む、教育訓練
- f. 原材料供給業者の承認とモニタリング
- g. 受託製造業者の承認とモニタリング
- h. 原材料及び製品の保存条件の指定とモニタリング
- i. 工程内管理の実施と評価
- j. 記録の保存
- k. GMP の要件の遵守状況のモニタリング
- l. 製品の品質に影響を及ぼしうる要因をモニターするための点検、調査、検体採取

9.9 製造部門の長は一般に、以下の責任を有する：

- a. 必要な品質を得るため、適切な文書に従って製品が製造され、保管されることを保証する。
- b. 工程内管理を含む製造作業に関連する指示事項を承認し、厳密に実施されることを保証する。
- c. 製造記録が指定された者により評価され、署名されることを保証する。
- d. 部門、施設及び装置の保守をチェックする。
- e. 適正なプロセスバリデーション及び管理装置の校正が実施され、記録され、その記録書が提示されることを保証する。
- f. 製造従業員に必要な初期教育訓練及び継続的教育訓練が実施され、必要に応じて訓練が変更されることを保証する。

- 9.10 品質管理部門の長は一般に、以下の責任を有する：
- a. 出発原料、包装材料、中間体、バルク製品、最終製品を各々の規格に基づいて合否判定する。
  - b. ロットごとの記録を評価する。
  - c. 必要な試験がすべて実施されていることを保証する。
  - d. 検体採取の指示事項、規格、試験法その他の品質管理に関する手順を承認する。
  - e. 委託により実施された分析を承認し、モニターする。
  - f. 部門、施設及び装置の保守をチェックする。
  - g. 分析法のバリデーションを含む適正なバリデーション及び管理装置の校正が実施されていることを保証する。
  - h. 品質管理従事者に必要な初期教育訓練及び継続的教育訓練が実施され、必要に応じて変更されることを保証する。

品質管理スタッフのその他の業務についてはセクション 17.3 及び 17.4 に要約している。

- 9.11 被認可者(総括製造販売責任者)は、最終製品の品質に関する技術的要件又は法的要件の遵守、及び最終製品の販売のための出荷の承認の責任を有する。
- 9.12 被認可者(総括製造販売責任者)はその他、下記のような業務にも関与する：
- a. 品質システムの実施(及び必要な場合には確立)
  - b. 会社の品質マニュアル作成への参加
  - c. 定期的な内部監査又は自己点検の監督
  - d. 品質管理部門の監督
  - e. 外部(供給業者)の監査への参加
  - f. バリデーション計画への参加
- 9.13 最終ロット又は最終製品の出荷承認の権限は、適切な能力と経験を有し、承認された手順に従って製品を出荷判定することができる者を指名し、委任することができる。これは通常、品質保証部門がロット照査により行う。
- 9.14 ロットの出荷承認の責任者は、以下の要件を満たしていることを必ず確認すること：
- a. 当該ロットが製品の販売承認及び製造承認の要件を満たしていること。
  - b. WHO が刊行したガイドラインに定められている GMP の原則とガイドラインに準じていること。
  - c. (前項と)異なる場合は、製造及び試験の主要工程がバリデーションされていること。
  - d. 必要なチェック及び試験がすべて実施され、製造条件及び製造記録が確認されてい



ること。

- e. 製品が出荷される前に、製造又は品質管理における計画された変更又は逸脱が、適切に規定された報告システムに従って通知されていること。そのような変更は、医薬品規制当局に通知し、承認を得る必要がある場合がある。
- f. 計画された変更又は逸脱を対象とし、追加の検体採取、点検、試験、チェックが必要に応じて実施されているか、開始されていること。
- g. 必要な製造及び品質管理の記録がすべて完了し、適切な教育訓練を受けた監督者により承認されていること。
- h. 適切な監査、自己点検及び抽出検査が、経験があり教育訓練を受けたスタッフにより実施されていること。
- i. 品質管理部門の長の承認が得られていること。
- j. 直接照査の対象になっている生産ロットと特に関連しないものも含め、全ての要因が検討されていること(例: 共通の投入原材料から得られた生産ロットの小分け、連続製造運転に関連する要因)。

## 10. 教育訓練

- 10.1 製造業者は、業務により製造区域又は管理試験室に入る全従業員(技術、保守、清掃の従事者を含む)、及び必要に応じてその他の従業員にも、文書化されたプログラムに従って教育訓練を実施すること。
- 10.2 GMP の理論と実践に関する基本的な教育訓練のほかに、新たに採用された従業員には、各自に割り当てられた業務に適した教育訓練を行うこと。継続的な教育訓練も行い、その実務上の有効性を定期的に評価すること。承認された教育訓練プログラムを整備すること。教育訓練記録を保管すること。
- 10.3 汚染が害となる区域(例: 清浄区域や、活性、毒性、感染性、感作性の強い物質を取り扱う区域)で作業を行う従業員には、そのために特化した教育訓練を行うこと。
- 10.4 品質保証の概念及びその理解と実施を助けるあらゆる手段について、教育訓練の研修において十分に検討すること。
- 10.5 来訪者や教育訓練を受けていない従業員は、製造区域及び品質管理区域には立ち入らせないことが望ましい。これが避けられない場合には、予め必要な情報(特に個人衛生管理について)を与え、規定された保護服を着用させること。それらの者を厳重に監視すること。
- 10.6 コンサルタント及び契約スタッフについて、彼らが提供するサービスに対する適格性を評

価すること。その証拠を教育訓練記録に含めること。

## 11. 個人に対する衛生管理

- 11.1 全従業員に対し、雇用前及び雇用期間中、必要に応じ健康診断を実施すること。目視検査を実施する従業員には、定期的に眼検査も行うこと。
- 11.2 全従業員に対し、衛生管理の実践に関する教育訓練を行うこと。製造工程に携わる全員が高度の衛生管理を遵守すること。特に、製造区域に入る前に手を洗うように、従業員に指示すること。この旨を示す掲示を貼り、指示が守られるようにすること。
- 11.3 製品の品質に悪影響を与えるおそれのある、明らかな疾患又は外傷を有することが認められた者には、症状がリスクと判断されなくなるまで出発原料、包装材料、工程内の原材料、製剤の取り扱いを許可しないこと。
- 11.4 製品に悪影響を与えるおそれがあると考えられる状態(工場、装置又は従業員に関連する)があれば直属の上司に報告することを、全従業員に対して指示、奨励すること。
- 11.5 作業者と出発原料、一次包装材料、中間製品又はバルク製品との直接接触を避けること。
- 11.6 製品の汚染予防を確実にするため、従業員は各自が実施する業務に適した、全身を覆う清潔な作業着(髪を覆うものを含む)を着用すること。再使用できる作業着の場合、着用後のものは、洗濯し、必要ならば消毒又は滅菌を行うまで別の密閉容器に保管しておくこと。
- 11.7 喫煙、飲食、ガムを噛むこと及び植物、飲食物、喫煙用品、個人の薬を、製造区域、試験区域、保管区域、又はそれらのものが製品の品質に悪影響を及ぼしうるその他の区域に持ちこむことは禁止とすること。
- 11.8 保護服の着用を含む衛生管理手順は、臨時従業員、常勤従業員、非従業員(例:受託業者の従業員、来訪者、上級管理職、査察官)を問わず、製造区域に入る全員に当てはまる。

## 12. 施設

### 12.1 原則

施設は、実施する作業に適するように配置し、設計し、建設し、改造すること。

### 一般的事項

- 12.2 施設のレイアウトと設計は、過失のリスクを最小限に抑え、効率的な清掃と保守ができるよ

うにして、交叉汚染、塵埃や汚れの蓄積及び製品の品質への悪影響全般を防ぐことを目的としなければならない。

- 12.3 塵埃が生じる場合(例:検体採取、秤量、混和及び加工の作業、粉末の包装)、交叉汚染を避け、清掃を容易にするための措置を講じること。
- 12.4 施設は、製造工程を保護する措置と併せて考えた時に、原材料又は製品の汚染を生じるリスクが最小限となるような環境に配置すること。
- 12.5 最終製品の製造に使用する施設は、適切な衛生管理がしやすいように設計し、建設すること。
- 12.6 施設は注意深く保守し、補修及び保守作業が、製品の品質に危険を及ぼさないようにすること。
- 12.7 詳細な手順書に従って施設を清掃し、必要に応じ消毒すること。記録を保管すること。
- 12.8 電力供給、照明、温度、湿度、換気が適切であり、製造及び保管中の製剤又は装置の正常な機能に直接的・間接的に悪影響を及ぼさないものであること。
- 12.9 施設は昆虫、鳥その他の動物の侵入を可能な限り防ぐことができるように設計し、設備を備えること。ネズミ・害虫防除の手順を整備すること。
- 12.10 物品及び従業員の合理的な動線を確保できるように施設を設計すること。

#### **補助的区域**

- 12.11 休憩・飲食用の部屋は、製造・管理区域とは分離すること。
- 12.12 更衣及び衣服収納の設備、手洗い及びトイレのための設備は、アクセスしやすく、使用者数に対して適切であること。トイレは製造又は保管区域と直接つながっていないこと。
- 12.13 保守作業場は、可能ならば製造区域とは分離すること。部品や工具を製造区域に保管する場合は、必ずその用途のために確保されている部屋やロッカーに保管すること。
- 12.14 動物の飼育室は他の区域から十分に隔離し、別の入口(動物の搬入・搬出用)と空調設備が設けられていること。

### 保管区域

- 12.15 保管区域は、出発原料、包装材料、中間体、バルク製品、最終製品、区分保管品、合格判定品、不合格判定品、返品された製品、回収された製品など、さまざまな種類の原材料及び製品を、適切に分離、隔離して整然と保管するのに十分な収容能力があること。
- 12.16 保管区域は、良好な保管条件を確保できるように設計するか、もしくは適応させること。特に、清潔で乾燥しており、照明が十分で、適切な温度内で維持されていること。特別な保管条件が必要な場合には(例:温度、湿度)、必要に応じてそれらを合致させ、管理し、モニターし、記録すること。
- 12.17 受入場所と発送場所は分離し、原材料及び製品を風雨等から守ること。受入場は、入荷する物品の容器を保管前に必要に応じて清掃できるように設計し、設備が設けられていること。
- 12.18 分離された区域に保管することで、区分保管の状態を確保している場合、その区域を明確に示し、アクセスは権限を与えられた従業員に限定しなければならない。物理的な区分保管に代わるシステムを用いる場合は、同等の安全性を確保すること。
- 12.19 不合格判定、回収又は返品された原材料や製品は、隔離した場所に保管すること。
- 12.20 高活性物質、放射性物質、麻薬その他、乱用、火災、爆発などの特別なリスクのある危険な薬物及び物質は、安全かつ確実な区域に保管すること。
- 12.21 印刷済み包装材料は、医薬品の適切なラベル表示にきわめて重要であると考えられるため、それらの材料のサンプリング及び安全かつ確実な保管には、特に注意をはらうこと。
- 12.22 通常は、出発原料の検体採取には、分離された区域を設けること(検体採取が保管区域で行われる場合は、汚染や交叉汚染を防止できるように実施すること)。

### 秤量区域

- 12.23 出発原料の秤量及び秤量による収量の推定は、たとえば塵埃管理設備があるなど秤量のために設計され、分離された秤量区域で行うこと。そのような区域は、保管区域又は製造区域の一部であってもよい。

### 製造区域

- 12.24 交叉汚染による医学的に重大なリスクを最小限に抑えるため、感作性の高い物質(例:ペ

ニシリン)や生物薬品(例:生きた微生物)などの特定の医薬品の製造には、専用の独立型の設備を利用しなければならない。一部の抗生物質、ホルモン、細胞毒性物質及びある種の非医薬品などの高活性製品の製造は、同じ設備で行わないこと。例外的な場合には、特定の予防策を講じ、必要なバリデーション(清掃のバリデーションを含む)を行えば、同じ設備で稼働するキャンペーン生産(期間を分けた品目ごとの集中生産)の原則が認められる。殺虫剤や除草剤などの工業毒物の製造は、医薬品の製造に使用する施設においては許されないこと。

- 12.25 施設は、望ましくは作業の順序及び必要な清浄度に対応する、合理的な順番で連結された区域で製造を行えるようにレイアウトされていること。
- 12.26 異なる医薬品又はその成分を混同するリスクを最小限に抑え、交叉汚染を避け、何らかの製造段階又は管理段階の見落としや誤った適用のリスクを最小限に抑えるために、装置及び原材料を整然と合理的に配置し、作業と工程内保管のスペースが十分に確保されていること。
- 12.27 出発原料、一次包装材料、中間製品、バルク製品が環境と接する場合は、屋内の表面(壁、床、天井)は滑らかで、亀裂や開いた継ぎ目がなく、微粒子を排出せず、清掃及び必要な場合には消毒が容易に効率的にできること。
- 12.28 配管、照明器具、換気口などの設備は、清掃が困難な凹部ができないように設計し、配置すること。可能な限り、保守のためのアクセスは製造区域外から行なえること。
- 12.29 ドレイン配管は十分な大きさを有し、逆流を防止するように設計され、備えつけられていること。可能ならば開水路は避けるべきだが、必要な場合には、清掃と消毒がしやすいように浅くすること。
- 12.30 製造区域は、取り扱う製品、行う作業、外部環境に適した空調設備(温度制御、必要ならば湿度制御のほか、汚染及び交叉汚染の予防に十分なレベルの空気ろ過を含む)を備え、効率的に換気されていること。製造を行っているかどうかに関らず、設計仕様に適合していることを確認するため、製造区域を定期的にモニターすること。
- 12.31 医薬品の包装を行う施設は、混同又は交叉汚染を避けるように特別に設計され、レイアウトされていること。
- 12.32 特に目視で管理を行う場合には、製造区域は十分な照明を設けること。

### 品質管理区域

- 12.33 品質管理試験室は、製造区域とは分離すること。生物学的試験法、微生物学的試験法、放射性同位元素試験法を行う区域は、互いに分離されていること。
- 12.34 品質管理試験室は、そこで実施される作業に適した設計にすること。混同及び交叉汚染を避けるのに十分なスペースを確保すること。検体、標準品（必要に応じ冷却）、溶媒、試薬、記録の保管に十分なスペースがあること。
- 12.35 試験室の設計には、建築資材の適切性、有害気体流出の防止、換気を考慮すること。試験室への給気と製造区域への給気は分けること。生物学、微生物学、放射性同位元素の試験室には、分離された空気処理ユニット及びその他の設備が必要である。
- 12.36 計測器を、電氣的干渉、振動、過剰な水分との接触、その他の外的要因から保護するため、又は隔離する必要がある場合に、専用の部屋が必要な場合がある。

## 13. 装置

- 13.1 装置は、実施する作業に合わせて配置、設計、組み立て、改良、保守をしなければならない。装置のレイアウトと設計は、誤操作のリスクを最小限に抑え、効率的な清掃と保守ができるようにして、交叉汚染、塵埃や汚れの蓄積及び製品の品質への悪影響全般を防ぐことを目的としなければならない。
- 13.2 装置は、誤操作や汚染のリスクを最小限に抑えるように据え付けること。
- 13.3 固定配管には分かりやすいようにラベルを貼り、内容と必要に応じ流れの方向を示すこと。
- 13.4 全ての引き込み管及び装置には適切に印を付け、危険なガスや液体用の交換不可能な接続部又はアダプターの設備に特に注意を払うこと。
- 13.5 適切な測定範囲と精度の天秤やその他の測定装置を、製造及び管理業務において利用できるようにし、計画的に校正すること。
- 13.6 製造設備はスケジュールに従って徹底的に清掃すること。
- 13.7 試験用の装置及び計測器は、実施される試験法に適していること。
- 13.8 装置の洗浄、清掃、乾燥装置は汚染源とならないものを選択し、使用すること。

- 13.9 製造設備が、製品に悪影響を及ぼさないようにすること。製品と接触する製造設備の部位は、製品の品質に影響を与えるような反応性、付着性又は吸着性を有さないこと。
- 13.10 欠陥のある装置は製造区域及び品質管理区域から撤去すること。それが不可能な場合は、使用されないように、欠陥のある旨を明確にラベルで示すこと。
- 13.11 必要な場合には、閉鎖系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、汚染を最小限にするための適切な予防措置を講じること。
- 13.12 専用ではない装置については、交叉汚染を防止するため、異なる医薬品を製造する前に、バリデーション済みの清掃手順に従って清掃すること。
- 13.13 重要な装置及び支援システムの現状図面を保管すること。

## 14. 原材料

### 14.1 原則

医薬品工場の主な目的は、原材料(出発原料及び包装材料)を組み合わせることで患者向けの最終製品を製造することである。

- 14.2 原材料には、出発原料、包装材料、ガス、溶媒、加工助剤、試薬、表示材料などがある。

### 一般的事項

- 14.3 清掃、装置への注油、害虫防除などの作業に用いる材料が、製品と直接接触しないようにすること。可能ならばそのような材料には、健康リスクを最小限に抑えるのに適したグレード(例:食品グレード)のものをを用いること。
- 14.4 入荷原材料及び最終製品は、受入又は加工の直後から、使用又は流通のため出荷されるまで区分して保管すること。
- 14.5 原材料及び製品はすべて、製造業者が設定した適切な条件下で、ロットを隔離し先入れ先出し法で在庫を回転させることができるように保管すること。
- 14.6 医薬品製造に使用する水は、使用目的に適したものであること。

### 出発原料

- 14.7 出発原料の購入は重要な業務であり、製品及び供給業者に関する専門知識を十分にも

つ従業員が関与すること。

- 14.8 出発原料は、供給業者として承認済みのところからのみ購入することとし、可能ならば生産者から直接購入すること。また、製造業者が設定した出発原料の規格について、供給業者と協議することも推奨される。取り扱い、表示、包装に関する要件のほか、苦情、不合格判定の手順など、出発原料の製造及び管理に関するあらゆる重要な側面について、製造業者と供給業者との間で契約により合意することは有益である。
- 14.9 各委託品について容器をチェックし、最低限、包装及び封緘の完全性のほか、注文書と納品書と供給業者の品目表示が一致していることを確認すること。
- 14.10 入荷原材料をすべてチェックし、それらが注文と一致していることを確認すること。必要に応じ容器を清拭し、必要な場合には定められた情報をラベルで表示すること。その他のラベルを容器に貼る場合は、元の情報が失われないようにすること。
- 14.11 容器の破損など、原材料の品質に悪影響を及ぼすおそれのある問題があれば記録し、品質管理部門に報告して調査すること。
- 14.12 異なるロットが混在する原材料が 1 回で納入された場合、ロットごとに別々に検体採取、試験、出庫について検討しなければならない。
- 14.13 保管区域にある出発原料には適切なラベルを貼ること。ラベルには最低限、以下の情報を記載すること：
  - a. 製品の指定名称、該当する場合は内部参照コード
  - b. 供給業者が付与したロット番号と、受入時に製造業者が管理番号又はロット番号を付与している場合はその番号を、トレーサビリティを確保できるように記録する
  - c. 内容の状態（例：区分保管中、試験中、合格、不合格、返品、回収）
  - d. 必要に応じ使用期限、又は再試験が必要となる期日

十分にバリデーションされたコンピュータ化保管システムを用いる場合は、上記の情報すべてをラベルの可読書式に含める必要はない。

- 14.14 出発原料の各容器の内容の同一性を確認する適切な手順又は基準があること。検体採取の対象となったバルク容器を特定すること。
- 14.15 品質管理部門が合格と判定した有効期間内の出発原料のみを使用すること。



- 14.16 出発原料の分取は、正しい原材料が正確に秤量又は測定され、適切なラベルを表示した清浄な容器に入れられることを保証するため、指定された担当者のみが手順書に従って行うこと。
- 14.17 分取した原材料毎に、その重量又は容積のチェックを行い、結果を記録すること。
- 14.18 最終製品のロット毎に分取された原材料はまとめて保管し、その旨を明確にラベルに表示すること。

#### **包装材料**

- 14.19 一次包装材料及び印刷済み包装材料の購入、取り扱い、管理は出発原料に準じて行うこと。
- 14.20 印刷済み包装材料には特に注意を払うこと。許可なく利用される可能性がないように安全な条件下で保管すること。可能な限り、ロール状ラベルを使用すること。カットラベルなどのばらの印刷物の場合は、混同しないように個別の密閉容器に入れて保管、輸送すること。包装材料は、指定された担当者のみが承認された手順書に従い、使用の都度、支給すること。
- 14.21 印刷済み包装材料又は一次包装材料の各納入品又はロットには、個別の参照番号又は識別マークを付与すること。
- 14.22 期限切れ又は旧版の一次包装材料又は印刷済み包装材料は廃棄し、記録すること。
- 14.23 使用する製品及び包装材料はすべて包装部門への納入時にチェックし、包装に関する指示事項に準じて量、同一性、適合性を確認すること。

#### **中間製品及びバルク製品**

- 14.24 中間製品及びバルク製品は適切な条件下で保管すること。
- 14.25 中間製品及びバルク製品として購入されたものの受入時の取り扱いは、出発原料に準じること。

#### **最終製品**

- 14.26 最終製品は、最終出荷判定まで区分して保管すること。最終出荷判定後は、製造業者が設定した条件下で使用可能在庫品として保管すること。

- 14.27 最終製品の評価及び製品の販売に向けた出荷に必要な記録については、セクション 17「品質管理に関する基準」に記載している。

#### **不合格判定、再利用、再加工、再処理された原材料**

- 14.28 不合格判定された原材料及び製品はその旨を明示し、立入禁止区域に分離して保管すること。そして、供給業者に返品するか、必要に応じて適切な時期に再加工又は破棄すること。どのような措置を取る場合でも、権限を有する担当者の承認を得た上で、記録すること。
- 14.29 不合格判定された製品の再処理又は再利用は例外とすること。それに伴うリスクを評価したうえで、最終製品の品質が影響を受けない場合、規格を満たしている場合、承認された規定の手順に従って行われる場合にのみ認められる。再処理又は再利用の記録を保存すること。再処理したロットには新しいロット番号を付与すること。
- 14.30 要求される品質に適合する過去のロットの全部又は一部を、製造の特定の段階において同一製品の別ロットに導入する場合は、事前に承認を得ること。このような再利用は、有効期間に生じうる影響など、伴うリスクを評価したうえで、規定の手順に従って行うこと。再利用について記録すること。
- 14.31 再加工、再処理された最終製品や再利用された製品を取り入れた最終製品については、追加の試験を行う必要がないか、品質管理部門が検討すること。

#### **回収された製品**

- 14.32 回収された製品は識別できるようにし、最終的措置を決定するまで安全な区域に分離して保管すること。最終的措置の決定は可能な限り速やかに行うこと。

#### **返品された物品**

- 14.33 市場から返品された製品は、品質が十分であることが確実でない限り破棄すること。品質が十分である場合には、品質管理部門が手順書に従って製品の厳密な評価を行ったうえでのみ、再販又はラベルの貼り替えを検討するか、代替措置を講じてよい。そのような評価に際しては、製品の性質、要求される特別な保存条件、状態及び履歴、出荷以降の経過時間のすべてを考慮すること。製品の品質に関して少しでも疑わしい点がある場合は、再出荷や再使用に適しているとみなさないこと。講じた措置の適切な記録を取ること。

#### **試薬及び培地**

- 14.34 試薬及び培地の受入及び調製の記録を整備すること。

- 14.35 試験室で作製する試薬は手順書に従って調製し、適切なラベルを貼ること。ラベルには濃度、標準化に用いた要素、有効期間、再標準化の期日、保存条件を記載すること。ラベルには試薬を調製した者が署名及び日付を記入すること。
- 14.36 培地を調製、使用するたびに、陽性対照及び陰性対照の両方を用いて培地の適合性を検証すること。陽性対照に使用する接種菌液の菌数は、要求される感度に適したものとすること。

### **標準品**

- 14.37 公定標準品が存在する場合はそれを使用することが望ましい。
- 14.38 公定標準品は、該当する各条に記載された目的でのみ使用すること。
- 14.39 製造者が調製した標準品についても、公定標準品と同じ方法で試験し、出庫判定し、保管すること。指定された担当者の責任において安全な区域に保管すること。
- 14.40 標準品としてふさわしいことを確認する適切な試験及び検査を定期的実施することにより、二次標準品又は常用標準品を設定すること。
- 14.41 標準品には、最低限、以下の情報を表示した適切なラベルを貼ること：
- a. 物質名
  - b. ロット(バッチ)番号及び管理番号
  - c. 調製日
  - d. 有効期間
  - e. 力価
  - f. 保存条件
- 14.42 自家製標準品はすべて、入手可能な場合は公定標準品に基づいて調整時に標準化し、その後も定期的に標準化すること。
- 14.43 標準品は、品質に悪影響を及ぼさないように保管し、使用すること。

### **廃棄物**

- 14.44 処理待ちの廃棄物を適切かつ安全に保管するための規定を設けること。有害物質及び可燃物は、国内法規の要件に従い、分離された、適切な設計の閉鎖式の保管設備に保管すること。

- 14.45 廃棄物をためないこと。屋外の収集場所への移動に適した容器に収集し、定期的かつ頻繁に安全で衛生的な方法で廃棄すること。

### その他

- 14.46 殺鼠剤、殺虫剤、燻蒸剤、消毒剤などが、装置、出発原料、包装材料、工程内の原材料、最終製品などを汚染しないようにすること。

## 15. 文書化

### 15.1 原則

適切な文書化は、品質保証システムの一環として不可欠であるので、GMP のあらゆる側面について文書化を行うこと。文書化の目的は、あらゆる原材料及び製造・管理方法について規格及び手順を定め、製造にかかわる全従業員が業務内容と実施時期を把握することを保証し、権限保持者（オーソライズドパーソン）が、医薬品のロットを販売に向けて出荷するか否かを判断するために必要なあらゆる情報を得ることを保証し、文書による確証の存在を保証し、トレーサビリティを確保し、調査ができるように記録及び監査証跡を残すことである。また、文書化はバリデーション、照査、統計解析に必要なデータが入手できることを保証する。文書の設計及び使用方法是製造業者が決める。場合によっては、以下に述べる文書の一部又は全部を統合してもよいが、通常は分ける。

### 一般的事項

- 15.2 文書の様式、作成、照査、配布は注意深く行うこと。文書は、製造・販売承認の関連箇所に適合していること。
- 15.3 文書は適切な責任者が承認し、署名及び日付を記入すること。許可・承認なく文書を変更しないこと。
- 15.4 文書の内容は曖昧さのないものとし、標題、本質、目的を明記すること。整然とレイアウトし、チェックしやすくすること。文書の複製は鮮明で読みやすいものとする。原本から作業用文書を複製する場合は、複製の過程でミスが生じないようにしなければならない。
- 15.5 文書は定期的に照査し、最新の状態を維持すること。文書が改訂された場合に、旧版が誤って使用されることがないようにするシステムを整備すること。旧版の文書は一定期間保存すること。
- 15.6 文書にデータを記入する必要がある場合は、鮮明で読みやすく、消去できないようにすること。記入に十分な欄を設けること。

- 15.7 文書を修正した場合は、署名と日付を記入すること。修正箇所の元の情報が判読できるようにすること。必要に応じ、修正の理由を記録すること。
- 15.8 何らかの措置を講じた場合は、医薬品の製造に関する重要な行為がすべて追跡できるように記録を作成又は記入すること。最終製品の使用期限から少なくとも 1 年後までは、記録を保存すること。
- 15.9 データ(及び保管する記録)は、電子データ処理システムや写真その他の信頼できる手段で記録してよい。使用するシステムに関する製品標準書及び詳細な標準業務手順書を利用できるようにし、記録の正確性をチェックすること。文書化を電子データ処理法により行う場合、コンピュータのデータ入力・修正は、権限保持者(オーソライズドパーソン)のみが行うことができることとし、変更及び削除の記録を残すこと。パスワードなどの手段によりアクセスを制限し、重要なデータの inputs は独立したチェックを行うこと。電子的に保存したロット記録は、磁気テープ、マイクロフィルム、紙出力などの媒体に移してバックアップを取り、保護すること。特に重要なのは、保存期間中にデータをすぐに利用できるようにしておくことである。

### 必要な文書

#### ラベル

- 15.10 容器、装置、施設に貼るラベルは明快で曖昧さがないものとし、会社で合意したフォーマットを用いること。ラベルに文字で表示したうえで、状態(例: 区分保管、受理、不合格、清浄)を表す色を使うと役立つことが多い。
- 15.11 医薬品の最終製品は国内法規の要件に従い、最低限、以下の情報を表示して識別すること:
- a. 医薬品名
  - b. 有効成分のリスト(INN がある場合は併記)。それぞれの含有量と内容量(例: 投与単位数、重量、容積)を表示する
  - c. 製造業者が付与したロット番号
  - d. 使用期限。暗号化しないで表示する
  - e. 必要と考えられる特別な保存条件や取り扱い上の注意事項
  - f. 用法、必要と考えられる禁忌及び注意
  - g. 製造業者、又は当該製品の市販の責任を有する会社若しくは個人の名称・氏名及び住所
- 15.12 標準品については、ラベル及び/又は付属文書に、力価又は濃度、製造日、使用期限、開

封日、保存条件、管理番号などを適宜表示すること。

### **規格及び試験法**

- 15.13 文書に記載する試験法は、通常の試験として導入する前に、利用できる設備及び装置でバリデーションすること。
- 15.14 出発原料、包装材料、最終製品に関して、確認試験、含量試験、純度試験、品質試験を含め、しかるべき承認を得たうえ、日付を入れた規格を設定すること。また、必要に応じ、中間製品又はバルク製品についてもこれらのものを用意すること。製造に用いる水、溶媒、試薬(例:酸、塩基)もこれに含むこととする。
- 15.15 各規格について品質管理、品質保証部門、又は文書管理センターが承認し、署名及び日付を記入し、保管すること。出発原料、中間製品、バルク製品、最終製品、包装材料の規格については、セクション 15.18～15.21 において記載する。
- 15.16 各国の薬局方などの公定書の新版に準拠するため、規格を定期的に改訂する必要がある。
- 15.17 薬局方、標準品、参照スペクトル及びその他の標準物質を品質管理試験室に用意しておくこと。

### **出発原料及び包装材料の規格**

- 15.18 出発原料、一次包装材料、印刷済み包装材料の規格には、該当する場合は以下の項目を含め、原材料に関する記述を提示すること:
- 製品の指定名称(該当する場合は INN)及び内部コード
  - 薬局方の医薬品各条がある場合にはその旨
  - 許容限度値の定性的・定量的要件

その他、各社の慣習に従い以下のようなデータを規格に加えてもよい:

- 原材料の供給業者及び元の生産者
- 印刷物の見本
- 検体採取及び試験に関する指示事項、又は試験法の出典
- 保存条件及び注意事項
- 再検査までの最長保存期間

包装材料は規格に適合したものであり、中に入れる原材料及び/又は医薬品に適したもの

であること。材料を検査し、規格に適合していること、欠陥がないこと、識別マークが正しいことを確認すること。

- 15.19 試験法についての文書には、安定性により決定される、各出発原料に必要な再試験の実施頻度について記述すること。

#### **中間製品及びバルク製品の規格**

- 15.20 中間製品及びバルク製品の規格を利用できるようにしておくこと。それらの規格は適宜、出発原料又は最終製品の規格に準ずるものとする。

#### **最終製品の規格**

- 15.21 最終製品の規格には、以下のものを含めること：
- a. 製品の名称、及び該当する場合は内部コード
  - b. 有効成分の名称(該当する場合は INN を併記)
  - c. 標準書又は標準書の出典
  - d. 剤形及び包装の詳細に関する記述
  - e. 検体採取法及び試験法に関する指示事項、又は手順書の出典
  - f. 定性的・定量的要件と許容限度値
  - g. 保存条件及び注意事項(該当する場合)
  - h. 有効期間

#### **製品標準書**

- 15.22 製造する各製品及びロットサイズについて正式に承認された製品標準書があること。

- 15.23 製品標準書には以下の項目を含めること：
- a. 製品名及びその規格に関連する製品参照コード
  - b. 剤形、製品の含量、ロットサイズの説明
  - c. 使用する全出発原料のリスト(該当する場合は INN を併記)。それぞれの量を併記し、名称と当該原材料に固有の参照事項を用いて記述する(製造工程で消失する可能性のある原材料についても言及すること)
  - d. 理論収量と許容限度値の記述。該当する場合は、関連する中間製品の収量の記述
  - e. 製造場所及び使用する主要な装置に関する記述
  - f. 重要な装置の準備及び作業、たとえば清掃(特に製品の変更後)、組立、校正、滅菌、使用などに用いる方法又はその参照先
  - g. 工程に関する段階ごとの詳細な指示事項(例：原材料のチェック、前処理、材料を追加する順序、混合時間、温度)

- h. 工程内管理があればその指示事項と限度値
- i. 必要に応じ、容器や表示、特別な保存条件など、製品保管の要件
- j. 遵守すべき特別な注意事項

### 包装指図書

15.24 製品、包装のサイズ、種類ごとに正式に承認された包装指図書があること。これには通常、以下の項目を含めるか、以下の項目の参照先を示すこと：

- a. 製品名
- b. 剤形、含量、該当する場合は適用方法の説明
- c. 包装サイズ。最終容器の製品の数量、重量又は容積で表す
- d. 量、サイズ、種類など、標準ロットサイズに必要な全包装材料の一覧表。各包装材料の規格に関連するコードもしくは参照番号を併記する
- e. 必要に応じ、関連する印刷済み包装材料及び見本の例又は複製。これらには製品のロット番号及び使用期限が記されている場所を示す
- f. 包装作業の前後にラインの清浄度を確認するために行う包装区域及び装置の慎重な検査を含む、遵守すべき特別な注意事項
- g. 重要な補助的作業や使用する装置などを含む、包装作業の説明
- h. 検体採取及び許容限度値の指示事項に関する工程内管理の詳細

### ロット工程記録

15.25 ロット工程記録は、製造したロットごとに保存すること。それは記録に関する承認済みの現行の規定に基づくこと。このような記録の作成方法は、ミスが生じないように策定されていること。（作成方法はコピー又はバリデーション済みのコンピュータプログラムが推奨される。確認済みの文書から書き写すことは避けること）

15.26 工程開始前に、実施予定の工程には不必要な以前の製品、文書、原材料などが装置及び作業場に残っていないこと、装置が清浄で使用に適していることをチェックすること。このチェックを記録すること。

15.27 製造時、各工程段階の実施時に以下の情報を記録し、完了後、工程の作業責任者が日付と署名を記入すること。

- a. 製品名
- b. 製造中のロットの番号
- c. 重要な中間段階の開始日時、製造完了日時
- d. 製造の各段階の責任者名
- e. 製造の各重要段階の作業者の署名。必要に応じ、各作業(例:秤量)の確認者の署名



- f. ロット番号及び/又は分析管理番号、及び各出発原料の実際に秤量した量(再利用又は再加工した原材料を加えた場合は、そのロット番号及び量を含む)
- g. 関連する工程の作業又は出来事、及び使用した主な装置
- h. 実施した工程内管理、実施者の署名、得られた結果
- i. 関連する各製造段階で得られた製品の量(収量)、理論収量からの重大な逸脱に関するコメントや説明を併記
- j. 特別な問題に関する、詳細を含む注記。製品標準書からの逸脱については、その署名による許可

### ロット包装記録

- 15.28 ロット包装記録は、製造した各ロット又は部分ロットごとに保管すること。承認済みの包装指図書の関連箇所に基づくこと。このような記録の作成方法は、ミスが生じないように策定すること。(コピー又はバリデーション済みのコンピュータプログラムが推奨される。確認済みの文書から書き写すことは避けること)
- 15.29 包装作業の開始前に、実施予定の包装作業には不必要な以前の製品、文書、原材料などが装置及び作業場に残っていないこと、装置が清浄で使用に適していることをチェックすること。このチェックを記録すること。
- 15.30 各工程段階の実施時に以下の情報を記録し、日付及び責任者を署名又は電子パスワードにより明確に特定すること:
- a. 製品名、包装するバルク製品のロット番号及び量、得られる予定の最終製品のロット番号及び予定量、実際に得られた量、及びそれらの照合結果
  - b. 包装作業の実施日時
  - c. 包装作業の実施責任者名
  - d. 各重要段階の作業者の署名
  - e. 包装指図書の識別及び適合性のチェックの結果。工程内管理の結果を含む
  - f. 実施された包装作業の詳細。これには、使用する装置及び包装ラインについての情報、また必要な場合は、未包装の製品の保管に関する指示、あるいは包装されなかった製品の保管区域への返却の記録を含む
  - g. 可能な限り、使用された印刷済み包装材料の見本。ロット番号、使用期限その他、後刷りする情報の印刷についての承認及び手続きに則ったチェック(必要に応じ)が入った見本を含む
  - h. 特別な問題に関する注記。包装指図書からの逸脱があればその詳細と、該当する担当者の文書による許可
  - i. 発行、使用、破棄、在庫に返却されたすべての印刷済み包装材料及びバルク製品の

量及び参照番号又は識別情報、得られた製品の量が十分に照合できるようになっていること

#### **標準業務手順書(SOP)及び記録**

- 15.31 以下の項目につき、標準業務手順書と、関連する実施した措置の記録、又は必要に応じ、得られた結論を利用できるようにすること：
- a. 装置の組立とバリデーション
  - b. 分析装置と校正
  - c. 保守、清掃、消毒
  - d. 資格、教育訓練、衣服、衛生など従業員に関する事項
  - e. 環境モニタリング
  - f. 害虫防除
  - g. 苦情
  - h. 回収
  - i. 返品
- 15.32 出発原料、一次包装材料、印刷済み包装材料の各納入品について、標準業務手順書及び受入記録があること。
- 15.33 受入記録には以下の項目を含めること：
- a. 配達受領書及び容器にある原材料名
  - b. 原材料の内部での名称及び/又はコード(aと異なる場合)
  - c. 受入日
  - d. 供給業者名、及び可能ならば製造業者名
  - e. 製造業者のロット番号又は参照番号
  - f. 総量及び受入容器数
  - g. 受入後に付与したロット番号
  - h. その他、関連するコメント(例：容器の状態)
- 15.34 必要に応じ、出発原料、包装材料の内部でのラベル表示、区分保管、保管に関する標準業務手順書を整備すること。
- 15.35 各計測器及び装置について標準業務手順書を整備し(例：使用、校正、清掃、保守)、装置付近に置くこと。
- 15.36 検体採取の標準業務手順書を整備すること。これには、検体採取の権限を有する担当者

を明記する。

- 15.37 検体採取指図書には以下の項目を含めること：
- a. 検体採取法及び検体採取計画
  - b. 使用する装置
  - c. 原材料の汚染や品質の劣化を避けるため遵守すべき注意事項
  - d. 採取する検体の量
  - e. 検体を小分けする必要がある場合は、その指図
  - f. 使用する検体容器の種類、無菌条件下での検体採取か通常の検体採取かの区別、ラベル表示
  - g. 遵守すべき特別な注意事項(特に、無菌物質あるいは有害物質の検体採取に関して)
- 15.38 中間製品、バルク製品、最終製品の各ロットが特定のロット番号により識別されることを保証するための、ロットのナンバリング・システムの詳細について述べた標準業務手順書を整備すること。
- 15.39 ロットのナンバリングの標準業務手順書においては、製造段階に適用される手順書と、それに対応する包装段階に適用される手順書とが相互に関連していること。
- 15.40 ロットのナンバリングの標準業務手順書においては、同じロット番号が繰り返し使われないことを保証するものであること。これは再加工にも当てはまる。
- 15.41 ロット番号の割り当ては、記録簿などにすぐに記録すること。記録には最低限、割り当てた日、製品の識別情報、ロットのサイズを記載すること。
- 15.42 製造の各段階における原材料及び製品の試験について、使用方法及び装置に関して述べた手順書を整備すること。実施した試験を記録すること。
- 15.43 分析記録には最低限、以下のデータを含めること：
- a. 原材料名又は製品名、該当する場合は剤形
  - b. ロット番号、該当する場合は製造業者及び/又は供給業者
  - c. 関連する規格及び試験法の出典
  - d. 観察記録、計算結果を含む試験結果、及び規格(限界値)の出典
  - e. 試験の日付及び参照番号
  - f. 試験実施者の署名
  - g. 必要に応じ、試験及び計算結果の確認者の日付入り署名

- h. 合否判定(又はその他の状況に関する判定)に関する明確な記述と、指名された責任者の日付入り署名

- 15.44 原材料及び製品の合否判定、特に、権限保持者(オーソライズドパーソン)による最終製品の販売に向けた出荷判定について、手順書を整備すること。
- 15.45 必要に応じてロットの回収をしやすくすることなどを目的として、製品の各ロットの流通の記録を保管すること。
- 15.46 必要に応じ、主な重要装置についてバリデーション、校正、保守、清掃、補修などの作業に関し、日付や作業実施者の識別情報などを含む記録を保存すること。
- 15.47 主な重要装置の使用及び製品の製造が行われた区域を、時系列で適切に記録すること。
- 15.48 清掃及び衛生に関する責任を割り当て、清掃のスケジュール、用いる方法、装置、用具、清掃する施設・装置について十分に詳述した手順書を整備し、それに従うこと。

## 16. 製造に関する基準

### 16.1 原則

製造作業は、必要な品質の製品を得るため、製造・販売承認に従い、明確に規定された手順を遵守して実施しなければならない。

### 一般的事項

- 16.2 受入と清掃、区分管理、検体採取、保管、ラベル表示、分注、加工、包装、流通など、原材料及び製品の取り扱いはすべて、手順書あるいは指図書に従って行うこととし、必要に応じ記録すること。
- 16.3 指図書や手順書からの逸脱は可能な限り避けること。逸脱が生じる場合は、承認済みの手順書に従って行うこと。逸脱の承認は、指名された担当者が文書により記録し、必要に応じ品質管理部門もこれに関与すること。
- 16.4 許容限度値を超える不一致がないことを保証するため、必要に応じ、収量のチェックと量の照合を行うこと。
- 16.5 混同や交叉汚染のリスクがない場合を除き、異なる製品の作業を同じ室内又は区域内で同時に、あるいは連続して行わないこと。

- 16.6 製造中は常に、すべての原材料、バルク容器、主な装置、また必要に応じ使用中の部屋及び包装ラインに、ラベルなどを用いて製造中の製品又は物質、含量(該当する場合)、ロット番号を表示して識別すること。必要な場合は、この表示に製造段階も示すこと。場合によっては、その前に製造されていた製品名も記録すると有用な場合がある。
- 16.7 製造施設への出入りは、認められた従業員のみに制限すること。
- 16.8 基本的に、医薬品製造用の区域や装置で非医薬品を製造しないこと。
- 16.9 工程内管理は基本的に、製造区域内で実施すること。工程内管理の実施が、製品又は別の製品の品質に悪影響(例:交叉汚染、混同)を及ぼさないようにすること。

#### **製造時の交叉汚染及び微生物汚染の防止**

- 16.10 乾燥した原材料及び製品を製造に使用する場合、塵埃の発生及び拡散を防止するため特別な注意を払うこと。適切な空気制御のための措置を講じること(例:適した質の空気の給排気)。
- 16.11 出発原料や製品が、別の物質や製品により汚染されないようにしなければならない。そのような偶発的な交叉汚染のリスクは、工程内の原材料や製品、装置の残留物、侵入した昆虫、作業者の衣服や皮膚などから塵埃、ガス、粒子、蒸気、水滴、微生物などが制御されずに放出されて生じる。このリスクの重大性は、汚染の種類及び汚染される製品の種類によりさまざまである。最も危険な汚染物質としては、感作性の高い物質、生きた微生物などの生物薬品、ある種のホルモン、細胞毒性物質、その他の高活性物質などがある。汚染が特に重大となりうる製品は、注射により投与する製品、開放創に適用する製品、高用量及び/又は長期間にわたり投与する製品である。
- 16.12 適切な技術的対処や組織による対策を講じ、交叉汚染を避けること。例としては以下のものがある：
- a. 専用の独立した区域で製造を実施する(ペニシリン類、生ワクチン、生菌製剤、その他のある種の生物学的製剤などの製品に必要な場合がある)。
  - b. キャンペーン生産(期間を分けた品目ごとの集中生産)を実施し、その後、バリデーション済みの清掃手順に従って適切な清掃を行う。
  - c. 適切な設計のエアロック、気圧差設備(プレッシャー・デファレンシャル)、給排気システムを設ける。
  - d. 未処理の空気や処理が不十分な空気の再循環や再流入により生じる汚染のリスクを最小限に抑える。

- e. 製品や原材料を取り扱う場所では保護服を着用する。
- f. 効果が確認されている清掃及び汚染除去の手順を用いる。
- g. 製造時に「閉鎖系」を用いる。
- h. 残留物の試験を実施する。
- i. 装置に清浄の程度をラベルで表示する。

16.13 交叉汚染防止策とその効果を、標準業務手順書に従い定期的にチェックすること。

16.14 汚染による影響を受けやすい製品を加工する製造区域では、定期的な環境モニタリング（例：必要に応じ、微生物モニタリング、浮遊性微粒子モニタリング）を実施すること。

### 加工作業

16.15 加工作業の開始前に、作業区域及び装置が清浄であり、現在の作業には不必要な出発原料、製品、製品の残留物、ラベル、文書などが残っていないことを保証する手段を講じること。

16.16 必要な工程内管理及び環境管理を実施し、記録すること。

16.17 装置への水、ガスなどの供給や装置の不具合を示す手段を設定すること。欠陥がある装置は、欠陥の調整が終わるまで使用を中止すること。使用後は、すぐに詳細な手順書に従って製造装置を清掃し、清浄な乾燥した条件下で、隔離された区域に保管するか、汚染を防止できるような方法で保管すること。

16.18 清掃してから使用するまでの装置の保管期限をデータに基づいて規定すること。

16.19 充填用の容器は充填前に清掃すること。ガラス片や金属性異物などの混入を避け、もし混入した場合は除去すること。

16.20 期待収量からの重大な逸脱が生じた場合は記録し、調査すること。

16.21 区域間の製品の輸送に用いるパイプラインその他の装置が正しく接続されていることを保証するため、チェックを実施すること。

16.22 蒸留水又は脱イオン水の送水管、必要な場合はその他の送水管は、微生物汚染の処置基準値及び講じるべき措置を詳述した手順書に従って消毒し、保管すること。

- 16.23 測定、秤量、記録、管理用の装置や計測器は、あらかじめ規定された間隔で点検、校正し、記録を保管すること。十分に機能することを保証するため、計測器は毎日、又は分析試験の実施前にチェックすること。校正・点検日及び再校正の期日を(望ましくは計測器に貼ったラベルに)明記すること。
- 16.24 補修及び保守作業が、製品の品質に悪影響を及ぼさないようにすること。

### **包装作業**

- 16.25 包装作業のプログラムを設定する際は、交叉汚染、混同、入れ違いなどのリスクを最小限に抑えるように特に注意すること。異なる製品の包装作業は、物理的に隔離されているか、それと同等の保証が得られる別のシステムがある場合を除き、近接した場所で行わないこと。
- 16.26 包装作業の開始前に、作業区域、包装ライン、印刷機その他の装置が清浄で、以前に使用されて現在の作業には不必要な製品、原材料、文書などが残っていないことを保証する手段を講じること。しかるべき手順書及びチェックリストに従ってラインクリアランスを実施し、記録すること。
- 16.27 それぞれの包装作業場や包装ラインに、取り扱っている製品名とロット番号を表示すること。
- 16.28 基本的に、充填して封緘したら、できるだけ早くラベルを貼ること。ラベル付けが遅れる場合は、混同やラベル付けのミスが生じないことを保証する、しかるべき手順を用いること。
- 16.29 別に行う印刷作業や包装工程で行う印刷作業がある場合は(例:コード番号や使用期限など)、正しく実施されたことをチェックし、記録すること。手作業で印刷する場合は注意を払い、定期的に再チェックすること。
- 16.30 カットラベルを使用する場合、オフラインで後刷り印刷を行う場合及び手作業で包装作業を行う場合は、特に注意を払うこと。基本的に、混同を避けるうえではカットラベルよりもロール状ラベルのほうが望ましい。自動化された電子的手段によりラベルをすべてオンラインで確認することは混同の防止に役立つが、電子コードリーダー、ラベルカウンターなどの装置が正しく作動していることを保証するチェックを行うこと。ラベルを手作業で貼る場合は、工程内管理のチェックの頻度を上げること。
- 16.31 包装材料に印刷又は型押しされる表示事項は、明確で退色したり消えたりしにくいものであること。

16.32 包装時、ライン稼働中の製品の定期管理を行う場合は、最低限、以下の項目をチェックすること:

- a. 包装の全体的な外観
- b. 包装が完全であること
- c. 正しい製品と包装材料が使われていること
- d. 後刷り印刷が正しいこと
- e. ラインモニタが正しく機能していること

包装ラインから取り出した検体は戻さないこと。

16.33 包装時に通常と異なる事態が生じた製品は、権限を有する担当者が特別な点検、調査を実施して承認してからでなければ工程に再導入しないこと。この作業について詳細な記録を保存すること。

16.34 バルク製品及び印刷済み包装材料の量と、製造した単位数との照合時に、大幅な不一致や異常が認められた場合は、出荷前に調査し、適切な理由を記録すること。

16.35 包装作業完了後、ロットコードを付した包装材料で未使用のものがあれば破棄し、廃棄を記録すること。コードを付していない印刷済み包装材料を在庫に戻す場合は、手順書に従い、未使用の原材料の返却前に実施すべきチェックを行うこと。

## 17. 品質管理に関する基準

17.1 品質管理とは、GMP 中の検体採取、規格、試験のほか、組織、文書化、出荷の手順を構成する部分である。それらは、関連する必要な試験が実際に実施されていること、品質が十分であると判断されるまでは原材料及び製品が出荷されないことを保証するものである。品質管理は、試験業務に限定されるものではなく、製品の品質に関するあらゆる決定に関与しなければならない。

17.2 品質管理は製造から独立していることが必須と考えられる。

17.3 各製造業者(製造許可取得者)は品質管理業務を実施すること。品質管理業務は、他の部門から独立させ、適切な資格と経験を持つ者がその権限を持ち、1 つ又はいくつかの管理試験室を裁量下に置く。品質管理に関するすべての取り決めが効果的に確実に実施されることを保証する十分なリソースを利用できるようにしなければならない。品質管理の基本的な要件を以下に挙げる:

- a. 出発原料、包装材料、中間製品、バルク製品、最終製品の検体採取、検査、試験の



ため、また必要に応じ、GMP 遵守を目的とする環境条件のモニタリングのため、十分な設備、教育訓練を受けた従業員、承認済みの手順書がなければならない。

- b. 出発原料、包装材料、中間製品、バルク製品、最終製品の検体採取は、品質管理部門が承認した方法及び従業員により行わなければならない。
- c. 適格性評価及びバリデーションを実施しなければならない。
- d. 要求される検体採取、検査、試験の手順をすべて実際に実施し、逸脱がある場合は完全に記録し、調査したことを実証する記録を(手書き、及び/又は記録装置により)作成しなければならない。
- e. 最終製品は、販売承認において記載されている製品の組成に対して質及び量的に適合する成分を含有していなければならない。その成分は要求された純度であり、適切な容器に入っており、正しくラベル表示されていなければならない。
- f. 原材料、中間製品、バルク製品、最終製品の規格に対する検査及び試験結果を記録しなければならない。また、製品評価として、関連する製造文書の照査及び評価、規定の手順からの逸脱の評価を行わなければならない。
- g. 製品のいずれのロットも、販売承認の要件に従っていることを権限保持者(オーソライズドパーソン)が保証するまでは販売・供給用に出荷してはならない。国によっては法により、ロットの出荷は製造部門の権限保持者(オーソライズドパーソン)と品質管理の権限保持者(オーソライズドパーソン)の業務とされている。
- h. 必要な場合に製品の検査ができるように、出発原料及び製品の検体を十分な量保管しなければならない。保管する製品は、最終包装が特別に大きい場合を除き、最終包装の状態で保管しなければならない。

17.4 品質管理には様々な業務が含まれる。例えば、すべての品質管理手順書を作成、検証、実施することや、物質の標準品を評価、管理、保管すること、原材料や製品の容器に正しい表示がされていることを保証すること、有効成分及び製品の安定性がモニターされていることを保証すること、製品の品質に関する苦情の調査に参加すること、環境モニタリングに参加することなどがある。こうした業務はすべて手順書に従って実施し、必要に応じ記録すること。

17.5 最終製品の評価には、製造条件、工程内試験の結果、製造(包装を含む)に関する文書、最終製品の規格の遵守、最終包装の検査など、関連するあらゆる要因を含めること。

17.6 品質管理部門の従業員には、必要に応じ、検体採取及び調査のため製造区域に出入りすることが認められていなければならない。

### **出発原料、中間製品、バルク製品、最終製品の管理**

- 17.7 試験はすべて、各原材料又は製品に関連する試験手順書に規定されている指図に従って実施すること。原材料又は製品の合否判定前に、試験結果を監督者がチェックすること。
- 17.8 検体は、承認済みの手順書に従い採取することにより原材料の対象ロットを反映するものとする。
- 17.9 検体採取は、汚染など品質への悪影響が生じないように実施すること。検体採取の対象となった容器にはその旨を明記し、検体採取後は注意深く再度封をすること。
- 17.10 検体採取時には、採取する原材料自身、あるいは他の原材料への汚染や混同を防止するため注意を払うこと。原材料と接触する検体採取用の器具はすべて清浄であること。一部の特に危険な原材料や作用が強い原材料には特別な注意が必要である。
- 17.11 検体採取用の器具は清掃し、必要な場合には毎回の使用の前後に消毒して、試験室の他の装置とは別にして保管すること。
- 17.12 各検体容器にはラベルにより以下の項目を表示すること：
- a. 検体の原材料名
  - b. ロット(バッチ)番号
  - c. 検体採取対象の容器の番号
  - d. 検体の番号
  - e. 検体採取者の署名
  - f. 検体採取日
- 17.13 原材料又は製品の試験で規格外の結果が出た場合は、承認済みの手順書に従い調査し、記録を保管すること。

### **試験の要件**

#### **出発原料及び包装材料**

- 17.14 出発原料や包装材料を使用に向けて出荷する前に、品質管理責任者が、当該原材料の同一性、含量、純度などの品質パラメータに関する規格への適合性について試験が行われたことを保証すること。
- 17.15 出発原料の各容器から採取した検体について、確認試験を実施すること(セクション 14.14 も参照)。

- 17.16 印刷済み包装材料の各ロット(バッチ)を受入後、検査しなければならない。
- 17.17 製造業者が供給業者の試験結果のしかるべきバリデーションを定期的に行い(セクション 8.8、8.9 を参照)、供給業者の施設内での監査を実施することで、供給業者の分析の信頼性を確立している場合には、製造業者による試験実施に代えて、供給業者の試験成績書が認められる(これはセクション 17.15 に影響しない)。試験成績書は(コピーではなく)原本であるか、別の方法で真正性が確認されたものでなければならない。試験成績書には最低限、以下の情報を含めなければならない(6)：
- a. 発行した供給業者の識別情報(名称及び住所)
  - b. 責任者の署名と、その資格に関する記述
  - c. 試験対象の原材料名
  - d. 試験対象の原材料のロット番号
  - e. 使用した規格及び方法
  - f. 得られた試験結果
  - g. 試験日

#### **工程内管理**

- 17.18 工程内管理記録を保管し、ロット記録の一部とすること(セクション 15.25 を参照)。

#### **最終製品**

- 17.19 医薬品の各ロットについて、最終製品の規格に十分に適合していることが出荷前に適切な試験により判定されていること。
- 17.20 設定された規格やその他関連する品質基準を満たさない製品は不合格とすること。

#### **ロット記録の照査**

- 17.21 製造記録及び品質管理記録は、ロットの出荷判定の過程の一環として照査すること。ロットが規格と異なる場合や規格から逸脱している場合は、徹底的に調査すること。必要ならば、同じ製品の他のロットや、その特定の相違や逸脱と関連している可能性がある他の製品も調査の対象とすること。調査記録を書面で作成し、結論とフォローアップの措置を記載すること。
- 17.22 最終製品の各ロットの保存品は、少なくとも使用期限の1年後までは保管すること。最終製品は基本的に、最終包装の状態で、推奨される条件下で保管すること。特別に大きな包装を製造する場合は、少量の検体を適切な容器に入れて保管してもよい。活性のある出発原料の検体は、それに対応する最終製品の使用期限の少なくとも1年後までは保管す

ること。その他の出発原料(溶媒、ガス、水を除く)は、安定性の観点から可能ならば、最低限 2 年間は保存すること。原材料及び製品の保存品は、全ての再試験を少なくとも 2 回実施できるだけのサイズであること。

### 安定性試験

- 17.23 品質管理部門は、医薬品の最終製品の品質及び安定性、また必要な場合には出発原料及び中間製品の品質及び安定性を評価すること。
- 17.24 品質管理部門は、保存条件に関する安定性試験に基づき、使用期限及び有効期間を規格として設定すること。
- 17.25 安定性の判定を継続して行うための計画を、以下のような要素を含めて文書化し、実施すること：
- a. 試験を受ける医薬品に関する詳細な記述
  - b. すべての試験パラメータ及び試験方法。力価、純度、物理的特性に関する全試験と、それらの試験が安定性を示すことの文書による確証
  - c. 十分な数のロットを定める規定
  - d. 各医薬品の試験スケジュール
  - e. 特別な保存条件に関する規定
  - f. 適切な検体の保管に関する規定
  - g. 得られた全データの要約(試験の評価と結論を含む)
- 17.26 工程、装置、包装材料などに重大な変更を行った後は、市販前に安定性を判定すること。

### 参考文献

1. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Twenty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823).
2. Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations*. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 823).
3. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community*. Brussels, Commission of the European Communities, 1992.
4. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S).

- In: *Guide to good manufacturing practice for medicinal plants*. Geneva, PIC/S Secretariat, 2000.
5. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Good manufacturing practices and inspection*. Geneva, World Health Organization, 1999.
  6. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report*. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 902).

## Section II

# WHO good manufacturing practices (GMP): main principles for pharmaceutical products<sup>1</sup>

## Contents

Introduction .....	21
General considerations .....	22
Glossary .....	23
Quality management in the drug industry: philosophy and essential elements .....	27
1. Quality assurance .....	28
2. Good manufacturing practices for pharmaceutical products (GMP) .....	29
3. Sanitation and hygiene .....	30
4. Qualification and validation .....	30
5. Complaints .....	31
6. Product recalls .....	32
7. Contract production and analysis .... ..	33
8. Self-inspection and quality audits .....	35
9. Personnel .....	36
10. Training .....	39
11. Personal hygiene .....	40
12. Premises .....	41
13. Equipment .....	44
14. Materials .....	45
15. Documentation .....	49
16. Good practices in production .....	57
17. Good practices in quality control .....	61

## Introduction

The first WHO draft text on good manufacturing practices (GMP) was prepared in 1967 by a group of consultants at the request of the Twentieth World Health Assembly (resolution WHA20.34). It was subsequently submitted to the Twenty-first World Health Assembly under the title “Draft requirements for good

<sup>1</sup> Reproduced in its entirety from *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 4.

manufacturing practice in the manufacture and quality control of drugs and pharmaceutical specialities” and was accepted.

The revised text was discussed by the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations in 1968 and published as an annex to its twenty-second report. The text was then reproduced (with some revisions) in 1971 in the Supplement to the second edition of *The International Pharmacopoeia*.

In 1969, when the World Health Assembly recommended the first version of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce in resolution WHA22.50, it accepted at the same time the GMP text as an integral part of the Scheme. Revised versions of both the Certification Scheme and the GMP text were adopted in 1975 by resolution WHA28.65. Since then, the Certification Scheme has been extended to include the certification of:

- veterinary products administered to food-producing animals;
- starting materials for use in dosage forms, when they are subject to control by legislation in both the exporting Member State and the importing Member State;
- information on safety and efficacy (resolution WHA41.18, 1988).

In 1992, the revised draft requirements for GMP were presented in three parts, of which only parts one and two are reproduced in this document (1).

“Quality management in the drug industry: philosophy and essential elements”, outlines the general concepts of quality assurance as well as the principal components or subsystems of GMP, which are joint responsibilities of top management and of production and quality control management. These include hygiene, validation, self-inspection, personnel, premises, equipment, materials and documentation.

“Good practices in production and quality control”, provides guidance on actions to be taken separately by production and by quality control personnel for the implementation of the general principles of quality assurance.

These two parts were subsequently supplemented by further guidelines which are integral parts of these good manufacturing practices for pharmaceutical products. All these texts are available on the web page of the World Health Organization. ([http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/quality\\_assurance/production/en/index.html](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/production/en/index.html))

Considerable developments in GMP have taken place in the intervening years, and important national and international documents, including new revisions, have appeared (2–5). Thus it has become necessary to revise the main principles and incorporate the concept of validation.

## General considerations

Licensed pharmaceutical products (marketing authorization) should be manufactured only by licensed manufacturers (holders of a manufacturing authorization) whose activities are regularly inspected by competent national authorities. This guide to GMP shall be used as a standard to justify GMP status, which constitutes one of the elements of the WHO Certification Scheme on the Quality of Pharmaceutical Products Moving in International Commerce, through the assessment of applications for manufacturing authorizations and as a basis for the inspection of manufacturing facilities. It may also be used as training material for government drug inspectors, as well as for production, quality control and quality assurance personnel in the industry.

The guide is applicable to operations for the manufacture of drugs in their finished dosage forms, including large-scale processes in hospitals and the preparation of supplies for use in clinical trials.

The good practices outlined below are to be considered general guides,<sup>1</sup> and they may be adapted to meet individual needs. The equivalence of alternative approaches to quality assurance, however, should be validated. The guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in manufacture or environmental protection: these are normally governed by national legislation. A new concept of hazard analysis related to the risks in production and personnel safety is also newly recommended.<sup>2</sup> The manufacturer should assure the safety of workers and take the necessary measures to prevent pollution of the external environment. International Nonproprietary Names (INNs) for pharmaceutical substances designated by WHO should be used when available, together with other designated names.

## Glossary

The definitions given below apply to the terms used in this guide. They may have different meanings in other contexts.

### ***active pharmaceutical ingredient (API)***

Any substance or mixture of substances intended to be used in the manufacture of a pharmaceutical dosage form and that, when so used, becomes an active ingredient of that pharmaceutical dosage form. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease or to affect the structure and function of the body.

### ***airlock***

An enclosed space with two or more doors, which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing classes of cleanliness, for the purpose of controlling

---

<sup>1</sup> The use of the word "should" in the text means a strong recommendation.

<sup>2</sup> See *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-seventh report*. Geneva, World Health Organization, 2003 (WHO Technical Report Series, No. 908), Annex 7.



the airflow between those rooms when they need to be entered. An airlock is designed for use either by people or for goods and/or equipment.

***authorized person***

The person recognized by the national regulatory authority as having the responsibility for ensuring that each batch of finished product has been manufactured, tested and approved for release in compliance with the laws and regulations in force in that country.

***batch (or lot)***

A defined quantity of starting material, packaging material, or product processed in a single process or series of processes so that it is expected to be homogeneous. It may sometimes be necessary to divide a batch into a number of sub-batches, which are later brought together to form a final homogeneous batch. In the case of terminal sterilization, the batch size is determined by the capacity of the autoclave. In continuous manufacture, the batch must correspond to a defined fraction of the production, characterized by its intended homogeneity. The batch size can be defined either as a fixed quantity or as the amount produced in a fixed time interval.

***batch number (or lot number)***

A distinctive combination of numbers and/or letters which uniquely identifies a batch on the labels, its batch records and corresponding certificates of analysis, etc.

***batch records***

All documents associated with the manufacture of a batch of bulk product or finished product. They provide a history of each batch of product and of all circumstances pertinent to the quality of the final product.

***bulk product***

Any product that has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.

***calibration***

The set of operations that establish, under specified conditions, the relationship between values indicated by an instrument or system for measuring (especially weighing), recording, and controlling, or the values represented by a material measure, and the corresponding known values of a reference standard. Limits for acceptance of the results of measuring should be established.

***clean area***

An area with defined environmental control of particulate and microbial contamination, constructed and used in such a way as to reduce the introduction, generation, and retention of contaminants within the area.

***consignment (or delivery)***

The quantity of a pharmaceutical(s), made by one manufacturer and supplied at one time in response to a particular request or order. A consignment may comprise one or more packages or containers and may include material belonging to more than one batch.

***contamination***

The undesired introduction of impurities of a chemical or microbiological nature, or of foreign matter, into or on to a starting material or intermediate during production, sampling, packaging or repackaging, storage or transport.

***critical operation***

An operation in the manufacturing process that may cause variation in the quality of the pharmaceutical product.

***cross-contamination***

Contamination of a starting material, intermediate product or finished product with another starting material or product during production.

***finished product***

A finished dosage form that has undergone all stages of manufacture, including packaging in its final container and labelling.

***in-process control***

Checks performed during production in order to monitor and, if necessary, to adjust the process to ensure that the product conforms to its specifications. The control of the environment or equipment may also be regarded as a part of in-process control.

***intermediate product***

Partly processed product that must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.

***large-volume parenterals***

Sterile solutions intended for parenteral application with a volume of 100 ml or more in one container of the finished dosage form.

***manufacture***

All operations of purchase of materials and products, production, quality control, release, storage and distribution of pharmaceutical products, and the related controls.

***manufacturer***

A company that carries out operations such as production, packaging, repackaging, labelling and relabelling of pharmaceuticals.

***marketing authorization (product licence, registration certificate)***

A legal document issued by the competent drug regulatory authority that establishes the detailed composition and formulation of the product and the pharmacopoeial or other recognized specifications of its ingredients and of the final product itself, and includes details of packaging, labelling and shelf-life.

***master formula***

A document or set of documents specifying the starting materials with their quantities and the packaging materials, together with a description of the procedures and precautions required to produce a specified quantity of a finished product as well as the processing instructions, including the in-process controls.

***master record***

A document or set of documents that serve as a basis for the batch documentation (blank batch record).

***packaging***

All operations, including filling and labelling, that a bulk product has to undergo in order to become a finished product. Filling of a sterile product under aseptic conditions or a product intended to be terminally sterilized, would not normally be regarded as part of packaging.

***packaging material***

Any material, including printed material, employed in the packaging of a pharmaceutical, but excluding any outer packaging used for transportation or shipment. Packaging materials are referred to as primary or secondary according to whether or not they are intended to be in direct contact with the product.

***pharmaceutical product***

Any material or product intended for human or veterinary use presented in its finished dosage form or as a starting material for use in such a dosage form, that is subject to control by pharmaceutical legislation in the exporting state and/or the importing state.

***production***

All operations involved in the preparation of a pharmaceutical product, from receipt of materials, through processing, packaging and repackaging, labelling and relabelling, to completion of the finished product.

***qualification***

Action of proving that any premises, systems and items of equipment work correctly and actually lead to the expected results. The meaning of the word “validation” is sometimes extended to incorporate the concept of qualification.

***quality assurance***

See page 28.

***quality control***

See page 29.

***quarantine***

The status of starting or packaging materials, intermediates, or bulk or finished products isolated physically or by other effective means while a decision is awaited on their release, rejection or reprocessing.

***reconciliation***

A comparison between the theoretical quantity and the actual quantity.

***recovery***

The introduction of all or part of previous batches (or of redistilled solvents and similar products) of the required quality into another batch at a defined stage of manufacture. It includes the removal of impurities from waste to obtain a pure substance or the recovery of used materials for a separate use.

***reprocessing***

Subjecting all or part of a batch or lot of an in-process drug, bulk process intermediate (final biological bulk intermediate) or bulk product of a single batch/lot to a previous step in the validated manufacturing process due to failure to meet predetermined specifications. Reprocessing procedures are foreseen as occasionally necessary for biological drugs and, in such cases, are validated and pre-approved as part of the marketing authorization.

***reworking***

Subjecting an in-process or bulk process intermediate (final biological bulk intermediate) or final product of a single batch to an alternate manufacturing process due to a failure to meet predetermined specifications. Reworking is an unexpected occurrence and is not pre-approved as part of the marketing authorization.

***self-contained area***

Premises which provide complete and total separation of all aspects of an operation, including personnel and equipment movement, with well established procedures, controls and monitoring. This includes physical barriers as well as separate air-handling systems, but does not necessarily imply two distinct and separate buildings.

***specification***

A list of detailed requirements with which the products or materials used or obtained during manufacture have to conform. They serve as a basis for quality evaluation.

***standard operating procedure (SOP)***

An authorized written procedure giving instructions for performing operations not necessarily specific to a given product or material (e.g. equipment operation, maintenance and cleaning; validation; cleaning of premises and environmental control; sampling and inspection). Certain SOPs may be used to supplement product-specific master and batch production documentation.

***starting material***

Any substance of a defined quality used in the production of a pharmaceutical product, but excluding packaging materials.

***validation***

Action of proving, in accordance with the principles of GMP, that any procedure, process, equipment, material, activity or system actually leads to the expected results (see also qualification).

## **Quality management in the drug industry: philosophy and essential elements<sup>1</sup>**

In the drug industry at large, quality management is usually defined as the aspect of management function that determines and implements the “quality

---

<sup>1</sup> Good manufacturing practices for pharmaceutical products, Part One. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, (WHO Technical Report Series, No. 823) Annex 1.

policy", i.e. the overall intention and direction of an organization regarding quality, as formally expressed and authorized by top management.

The basic elements of quality management are:

- an appropriate infrastructure or "quality system", encompassing the organizational structure, procedures, processes and resources;
- systematic actions necessary to ensure adequate confidence that a product (or service) will satisfy given requirements for quality. The totality of these actions is termed "quality assurance".

Within an organization, quality assurance serves as a management tool. In contractual situations, quality assurance also serves to generate confidence in the supplier.

The concepts of quality assurance, GMP and quality control are interrelated aspects of quality management. They are described here in order to emphasize their relationship and their fundamental importance to the production and control of pharmaceutical products.

## 1. Quality assurance

### 1.1 *Principle*

"Quality assurance" is a wide-ranging concept covering all matters that individually or collectively influence the quality of a product. It is the totality of the arrangements made with the object of ensuring that pharmaceutical products are of the quality required for their intended use. Quality assurance therefore incorporates GMP and other factors, including those outside the scope of this guide such as product design and development.

1.2 The system of quality assurance appropriate to the manufacture of pharmaceutical products should ensure that:

- a. pharmaceutical products are designed and developed in a way that takes account of the requirements of GMP and other associated codes such as those of good laboratory practice (GLP)<sup>1</sup> and good clinical practice (GCP);
- b. production and control operations are clearly specified in a written form and GMP requirements are adopted;
- c. managerial responsibilities are clearly specified in job descriptions;
- d. arrangements are made for the manufacture, supply and use of the correct starting and packaging materials;
- e. all necessary controls on starting materials, intermediate products, and bulk products and other in-process controls, calibrations, and validations are carried out;

---

<sup>1</sup> This is a code governing the testing of chemicals to obtain data on their properties and ensuring safety with respect to human health and the environment. It is different from that described in "Good laboratory practices in governmental drug control laboratories" in *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirtieth report*. Geneva, World Health Organization, 1987 (WHO Technical Report Series, No. 748), Annex 1.

- f. the finished product is correctly processed and checked, according to the defined procedures;
- g. pharmaceutical products are not sold or supplied before the authorized persons (see also sections 9.11 & 9.12) have certified that each production batch has been produced and controlled in accordance with the requirements of the marketing authorization and any other regulations relevant to the production, control and release of pharmaceutical products;
- h. satisfactory arrangements exist to ensure, as far as possible, that the pharmaceutical products are stored by the manufacturer, distributed, and subsequently handled so that quality is maintained throughout their shelf-life;
- i. there is a procedure for self-inspection and/or quality audit that regularly appraises the effectiveness and applicability of the quality assurance system;
- j. deviations are reported, investigated and recorded;
- k. there is a system for approving changes that may have an impact on product quality;
- l. regular evaluations of the quality of pharmaceutical products should be conducted with the objective of verifying the consistency of the process and ensuring its continuous improvement.

1.3 The manufacturer must assume responsibility for the quality of the pharmaceutical products to ensure that they are fit for their intended use, comply with the requirements of the marketing authorization and do not place patients at risk due to inadequate safety, quality or efficacy. The attainment of this quality objective is the responsibility of senior management and requires the participation and commitment of staff in many different departments and at all levels within the company, the company's suppliers, and the distributors. To achieve the quality objective reliably there must be a comprehensively designed and correctly implemented system of quality assurance incorporating GMP and quality control. It should be fully documented and its effectiveness monitored. All parts of the quality assurance system should be adequately staffed with competent personnel, and should have suitable and sufficient premises, equipment, and facilities.

## **2. Good manufacturing practices for pharmaceutical products (GMP)**

2.1 Good manufacturing practice is that part of quality assurance which ensures that products are consistently produced and controlled to the quality standards appropriate to their intended use and as required by the marketing authorization. GMP are aimed primarily at diminishing the risks inherent in any pharmaceutical production. Such risks are essentially of two types: cross-contamination (in particular of unexpected contaminants) and mix-ups (confusion) caused by, for example, false labels being put on containers. Under GMP:

- a. all manufacturing processes are clearly defined, systematically reviewed in the light of experience, and shown to be capable of consistently manufacturing pharmaceutical products of the required quality that comply with their specifications;

- b. qualification and validation are performed;
- c. all necessary resources are provided, including:
  - (i) appropriately qualified and trained personnel;
  - (ii) adequate premises and space;
  - (iii) suitable equipment and services;
  - (iv) appropriate materials, containers and labels;
  - (v) approved procedures and instructions;
  - (vi) suitable storage and transport;
  - (vii) adequate personnel, laboratories and equipment for in-process controls;
- d. instructions and procedures are written in clear and unambiguous language, specifically applicable to the facilities provided;
- e. operators are trained to carry out procedures correctly;
- f. records are made (manually and/or by recording instruments) during manufacture to show that all the steps required by the defined procedures and instructions have in fact been taken and that the quantity and quality of the product are as expected; any significant deviations are fully recorded and investigated;
- g. records covering manufacture and distribution, which enable the complete history of a batch to be traced, are retained in a comprehensible and accessible form;
- h. the proper storage and distribution of the products minimizes any risk to their quality;
- i. a system is available to recall any batch of product from sale or supply;
- j. complaints about marketed products are examined, the causes of quality defects investigated, and appropriate measures taken in respect of the defective products to prevent recurrence.

### 3. Sanitation and hygiene

3.1 A high level of sanitation and hygiene should be practised in every aspect of the manufacture of drug products. The scope of sanitation and hygiene covers personnel, premises, equipment and apparatus, production materials and containers, products for cleaning and disinfection, and anything that could become a source of contamination to the product. Potential sources of contamination should be eliminated through an integrated comprehensive programme of sanitation and hygiene. (For personal hygiene see section 11, and for sanitation see section 12, "Premises".)

### 4. Qualification and validation

4.1 In accordance with GMP, each pharmaceutical company should identify what qualification and validation work is required to prove that the critical aspects of their particular operation are controlled.

4.2 The key elements of a qualification and validation programme of a company should be clearly defined and documented in a validation master plan.

4.3 Qualification and validation should establish and provide documentary evidence that:

- a. the premises, supporting utilities, equipment and processes have been designed in accordance with the requirements for GMP (design qualification or DQ);
- b. the premises, supporting utilities and equipment have been built and installed in compliance with their design specifications (installation qualification or IQ);
- c. the premises, supporting utilities and equipment operate in accordance with their design specifications (operational qualification or OQ);
- d. a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications and quality attributes (process validation or PV, also called performance qualification or PQ).

4.4 Any aspect of operation, including significant changes to the premises, facilities, equipment or processes, which may affect the quality of the product, directly or indirectly, should be qualified and validated.

4.5 Qualification and validation should not be considered as one-off exercises. An ongoing programme should follow their first implementation and should be based on an annual review.

4.6 The commitment to maintain continued validation status should be stated in the relevant company documentation, such as the quality manual or validation master plan.

4.7 The responsibility of performing validation should be clearly defined.

4.8 Validation studies are an essential part of GMP and should be conducted in accordance with predefined and approved protocols.

4.9 A written report summarizing the results recorded and the conclusions reached should be prepared and stored.

4.10 Processes and procedures should be established on the basis of the results of the validation performed.

4.11 It is of critical importance that particular attention is paid to the validation of analytical test methods, automated systems and cleaning procedures.

## 5. Complaints

5.1 *Principle.* All complaints and other information concerning potentially defective products should be carefully reviewed according to written procedures and the corrective action should be taken.

5.2 A person responsible for handling the complaints and deciding the measures to be taken should be designated, together with sufficient supporting



staff to assist him or her. If this person is different from the authorized person, the latter should be made aware of any complaint, investigation or recall.

5.3 There should be written procedures describing the action to be taken, including the need to consider a recall, in the case of a complaint concerning a possible product defect.

5.4 Special attention should be given to establishing whether a complaint was caused because of counterfeiting.

5.5 Any complaint concerning a product defect should be recorded with all the original details and thoroughly investigated. The person responsible for quality control should normally be involved in the review of such investigations.

5.6 If a product defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to whether other batches should be checked in order to determine whether they are also affected. In particular, other batches that may contain reprocessed product from the defective batch should be investigated.

5.7 Where necessary, appropriate follow-up action, possibly including product recall, should be taken after investigation and evaluation of the complaint.

5.8 All decisions made and measures taken as a result of a complaint should be recorded and referenced to the corresponding batch records.

5.9 Complaints records should be regularly reviewed for any indication of specific or recurring problems that require attention and might justify the recall of marketed products.

5.10 The competent authorities should be informed if a manufacturer is considering action following possibly faulty manufacture, product deterioration, counterfeiting or any other serious quality problems with a product.

## 6. Product recalls

6.1 *Principle.* There should be a system to recall from the market, promptly and effectively, products known or suspected to be defective.

6.2 The authorized person should be responsible for the execution and coordination of recalls. He/she should have sufficient staff to handle all aspects of the recalls with the appropriate degree of urgency.

6.3 There should be established written procedures, which are regularly reviewed and updated, for the organization of any recall activity. Recall operations should be capable of being initiated promptly down to the required level in the distribution chain.

6.4 An instruction should be included in the written procedures to store recalled products in a secure segregated area while their fate is decided.

6.5 All competent authorities of all countries to which a given product has been distributed should be promptly informed of any intention to recall the product because it is, or is suspected of being, defective.

6.6 The distribution records should be readily available to the authorized person, and they should contain sufficient information on wholesalers and directly supplied customers (including, for exported products, those who have received samples for clinical tests and medical samples) to permit an effective recall.

6.7 The progress of the recall process should be monitored and recorded. Records should include the disposition of the product. A final report should be issued, including a reconciliation between the delivered and recovered quantities of the products.

6.8 The effectiveness of the arrangements for recalls should be tested and evaluated from time to time.

## **7. Contract production and analysis**

7.1 *Principle.* Contract production and analysis must be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings that could result in a product or work or analysis of unsatisfactory quality.

### *General*

7.2 All arrangements for contract manufacture and analysis, including any proposed changes in technical or other arrangements, should be in accordance with the marketing authorization for the product concerned.

7.3 The contract should permit the contract giver to audit the facilities of the contract acceptor.

7.4 In the case of contract analysis, the final approval for release must be given by the authorized person.

### *The contract giver*

7.5 The contract giver is responsible for assessing the competence of the contract acceptor in successfully carrying out the work or tests required, for approval for contract activities, and for ensuring by means of the contract that the principles of GMP described in this guide are followed.

7.6 The contract giver should provide the contract acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations correctly in accordance with the marketing authorization and any other legal requirements. The contract giver should ensure that the contract acceptor is fully aware of any problems associated with the product, work or tests that might pose a hazard to premises, equipment, personnel, other materials or other products.

7.7 The contract giver should ensure that all processed products and materials delivered by the contract acceptor comply with their specifications or that the product has been released by the authorized person.

*The contract acceptor*

7.8 The contract acceptor must have adequate premises, equipment, knowledge, and experience and competent personnel to carry out satisfactorily the work ordered by the contract giver. Contract manufacture may be undertaken only by a manufacturer who holds a manufacturing authorization.

7.9 The contract acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him or her under the contract without the contract giver's prior evaluation and approval of the arrangements. Arrangements made between the contract acceptor and any third party should ensure that the manufacturing and analytical information is made available in the same way as between the original contract giver and contract acceptor.

7.10 The contract acceptor should refrain from any activity that may adversely affect the quality of the product manufactured and/or analysed for the contract giver.

*The contract*

7.11 There must be a written contract between the contract giver and the contract acceptor which clearly establishes the responsibilities of each party.

7.12 The contract must clearly state the way in which the authorized person, in releasing each batch of product for sale or issuing the certificate of analysis, exercises his or her full responsibility and ensures that each batch has been manufactured in, and checked for, compliance with the requirements of the marketing authorization.

7.13 Technical aspects of the contract should be drawn up by competent persons suitably knowledgeable in pharmaceutical technology, analysis and GMP.

7.14 All arrangements for production and analysis must be in accordance with the marketing authorization and agreed by both parties.

7.15 The contract should describe clearly who is responsible for purchasing, testing and releasing materials and for undertaking production and quality controls, including in-process controls, and who has responsibility for sampling and analysis. In the case of contract analysis, the contract should state whether or not the contract acceptor should take samples at the premises of the manufacturer.

7.16 Manufacturing, analytical, distribution records and reference samples should be kept by, or be available to, the contract giver. Any records relevant to assessing the quality of a product in the event of complaints or a suspected defect must be accessible and specified in the defect/recall procedures of the contract giver.

7.17 The contract should describe the handling of starting materials, intermediate and bulk products and finished products if they are rejected. It should also describe the procedure to be followed if the contract analysis shows that the tested product must be rejected.

## 8. Self-inspection and quality audits

8.1 *Principle.* The purpose of self-inspection is to evaluate the manufacturer's compliance with GMP in all aspects of production and quality control. The self-inspection programme should be designed to detect any shortcomings in the implementation of GMP and to recommend the necessary corrective actions. Self-inspections should be performed routinely, and may, in addition, be performed on special occasions, e.g. in the case of product recalls or repeated rejections, or when an inspection by the health authorities is announced. The team responsible for self-inspection should consist of personnel who can evaluate the implementation of GMP objectively. All recommendations for corrective action should be implemented. The procedure for self-inspection should be documented, and there should be an effective follow-up programme.

### *Items for self-inspection*

8.2 Written instructions for self-inspection should be established to provide a minimum and uniform standard of requirements. These may include questionnaires on GMP requirements covering at least the following items:

- a. personnel;
- b. premises including personnel facilities;
- c. maintenance of buildings and equipment;
- d. storage of starting materials and finished products;
- e. equipment;
- f. production and in-process controls;
- g. quality control;
- h. documentation;
- i. sanitation and hygiene;
- j. validation and revalidation programmes;
- k. calibration of instruments or measurement systems;
- l. recall procedures;
- m. complaints management;
- n. labels control;
- o. results of previous self-inspections and any corrective steps taken.

### *Self-inspection team*

8.3 Management should appoint a self-inspection team consisting of experts in their respective fields and familiar with GMP. The members of the team may be appointed from inside or outside the company.

### *Frequency of self-inspection*

8.4 The frequency at which self-inspections are conducted may depend on company requirements but should preferably be at least once a year. The frequency should be stated in the procedure.

***Self-inspection report***

8.5 A report should be made at the completion of a self-inspection. The report should include:

- a. self-inspection results;
- b. evaluation and conclusions;
- c. recommended corrective actions.

***Follow-up action***

8.6 There should be an effective follow-up programme. The company management should evaluate both the self-inspection report and the corrective actions as necessary.

***Quality audit***

8.7 It may be useful to supplement self-inspections with a quality audit. A quality audit consists of an examination and assessment of all or part of a quality system with the specific purpose of improving it. A quality audit is usually conducted by outside or independent specialists or a team designated by the management for this purpose. Such audits may also be extended to suppliers and contractors (see section 7, "Contract production and analysis").

***Suppliers' audits and approval***

8.8 The person responsible for quality control should have responsibility together with other relevant departments for approving suppliers who can reliably supply starting and packaging materials that meet established specifications.

8.9 Before suppliers are approved and included in the approved supplier's list or specifications, they should be evaluated. The evaluation should take into account a supplier's history and the nature of the materials to be supplied. If an audit is required, it should determine the supplier's ability to conform with GMP standards.

## **9. Personnel**

9.1 ***Principle.*** The establishment and maintenance of a satisfactory system of quality assurance and the correct manufacture and control of pharmaceutical products and active ingredients rely upon people. For this reason there must be sufficient qualified personnel to carry out all the tasks for which the manufacturer is responsible. Individual responsibilities should be clearly defined and understood by the persons concerned and recorded as written descriptions.

***General***

9.2 The manufacturer should have an adequate number of personnel with the necessary qualifications and practical experience. The responsibilities placed on any one individual should not be so extensive as to present any risk to quality.

9.3 All responsible staff should have their specific duties recorded in written descriptions and adequate authority to carry out their responsibilities. Their duties may be delegated to designated deputies of a satisfactory qualification level. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of

personnel concerned with the application of GMP. The manufacturer should have an organization chart.

9.4 All personnel should be aware of the principles of GMP that affect them and receive initial and continuing training, including hygiene instructions, relevant to their needs. All personnel should be motivated to support the establishment and maintenance of high quality standards.

9.5 Steps should be taken to prevent unauthorized people from entering production, storage and quality control areas. Personnel who do not work in these areas should not use them as a passageway.

*Key personnel*

9.6 Key personnel include the head of production, the head of quality control and the authorized person. Normally, key posts should be occupied by full-time personnel. The heads of production and quality control should be independent of each other. In large organizations, it may be necessary to delegate some of the functions; however, the responsibility cannot be delegated.

9.7 Key personnel responsible for supervising the manufacture and quality control of pharmaceutical products should possess the qualifications of a scientific education and practical experience required by national legislation. Their education should include the study of an appropriate combination of:

- a. chemistry (analytical or organic) or biochemistry;
- b. chemical engineering;
- c. microbiology;
- d. pharmaceutical sciences and technology;
- e. pharmacology and toxicology;
- f. physiology;
- g. other related sciences.

They should also have adequate practical experience in the manufacture and quality assurance of pharmaceutical products. In order to gain such experience, a preparatory period may be required, during which they should exercise their duties under professional guidance. The scientific education and practical experience of experts should be such as to enable them to exercise independent professional judgement, based on the application of scientific principles and understanding to the practical problems encountered in the manufacture and quality control of pharmaceutical products.

9.8 The heads of the production and quality control generally have some shared, or jointly exercised, responsibilities relating to quality. These may include, depending on national regulations:

- a. authorization of written procedures and other documents, including amendments;
- b. monitoring and control of the manufacturing environment;
- c. plant hygiene;
- d. process validation and calibration of analytical apparatus;
- e. training, including the application and principles of quality assurance;
- f. approval and monitoring of suppliers of materials;
- g. approval and monitoring of contract manufacturers;

- h. designation and monitoring of storage conditions for materials and products;
- i. performance and evaluation of in-process controls;
- j. retention of records;
- k. monitoring of compliance with GMP requirements;
- l. inspection, investigation and taking of samples in order to monitor factors that may affect product quality.

- 9.9 The head of production generally has the following responsibilities:
- a. to ensure that products are produced and stored according to the appropriate documentation in order to obtain the required quality;
  - b. to approve the instructions relating to production operations, including the in-process controls, and to ensure their strict implementation;
  - c. to ensure that the production records are evaluated and signed by a designated person;
  - d. to check the maintenance of the department, premises, and equipment;
  - e. to ensure that the appropriate process validations and calibrations of control equipment are performed and recorded and the reports made available;
  - f. to ensure that the required initial and continuing training of production personnel is carried out and adapted according to need.

- 9.10 The head of the quality control generally has the following responsibilities:
- a. to approve or reject starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk and finished products in relation with their specifications;
  - b. to evaluate batch records;
  - c. to ensure that all necessary testing is carried out;
  - d. to approve sampling instructions, specifications, test methods and other quality control procedures;
  - e. to approve and monitor analyses carried out under contract;
  - f. to check the maintenance of the department, premises and equipment;
  - g. to ensure that the appropriate validations, including those of analytical procedures, and calibrations of control equipment are carried out;
  - h. to ensure that the required initial and continuing training of quality control personnel is carried out and adapted according to need.

Other duties of the quality control staff are summarized in sections 17.3 and 17.4.

- 9.11 The authorized person is responsible for compliance with technical or regulatory requirements related to the quality of finished products and the approval of the release of the finished product for sale.

- 9.12 The authorized person will also be involved in other activities, including the following:
- a. implementation (and, when needed, establishment) of the quality system;

- b. participation in the development of the company's quality manual;
- c. supervision of the regular internal audits or self-inspections;
- d. oversight of the quality control department;
- e. participation in external audit (vendor audit);
- f. participation in validation programmes.

9.13 The function of the approval of the release of a finished batch or a product can be delegated to a designated person with appropriate qualifications and experience who will release the product in accordance with an approved procedure. This is normally done by quality assurance by means of batch review.

9.14 The person responsible for approving a batch for release should always ensure that the following requirements have been met:

- a. the marketing authorization and the manufacturing authorization requirements for the product have been met for the batch concerned;
- b. the principles and guidelines of GMP, as laid down in the guidelines published by WHO, have been followed;
- c. the principal manufacturing and testing processes have been validated, if different;
- d. all the necessary checks and tests have been performed and account taken of the production conditions and manufacturing records;
- e. any planned changes or deviations in manufacturing or quality control have been notified in accordance with a well defined reporting system before any product is released. Such changes may need notification to, and approval by, the drug regulatory authority;
- f. any additional sampling, inspection, tests and checks have been carried out or initiated, as appropriate, to cover planned changes and deviations;
- g. all necessary production and quality control documentation has been completed and endorsed by supervisors trained in appropriate disciplines;
- h. appropriate audits, self-inspections and spot-checks are carried out by experienced and trained staff;
- i. approval has been given by the head of quality control;
- j. all relevant factors have been considered, including any not specifically associated with the output batch directly under review (e.g. subdivision of output batches from a common input, factors associated with continuous production runs).

## 10. Training

10.1 The manufacturer should provide training in accordance with a written programme for all personnel whose duties take them into manufacturing areas or into control laboratories (including the technical, maintenance and cleaning personnel) and for other personnel as required.

10.2 Besides basic training on the theory and practice of GMP, newly recruited personnel should receive training appropriate to the duties assigned to them. Continuing training should also be given, and its practical effectiveness



periodically assessed. Approved training programmes should be available. Training records should be kept.

10.3 Personnel working in areas where contamination is a hazard, e.g. clean areas or areas where highly active, toxic, infectious or sensitizing materials are handled, should be given specific training.

10.4 The concept of quality assurance and all the measures which aid its understanding and implementation should be fully discussed during the training sessions.

10.5 Visitors or untrained personnel should preferably not be taken into the production and quality control areas. If this is unavoidable, they should be given relevant information in advance (particularly about personal hygiene) and the prescribed protective clothing. They should be closely supervised.

10.6 Consultant and contract staff should be qualified for the services they provide. Evidence of this should be included in the training records.

## **11. Personal hygiene**

11.1 All personnel, prior to and during employment, as appropriate, should undergo health examinations. Personnel conducting visual inspections should also undergo periodic eye examinations.

11.2 All personnel should be trained in the practices of personal hygiene. A high level of personal hygiene should be observed by all those concerned with manufacturing processes. In particular, personnel should be instructed to wash their hands before entering production areas. Signs to this effect should be posted and instructions observed.

11.3 Any person shown at any time to have an apparent illness or open lesions that may adversely affect the quality of products should not be allowed to handle starting materials, packaging materials, in-process materials or drug products until the condition is no longer judged to be a risk.

11.4 All employees should be instructed and encouraged to report to their immediate supervisor any conditions (relating to plant, equipment or personnel) that they consider may adversely affect the products.

11.5 Direct contact should be avoided between the operator's hands and starting materials, primary packaging materials and intermediate or bulk product.

11.6 To ensure protection of the product from contamination, personnel should wear clean body coverings appropriate to the duties they perform, including appropriate hair covering. Used clothes, if reusable, should be stored in separate closed containers until properly laundered and, if necessary, disinfected or sterilized.

11.7 Smoking, eating, drinking, chewing, and keeping plants, food, drink, smoking material and personal medicines should not be permitted in production, laboratory and storage areas, or in any other areas where they might adversely influence product quality.

11.8 Personal hygiene procedures including the use of protective clothing should apply to all persons entering production areas, whether they are temporary or full-time employees or non-employees, e.g. contractors' employees, visitors, senior managers, and inspectors.

## 12. Premises

12.1 *Principle.* Premises must be located, designed, constructed, adapted, and maintained to suit the operations to be carried out.

### *General*

12.2 The layout and design of premises must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and, in general, any adverse effect on the quality of products.

12.3 Where dust is generated (e.g. during sampling, weighing, mixing and processing operations, packaging of powder), measures should be taken to avoid cross-contamination and facilitate cleaning.

12.4 Premises should be situated in an environment that, when considered together with measures to protect the manufacturing process, presents minimum risk of causing any contamination of materials or products.

12.5 Premises used for the manufacture of finished products should be suitably designed and constructed to facilitate good sanitation.

12.6 Premises should be carefully maintained, and it should be ensured that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products.

12.7 Premises should be cleaned and, where applicable, disinfected according to detailed written procedures. Records should be maintained.

12.8 Electrical supply, lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate and such that they do not adversely affect, directly or indirectly, either the pharmaceutical products during their manufacture and storage, or the accurate functioning of equipment.

12.9 Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects, birds or other animals. There should be a procedure for rodent and pest control.

12.10 Premises should be designed to ensure the logical flow of materials and personnel.

*Ancillary areas*

12.11 Rest and refreshment rooms should be separate from manufacturing and control areas.

12.12 Facilities for changing and storing clothes and for washing and toilet purposes should be easily accessible and appropriate for the number of users. Toilets should not communicate directly with production or storage areas.

12.13 Maintenance workshops should if possible be separated from production areas. Whenever parts and tools are stored in the production area, they should be kept in rooms or lockers reserved for that use.

12.14 Animal houses should be well isolated from other areas, with separate entrance (animal access) and air-handling facilities.

*Storage areas*

12.15 Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products with proper separation and segregation: starting and packaging materials, intermediates, bulk and finished products, products in quarantine, and released, rejected, returned or recalled products.

12.16 Storage areas should be designed or adapted to ensure good storage conditions. In particular, they should be clean, dry, sufficiently lit and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be provided, controlled, monitored and recorded where appropriate.

12.17 Receiving and dispatch bays should be separated and protect materials and products from the weather. Receiving areas should be designed and equipped to allow containers of incoming materials to be cleaned if necessary before storage.

12.18 Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas must be clearly marked and their access restricted to authorized personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.

12.19 Segregation should be provided for the storage of rejected, recalled, or returned materials or products.

12.20 Highly active and radioactive materials, narcotics, other dangerous drugs, and substances presenting special risks of abuse, fire or explosion should be stored in safe and secure areas.

12.21 Printed packaging materials are considered critical to the conformity of the pharmaceutical product to its labelling and special attention should be paid to sampling and the safe and secure storage of these materials.

12.22 There should normally be a separate sampling area for starting materials. (If sampling is performed in the storage area, it should be conducted in such a way as to prevent contamination or cross-contamination.)

***Weighing areas***

12.23 The weighing of starting materials and the estimation of yield by weighing should be carried out in separate weighing areas designed for that use, for example with provisions for dust control. Such areas may be part of either storage or production areas.

***Production areas***

12.24 In order to minimize the risk of a serious medical hazard due to cross-contamination, dedicated and self-contained facilities must be available for the production of particular pharmaceutical products, such as highly sensitizing materials (e.g. penicillins) or biological preparations (e.g. live microorganisms). The production of certain other highly active products, such as some antibiotics, hormones, cytotoxic substances and certain non-pharmaceutical products, should not be conducted in the same facilities. In exceptional cases, the principle of campaign working in the same facilities can be accepted provided that specific precautions are taken and the necessary validations (including cleaning validation) are made. The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of pharmaceutical products.

12.25 Premises should preferably be laid out in such a way as to allow the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and to the requisite cleanliness levels.

12.26 The adequacy of the working and in-process storage space should permit the orderly and logical positioning of equipment and materials so as to minimize the risk of confusion between different pharmaceutical products or their components, to avoid cross-contamination, and to minimize the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.

12.27 Where starting and primary packaging materials and intermediate or bulk products are exposed to the environment, interior surfaces (walls, floors and ceilings) should be smooth and free from cracks and open joints, should not shed particulate matter, and should permit easy and effective cleaning and, if necessary, disinfection.

12.28 Pipework, light fittings, ventilation points and other services should be designed and sited to avoid the creation of recesses that are difficult to clean. As far as possible, for maintenance purposes, they should be accessible from outside the manufacturing areas.

12.29 Drains should be of adequate size and designed and equipped to prevent back-flow. Open channels should be avoided where possible, but if they are necessary they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection.

12.30 Production areas should be effectively ventilated, with air control facilities (including filtration of air to a sufficient level to prevent contamination and cross-contamination, as well as control of temperature and, where necessary, humidity) appropriate to the products handled, to the operations undertaken and to the external environment. These areas should be regularly monitored during both production and non-production periods to ensure compliance with their design specifications.

12.31 Premises for the packaging of pharmaceutical products should be specifically designed and laid out so as to avoid mix-ups or cross-contamination.

12.32 Production areas should be well lit, particularly where visual on-line controls are carried out.

***Quality control areas***

12.33 Quality control laboratories should be separated from production areas. Areas where biological, microbiological or radioisotope test methods are employed should be separated from each other.

12.34 Quality control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross-contamination. There should be adequate suitable storage space for samples, reference standards (if necessary, with cooling), solvents, reagents and records.

12.35 The design of the laboratories should take into account the suitability of construction materials, prevention of fumes and ventilation. There should be separate air supply to laboratories and production areas. Separate air-handling units and other provisions are needed for biological, microbiological and radioisotope laboratories.

12.36 A separate room may be needed for instruments to protect them against electrical interference, vibration, contact with excessive moisture and other external factors, or where it is necessary to isolate the instruments.

## **13. Equipment**

13.1 Equipment must be located, designed, constructed, adapted, and maintained to suit the operations to be carried out. The layout and design of equipment must aim to minimize the risk of errors and permit effective cleaning and maintenance in order to avoid cross-contamination, build-up of dust or dirt, and, in general, any adverse effect on the quality of products.

13.2 Equipment should be installed in such a way as to minimize any risk of error or of contamination.

13.3 Fixed pipework should be clearly labelled to indicate the contents and, where applicable, the direction of flow.

13.4 All service piping and devices should be adequately marked and special attention paid to the provision of non-interchangeable connections or adaptors for dangerous gases and liquids.

13.5 Balances and other measuring equipment of an appropriate range and precision should be available for production and control operations and should be calibrated on a scheduled basis.

13.6 Production equipment should be thoroughly cleaned on a scheduled basis.

13.7 Laboratory equipment and instruments should be suited to the testing procedures undertaken.

13.8 Washing, cleaning and drying equipment should be chosen and used so as not to be a source of contamination.

13.9 Production equipment should not present any hazard to the products. The parts of the production equipment that come into contact with the product must not be reactive, additive, or absorptive to an extent that would affect the quality of the product.

13.10 Defective equipment should be removed from production and quality control areas. If this is not possible, it should be clearly labelled as defective to prevent use.

13.11 Closed equipment should be used whenever appropriate. Where open equipment is used or equipment is opened, precautions should be taken to minimize contamination.

13.12 Non-dedicated equipment should be cleaned according to validated cleaning procedures between production of different pharmaceutical products to prevent cross-contamination.

13.13 Current drawings of critical equipment and support systems should be maintained.

## 14. Materials

14.1 *Principle.* The main objective of a pharmaceutical plant is to produce finished products for patients' use from a combination of materials (starting and packaging).

14.2 Materials include starting materials, packaging materials, gases, solvents, process aids, reagents and labelling materials.

### *General*

14.3 No materials used for operations such as cleaning, lubrication of equipment and pest control, should come into direct contact with the product. Where possible, such materials should be of a suitable grade (e.g. food grade) to minimize health risks.

14.4 All incoming materials and finished products should be quarantined immediately after receipt or processing, until they are released for use or distribution.

14.5 All materials and products should be stored under the appropriate conditions established by the manufacturer and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation by a first-in, first-out rule.

14.6. Water used in the manufacture of pharmaceutical products should be suitable for its intended use.

***Starting materials***

14.7 The purchase of starting materials is an important operation that should involve staff who have a particular and thorough knowledge of the products and suppliers.

14.8 Starting materials should be purchased only from approved suppliers and, where possible, directly from the producer. It is also recommended that the specifications established by the manufacturer for the starting materials be discussed with the suppliers. It is of benefit that all critical aspects of the production and control of the starting material in question, including handling, labelling and packaging requirements as well as complaints and rejection procedures, are contractually agreed between the manufacturer and the supplier.

14.9 For each consignment, the containers should be checked, at least for integrity of package and seal and for correspondence between the order, the delivery note, and the supplier's labels.

14.10 All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. Containers should be cleaned where necessary and labelled, if required, with the prescribed information. Where additional labels are attached to containers, the original information should not be lost.

14.11 Damage to containers and any other problem that might adversely affect the quality of a material should be recorded and reported to the quality control department and investigated.

14.12 If one delivery of material is made up of different batches, each batch must be considered as separate for sampling, testing and release.

14.13 Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information:

- a. the designated name of the product and the internal code reference where applicable;
- b. the batch number given by the supplier and, on receipt, the control or batch number given by the manufacturer, if any, documented so as to ensure traceability;
- c. the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected, returned, recalled);
- d. where appropriate, an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.

When fully validated computerized storage systems are used, not all of the above information need be in a legible form on the label.

14.14 There should be appropriate procedures or measures to ensure the identity of the contents of each container of starting material. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified.

14.15 Only starting materials released by the quality control department and within their shelf-life should be used.

14.16 Starting materials should be dispensed only by designated persons, following a written procedure, to ensure that the correct materials are accurately weighed or measured into clean and properly labelled containers.

14.17 Each dispensed material and its weight or volume should be independently checked and the check recorded.

14.18 Materials dispensed for each batch of the final product should be kept together and conspicuously labelled as such.

***Packaging materials***

14.19 The purchase, handling and control of primary and printed packaging materials should be as for starting materials.

14.20 Particular attention should be paid to printed packaging materials. They should be stored in secure conditions so as to exclude the possibility of unauthorized access. Roll-feed labels should be used wherever possible. Cut labels and other loose printed materials should be stored and transported in separate closed containers so as to avoid mix-ups. Packaging materials should be issued for use only by designated personnel following an approved and documented procedure.

14.21 Each delivery or batch of printed or primary packaging material should be given a specific reference number or identification mark.

14.22 Outdated or obsolete primary packaging material or printed packaging material should be destroyed and its disposal recorded.

14.23 All products and packaging materials to be used should be checked on delivery to the packaging department for quantity, identity and conformity with the packaging instructions.

***Intermediate and bulk products***

14.24 Intermediate and bulk products should be kept under appropriate conditions.

14.25 Intermediate and bulk products purchased as such should be handled on receipt as though they were starting materials.

***Finished products***

14.26 Finished products should be held in quarantine until their final release, after which they should be stored as usable stock under conditions established by the manufacturer.

14.27 The evaluation of finished products and the documentation necessary for release of a product for sale are described in section 17, "Good practices in quality control".



***Rejected, recovered, reprocessed and reworked materials***

14.28 Rejected materials and products should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas. They should either be returned to the suppliers or, where appropriate, reprocessed or destroyed in a timely manner. Whatever action is taken should be approved by authorized personnel and recorded.

14.29 The reworking or recovery of rejected products should be exceptional. It is permitted only if the quality of the final product is not affected, if the specifications are met, and if it is done in accordance with a defined and authorized procedure after evaluation of the risks involved. A record should be kept of the reworking or recovery. A reworked batch should be given a new batch number.

14.30 The introduction of all or part of earlier batches, conforming to the required quality, into a batch of the same product at a defined stage of manufacture should be authorized beforehand. This recovery should be carried out in accordance with a defined procedure after evaluation of the risks involved, including any possible effect on shelf-life. The recovery should be recorded.

14.31 The need for additional testing of any finished product that has been reprocessed, reworked or into which a recovered product has been incorporated, should be considered by the quality control department.

***Recalled products***

14.32 Recalled products should be identified and stored separately in a secure area until a decision is taken on their fate. The decision should be made as soon as possible.

***Returned goods***

14.33 Products returned from the market should be destroyed unless it is certain that their quality is satisfactory; in such cases they may be considered for resale or relabelling, or alternative action taken only after they have been critically assessed by the quality control function in accordance with a written procedure. The nature of the product, any special storage conditions it requires, its condition and history, and the time elapsed since it was issued should all be taken into account in this assessment. Where any doubt arises over the quality of the product, it should not be considered suitable for reissue or reuse. Any action taken should be appropriately recorded.

***Reagents and culture media***

14.34 There should be records for the receipt and preparation of reagents and culture media.

14.35 Reagents made up in the laboratory should be prepared according to written procedures and appropriately labelled. The label should indicate the concentration, standardization factor, shelf-life, the date when restandardization is due, and the storage conditions. The label should be signed and dated by the person preparing the reagent.

14.36 Both positive and negative controls should be applied to verify the suitability of culture media each time they are prepared and used. The size of the

inoculum used in positive controls should be appropriate to the sensitivity required.

***Reference standards***

14.37 Whenever official reference standards exist, these should preferably be used.

14.38 Official reference standards should be used only for the purpose described in the appropriate monograph.

14.39 Reference standards prepared by the producer should be tested, released and stored in the same way as official standards. They should be kept in a secure area under the responsibility of a designated person.

14.40 Secondary or working standards may be established by the application of appropriate tests and checks at regular intervals to ensure standardization.

14.41 Reference standards should be properly labelled with at least the following information:

- a. name of the material;
- b. batch or lot number and control number;
- c. date of preparation;
- d. shelf-life;
- e. potency;
- f. storage conditions.

14.42 All in-house reference standards should be standardized against an official reference standard, when available, initially and at regular intervals thereafter.

14.43 All reference standards should be stored and used in a manner that will not adversely affect their quality.

***Waste materials***

14.44 Provision should be made for the proper and safe storage of waste materials awaiting disposal. Toxic substances and flammable materials should be stored in suitably designed, separate, enclosed cupboards, as required by national legislation.

14.45 Waste material should not be allowed to accumulate. It should be collected in suitable receptacles for removal to collection points outside the buildings and disposed of safely and in a sanitary manner at regular and frequent intervals.

***Miscellaneous***

14.46 Rodenticides, insecticides, fumigating agents and sanitizing materials should not be permitted to contaminate equipment, starting materials, packaging materials, in-process materials or finished products.

## 15. Documentation

15.1 *Principle.* Good documentation is an essential part of the quality assurance system and, as such, should exist for all aspects of GMP. Its aims are to define the specifications and procedures for all materials and methods of manufacture and control; to ensure that all personnel concerned with manufacture know what to do and when to do it; to ensure that authorized persons have all the information necessary to decide whether or not to release a batch of a drug for sale, to ensure the existence of documented evidence, traceability, and to provide records and an audit trail that will permit investigation. It ensures the availability of the data needed for validation, review and statistical analysis. The design and use of documents depend upon the manufacturer. In some cases some or all of the documents described below may be brought together, but they will usually be separate.

### *General*

15.2 Documents should be designed, prepared, reviewed and distributed with care. They should comply with the relevant parts of the manufacturing and marketing authorizations.

15.3 Documents should be approved, signed and dated by the appropriate responsible persons. No document should be changed without authorization and approval.

15.4 Documents should have unambiguous contents: the title, nature and purpose should be clearly stated. They should be laid out in an orderly fashion and be easy to check. Reproduced documents should be clear and legible. The reproduction of working documents from master documents must not allow any error to be introduced through the reproduction process.

15.5 Documents should be regularly reviewed and kept up to date. When a document has been revised, a system should exist to prevent inadvertent use of the superseded version. Superseded documents should be retained for a specific period of time.

15.6 Where documents require the entry of data, these entries should be clear, legible and indelible. Sufficient space should be provided for such entries.

15.7 Any alteration made to a document should be signed and dated; the alteration should permit the reading of the original information. Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.

15.8 Records should be made or completed when any action is taken and in such a way that all significant activities concerning the manufacture of pharmaceutical products are traceable. Records should be retained for at least one year after the expiry date of the finished product.

15.9 Data (and records for storage) may be recorded by electronic data-processing systems or by photographic or other reliable means. Master formulae and detailed standard operating procedures relating to the system in use should be available and the accuracy of the records should be checked. If documentation

is handled by electronic data-processing methods, only authorized persons should be able to enter or modify data in the computer, and there should be a record of changes and deletions; access should be restricted by passwords or other means and the entry of critical data should be independently checked. Batch records stored electronically should be protected by back-up transfer on magnetic tape, microfilm, paper print-outs or other means. It is particularly important that, during the period of retention, the data are readily available.

### *Documents required*

#### *Labels*

15.10 Labels applied to containers, equipment or premises should be clear, unambiguous and in the company's agreed format. It is often helpful in addition to the wording on the labels to use colours to indicate status (e.g. quarantined, accepted, rejected, clean).

15.11 All finished drug products should be identified by labelling, as required by the national legislation, bearing at least the following information:

- a. the name of the drug product;
- b. a list of the active ingredients (if applicable, with the INNs), showing the amount of each present and a statement of the net contents (e.g. number of dosage units, weight, volume);
- c. the batch number assigned by the manufacturer;
- d. the expiry date in an uncoded form;
- e. any special storage conditions or handling precautions that may be necessary;
- f. directions for use, and warnings and precautions that may be necessary;
- g. the name and address of the manufacturer or the company or the person responsible for placing the product on the market.

15.12 For reference standards, the label and/or accompanying document should indicate potency or concentration, date of manufacture, expiry date, date the closure is first opened, storage conditions and control number, as appropriate.

#### *Specifications and testing procedures*

15.13 Testing procedures described in documents should be validated in the context of available facilities and equipment before they are adopted for routine testing.

15.14 There should be appropriately authorized and dated specifications, including tests on identity, content, purity and quality, for starting and packaging materials and for finished products; where appropriate, they should also be available for intermediate or bulk products. Specifications for water, solvents and reagents (e.g. acids and bases) used in production should be included.

15.15 Each specification should be approved, signed and dated, and maintained by quality control, the quality assurance unit or documentation centre. Specifications for starting materials, intermediates, and bulk, finished products and packaging materials are referred to in sections 15.18–15.21.

15.16 Periodic revisions of the specifications may be necessary to comply with new editions of the national pharmacopoeia or other official compendia.

15.17 Pharmacopoeias, reference standards, reference spectra and other reference materials should be available in the quality control laboratory.

***Specifications for starting and packaging materials***

15.18 Specifications for starting, primary and printed packaging materials should provide, if applicable, a description of the materials, including:

- a. the designated name (if applicable, the INN) and internal code reference;
- b. the reference, if any, to a pharmacopoeial monograph;
- c. qualitative and quantitative requirements with acceptance limits.

Depending on the company's practice, other data may be added to the specification, such as:

- a. the supplier and the original producer of the materials;
- b. a specimen of printed materials;
- c. directions for sampling and testing, or a reference to procedures;
- d. storage conditions and precautions;
- e. the maximum period of storage before re-examination.

Packaging material should conform to specifications, and should be compatible with the material and/or with the drug product it contains. The material should be examined for compliance with the specification, and for defects as well as for the correctness of identity markings.

15.19 Documents describing testing procedures should state the required frequency for re-assaying each starting material, as determined by its stability.

***Specifications for intermediate and bulk products***

15.20 Specifications for intermediate and bulk products should be available. The specifications should be similar to specifications for starting materials or for finished products, as appropriate.

***Specifications for finished products***

15.21 Specifications for finished products should include:

- a. the designated name of the product and the code reference, where applicable;
- b. the designated name(s) of the active ingredient(s) (if applicable, with the INN(s));
- c. the formula or a reference to the formula;
- d. a description of the dosage form and package details;
- e. directions for sampling and testing or a reference to procedures;
- f. the qualitative and quantitative requirements, with acceptance limits;
- g. the storage conditions and precautions, where applicable;
- h. the shelf-life.

***Master formulae***

15.22 A formally authorized master formula should exist for each product and batch size to be manufactured.

15.23 The master formula should include:

- a. the name of the product, with a product reference code relating to its specification;
- b. a description of the dosage form, strength of the product and batch size;
- c. a list of all starting materials to be used (if applicable, with the INNs), with the amount of each, described using the designated name and a reference that is unique to that material (mention should be made of any substance that may disappear in the course of processing);
- d. a statement of the expected final yield with the acceptable limits, and of relevant intermediate yields, where applicable;
- e. a statement of the processing location and the principal equipment to be used;
- f. the methods, or reference to the methods, to be used for preparing and operating the critical equipment, e.g. cleaning (especially after a change in product), assembling, calibrating, sterilizing, use;
- g. detailed step-wise processing instructions (e.g. checks on materials, pretreatments, sequence for adding materials, mixing times, temperatures);
- h. the instructions for any in-process controls with their limits;
- i. where necessary, the requirements for storage of the products, including the container, the labelling, and any special storage conditions;
- j. any special precautions to be observed.

*Packaging instructions*

15.24 Formally authorized packaging instructions should exist for each product, pack size and type. These should normally include, or make reference to:

- a. the name of the product;
- b. a description of its pharmaceutical form, strength and, where applicable, method of application;
- c. the pack size expressed in terms of the number, weight or volume of the product in the final container;
- d. a complete list of all the packaging materials required for a standard batch size, including quantities, sizes and types, with the code or reference number relating to the specifications for each packaging material;
- e. where appropriate, an example or reproduction of the relevant printed packaging materials and specimens, indicating where the batch number and expiry date of the product have been marked;
- f. special precautions to be observed, including a careful examination of the packaging area and equipment in order to ascertain the line clearance before and after packaging operations;
- g. a description of the packaging operation, including any significant subsidiary operations, and equipment to be used;
- h. details of in-process controls with instructions for sampling and acceptance limits.

*Batch processing records*

15.25 A batch processing record should be kept for each batch processed. It should be based on the relevant parts of the currently approved specifications on

the record. The method of preparation of such records should be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programs are recommended. Transcribing from approved documents should be avoided.)

15.26 Before any processing begins, a check should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents, or materials not required for the planned process, and that the equipment is clean and suitable for use. This check should be recorded.

15.27 During processing, the following information should be recorded at the time each action is taken, and after completion the record should be dated and signed by the person responsible for the processing operations:

- a. the name of the product;
- b. the number of the batch being manufactured;
- c. dates and times of commencement, of significant intermediate stages, and of completion of production;
- d. the name of the person responsible for each stage of production;
- e. the initials of the operator(s) of different significant steps of production and, where appropriate, of the person(s) who checked each of these operations (e.g. weighing);
- f. the batch number and/or analytical control number and the quantity of each starting material actually weighed (including the batch number and amount of any recovered or reprocessed material added);
- g. any relevant processing operation or event and the major equipment used;
- h. the in-process controls performed, the initials of the person(s) carrying them out, and the results obtained;
- i. the amount of product obtained at different and pertinent stages of manufacture (yield), together with comments or explanations for significant deviations from the expected yield;
- j. notes on special problems including details, with signed authorization for any deviation from the master formula.

#### ***Batch packaging records***

15.28 A batch packaging record should be kept for each batch or part batch processed. It should be based on the relevant parts of the approved packaging instructions, and the method of preparing such records should be designed to avoid errors. (Copying or validated computer programs are recommended. Transcribing from approved documents should be avoided.)

15.29 Before any packaging operation begins, checks should be made that the equipment and work station are clear of previous products, documents or materials not required for the planned packaging operations, and that equipment is clean and suitable for use. These checks should be recorded.

15.30 The following information should be recorded at the time each action is taken, and the date and the person responsible should be clearly identified by signature or electronic password:

- a. the name of the product, the batch number and the quantity of bulk product to be packed, as well as the batch number and the planned

- quantity of finished product that will be obtained, the quantity actually obtained and the reconciliation;
- b. the date(s) and time(s) of the packaging operations;
- c. the name of the responsible person carrying out the packaging operation;
- d. the initials of the operators of the different significant steps;
- e. the checks made for identity and conformity with the packaging instructions, including the results of in-process controls;
- f. details of the packaging operations carried out, including references to equipment and the packaging lines used, and, when necessary, the instructions for keeping the product unpacked or a record of returning product that has not been packaged to the storage area;
- g. whenever possible, samples of the printed packaging materials used, including specimens bearing the approval for the printing of and regular check (where appropriate) of the batch number, expiry date, and any additional overprinting;
- h. notes on any special problems, including details of any deviation from the packaging instructions, with written authorization by an appropriate person;
- i. the quantities and reference number or identification of all printed packaging materials and bulk product issued, used, destroyed or returned to stock and the quantities of product obtained to permit an adequate reconciliation.

***Standard operating procedures (SOPs) and records***

15.31 Standard operating procedures and associated records of actions taken or, where appropriate, conclusions reached should be available for:

- a. equipment assembly and validation;
- b. analytical apparatus and calibration;
- c. maintenance, cleaning and sanitization;
- d. personnel matters including qualification, training, clothing and hygiene;
- e. environmental monitoring;
- f. pest control;
- g. complaints;
- h. recalls;
- i. returns.

15.32 There should be standard operating procedures and records for the receipt of each delivery of starting material and primary and printed packaging material.

15.33 The records of the receipts should include:

- a. the name of the material on the delivery note and the containers;
- b. the "in-house" name and/or code of material if different from (a);
- c. the date of receipt;
- d. the supplier's name and, if possible, manufacturer's name;
- e. the manufacturer's batch or reference number;
- f. the total quantity, and number of containers received;
- g. the batch number assigned after receipt;
- h. any relevant comment (e.g. state of the containers).



15.34 There should be standard operating procedures for the internal labelling, quarantine and storage of starting materials, packaging materials and other materials, as appropriate.

15.35 Standard operating procedures should be available for each instrument and piece of equipment (e.g. use, calibration, cleaning, maintenance) and placed in close proximity to the equipment.

15.36 There should be standard operating procedures for sampling, which specify the person(s) authorized to take samples.

15.37 The sampling instructions should include:

- a. the method of sampling and the sampling plan;
- b. the equipment to be used;
- c. any precautions to be observed to avoid contamination of the material or any deterioration in its quality;
- d. the amount(s) of sample(s) to be taken;
- e. instructions for any required subdivision of the sample;
- f. the type of sample container(s) to be used, and whether they are for aseptic sampling or for normal sampling, and labelling;
- g. any specific precautions to be observed, especially in regard to the sampling of sterile or noxious material.

15.38 There should be a standard operating procedure describing the details of the batch (lot) numbering system, with the objective of ensuring that each batch of intermediate, bulk or finished product is identified with a specific batch number.

15.39 The standard operating procedures for batch numbering that are applied to the processing stage and to the respective packaging stage should be related to each other.

15.40 The standard operating procedure for batch numbering should ensure that the same batch numbers will not be used repeatedly; this applies also to reprocessing.

15.41 Batch-number allocation should be immediately recorded, e.g. in a logbook. The record should include at least the date of allocation, product identity and size of batch.

15.42 There should be written procedures for testing materials and products at different stages of manufacture, describing the methods and equipment to be used. The tests performed should be recorded.

15.43 Analysis records should include at least the following data:

- a. the name of the material or product and, where applicable, dosage form;
- b. the batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier;
- c. references to the relevant specifications and testing procedures;
- d. test results, including observations and calculations, and reference to any specifications (limits);

- e. date(s) and reference number(s) of testing;
- f. the initials of the persons who performed the testing;
- g. the date and initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate;
- h. a clear statement of release or rejection (or other status decision) and the dated signature of the designated responsible person.

15.44 Written release and rejection procedures should be available for materials and products, and in particular for the release for sale of the finished product by an authorized person.

15.45 Records should be maintained of the distribution of each batch of a product in order, e.g. to facilitate the recall of the batch if necessary.

15.46 Records should be kept for major and critical equipment, as appropriate, of any validations, calibrations, maintenance, cleaning, or repair operations, including dates and the identity of the people who carried these operations out.

15.47 The use of major and critical equipment and the areas where products have been processed should be appropriately recorded in chronological order.

15.48 There should be written procedures assigning responsibility for cleaning and sanitation and describing in sufficient detail the cleaning schedules, methods, equipment and materials to be used and facilities and equipment to be cleaned. Such written procedures should be followed.

## 16. Good practices in production

16.1 *Principle.* Production operations must follow clearly defined procedures in accordance with manufacturing and marketing authorizations, with the objective of obtaining products of the requisite quality.

### *General*

16.2 All handling of materials and products, such as receipt and cleaning, quarantine, sampling, storage, labelling, dispensing, processing, packaging and distribution should be done in accordance with written procedures or instructions and, where necessary, recorded.

16.3 Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If deviations occur, they should be done in accordance with an approved procedure. The authorization of the deviation should be recorded in writing by a designated person, with the involvement of the quality control department, when appropriate.

16.4 Checks on yields and reconciliation of quantities should be carried out as necessary to ensure that there are no discrepancies outside acceptable limits.

16.5 Operations on different products should not be carried out simultaneously or consecutively in the same room or area unless there is no risk of mix-up or cross-contamination.

16.6 At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment, and where appropriate, the rooms and packaging lines being used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and the batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage of production. In some cases it may be useful to record also the name of the previous product that has been processed.

16.7 Access to production premises should be restricted to authorized personnel.

16.8 Normally, non-medicinal products should not be produced in areas or with equipment destined for the production of pharmaceutical products.

16.9 In-process controls are usually performed within the production area. The performance of such in-process controls should not have any negative effect on the quality of the product or another product (e.g. cross-contamination or mix-up).

***Prevention of cross-contamination and bacterial contamination during production***

16.10 When dry materials and products are used in production, special precautions should be taken to prevent the generation and dissemination of dust. Provision should be made for proper air control (e.g. supply and extraction of air of suitable quality).

16.11 Contamination of a starting material or of a product by another material or product must be avoided. This risk of accidental cross-contamination arises from the uncontrolled release of dust, gases, particles, vapours, sprays or organisms from materials and products in process, from residues on equipment, from intruding insects, and from operators' clothing, skin, etc. The significance of this risk varies with the type of contaminant and of the product being contaminated. Among the most hazardous contaminants are highly sensitizing materials, biological preparations such as living organisms, certain hormones, cytotoxic substances, and other highly active materials. Products in which contamination is likely to be most significant are those administered by injection or applied to open wounds and those given in large doses and/or over a long time.

16.12 Cross-contamination should be avoided by taking appropriate technical or organizational measures, for example:

- a. carrying out production in dedicated and self-contained areas (which may be required for products such as penicillins, live vaccines, live bacterial preparations and certain other biologicals);
- b. conducting campaign production (separation in time) followed by appropriate cleaning in accordance with a validated cleaning procedure;
- c. providing appropriately designed airlocks, pressure differentials, and air supply and extraction systems;
- d. minimizing the risk of contamination caused by recirculation or re-entry of untreated or insufficiently treated air;
- e. wearing protective clothing where products or materials are handled;

- f. using cleaning and decontamination procedures of known effectiveness;
- g. using a “closed system” in production;
- h. testing for residues;
- i. using cleanliness status labels on equipment.

16.13 Measures to prevent cross-contamination and their effectiveness should be checked periodically according to standard operating procedures.

16.14 Production areas where susceptible products are processed should undergo periodic environmental monitoring (e.g. for microbiological monitoring and particulate matter where appropriate).

***Processing operations***

16.15 Before any processing operation is started, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues, labels or documents not required for the current operation.

16.16 Any necessary in-process controls and environmental controls should be carried out and recorded.

16.17 Means should be instituted of indicating failures of equipment or of services (e.g. water, gas) to equipment. Defective equipment should be withdrawn from use until the defect has been rectified. After use, production equipment should be cleaned without delay according to detailed written procedures and stored under clean and dry conditions in a separate area or in a manner that will prevent contamination.

16.18 Time limits for storage of equipment after cleaning and before use should be stated and based on data.

16.19 Containers for filling should be cleaned before filling. Attention should be given to avoiding and removing any contaminants such as glass fragments and metal particles.

16.20 Any significant deviation from the expected yield should be recorded and investigated.

16.21 Checks should be carried out to ensure that pipelines and other pieces of equipment used for the transportation of products from one area to another are connected in a correct manner.

16.22 Pipes used for conveying distilled or deionized water and, where appropriate, other water pipes should be sanitized and stored according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken.

16.23 Measuring, weighing, recording, and control equipment and instruments should be serviced and calibrated at prespecified intervals and records maintained. To ensure satisfactory functioning, instruments should be checked daily or prior to use for performing analytical tests. The date of calibration and

servicing and the date when recalibration is due should be clearly indicated, preferably on a label attached to the instrument.

16.24 Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products.

***Packaging operations***

16.25 When the programme for packaging operations is being set up, particular attention should be given to minimizing the risk of cross-contamination, mix-ups or substitutions. Different products should not be packaged in close proximity unless there is physical segregation or an alternative system that will provide equal assurance.

16.26 Before packaging operations are begun, steps should be taken to ensure that the work area, packaging lines, printing machines and other equipment are clean and free from any products, materials or documents used previously and which are not required for the current operation. The line clearance should be performed according to an appropriate procedure and checklist, and recorded.

16.27 The name and batch number of the product being handled should be displayed at each packaging station or line.

16.28 Normally, filling and sealing should be followed as quickly as possible by labelling. If labelling is delayed, appropriate procedures should be applied to ensure that no mix-ups or mislabelling can occur.

16.29 The correct performance of any printing (e.g. of code numbers or expiry dates) done separately or in the course of the packaging should be checked and recorded. Attention should be paid to printing by hand, which should be rechecked at regular intervals.

16.30 Special care should be taken when cut labels are used and when overprinting is carried out off-line, and in hand-packaging operations. Roll-feed labels are normally preferable to cut labels in helping to avoid mix-ups. On-line verification of all labels by automated electronic means can be helpful in preventing mix-ups, but checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters, or similar devices are operating correctly. When labels are attached manually, in-process control checks should be performed more frequently.

16.31 Printed and embossed information on packaging materials should be distinct and resistant to fading or erasing.

16.32 Regular on-line control of the product during packaging should include at least checks on:

- a. the general appearance of the packages;
- b. whether the packages are complete;
- c. whether the correct products and packaging materials are used;
- d. whether any overprinting is correct;
- e. the correct functioning of line monitors.

Samples taken away from the packaging line should not be returned.

16.33 Products that have been involved in an unusual event during packaging should be reintroduced into the process only after special inspection, investigation and approval by authorized personnel. A detailed record should be kept of this operation.

16.34 Any significant or unusual discrepancy observed during reconciliation of the amount of bulk product and printed packaging materials and the number of units produced should be investigated, satisfactorily accounted for, and recorded before release.

16.35 Upon completion of a packaging operation, any unused batch-coded packaging materials should be destroyed and the destruction recorded. A documented procedure requiring checks to be performed before returning unused materials should be followed if uncoded printed materials are returned to stock.

## **17. Good practices in quality control**

17.1 Quality control is the part of GMP concerned with sampling, specifications and testing, and with the organization, documentation and release procedures which ensure that the necessary and relevant tests are actually carried out and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged to be satisfactory. Quality control is not confined to laboratory operations but must be involved in all decisions concerning the quality of the product.

17.2 The independence of quality control from production is considered fundamental.

17.3 Each manufacturer (the holder of a manufacturing authorization) should have a quality control function. The quality control function should be independent of other departments and under the authority of a person with appropriate qualifications and experience, who has one or several control laboratories at his or her disposal. Adequate resources must be available to ensure that all the quality control arrangements are effectively and reliably carried out. The basic requirements for quality control are as follows:

- a. adequate facilities, trained personnel and approved procedures must be available for sampling, inspecting, and testing starting materials, packaging materials, and intermediate, bulk, and finished products, and where appropriate for monitoring environmental conditions for GMP purposes;
- b. samples of starting materials, packaging materials, intermediate products, bulk products and finished products must be taken by methods and personnel approved of by the quality control department;
- c. qualification and validation must be performed;
- d. records must be made (manually and/or by recording instruments) demonstrating that all the required sampling, inspecting and testing

- procedures have actually been carried out and that any deviations have been fully recorded and investigated;
- e. the finished products must contain ingredients complying with the qualitative and quantitative composition of the product described in the marketing authorization; the ingredients must be of the required purity, in their proper container and correctly labelled;
- f. records must be made of the results of inspecting and testing the materials and intermediate, bulk and finished products against specifications; product assessment must include a review and evaluation of the relevant production documentation and an assessment of deviations from specified procedures;
- g. no batch of product is to be released for sale or supply prior to certification by the authorized person(s) that it is in accordance with the requirements of the marketing authorization. In certain countries, by law, the batch release is a task of the authorized person from production together with the authorized person from quality control;
- h. sufficient samples of starting materials and products must be retained to permit future examination of the product if necessary; the retained product must be kept in its final pack unless the pack is exceptionally large.

17.4 Quality control as a whole will also have other duties, such as to establish, validate and implement all quality control procedures, to evaluate, maintain, and store the reference standards for substances, to ensure the correct labelling of containers of materials and products, to ensure that the stability of the active pharmaceutical ingredients and products is monitored, to participate in the investigation of complaints related to the quality of the product, and to participate in environmental monitoring. All these operations should be carried out in accordance with written procedures and, where necessary, recorded.

17.5 Assessment of finished products should embrace all relevant factors, including the production conditions, the results of in-process testing, the manufacturing (including packaging) documentation, compliance with the specification for the finished product, and an examination of the finished pack.

17.6 Quality control personnel must have access to production areas for sampling and investigation as appropriate.

***Control of starting materials and intermediate, bulk and finished products***

17.7 All tests should follow the instructions given in the relevant written test procedure for each material or product. The result should be checked by the supervisor before the material or product is released or rejected.

17.8 Samples should be representative of the batches of material from which they are taken in accordance with the approved written procedure.

17.9 Sampling should be carried out so as to avoid contamination or other adverse effects on quality. The containers that have been sampled should be marked accordingly and carefully resealed after sampling.

17.10 Care should be taken during sampling to guard against contamination or mix-up of, or by, the material being sampled. All sampling equipment that comes

into contact with the material should be clean. Some particularly hazardous or potent materials may require special precautions.

17.11 Sampling equipment should be cleaned and, if necessary, sterilized before and after each use and stored separately from other laboratory equipment.

17.12 Each sample container should bear a label indicating:

- a. the name of the sampled material;
- b. the batch or lot number;
- c. the number of the container from which the sample has been taken;
- d. the number of the sample;
- e. the signature of the person who has taken the sample;
- f. the date of sampling.

17.13 Out-of-specification results obtained during testing of materials or products should be investigated in accordance with an approved procedure. Records should be maintained.

#### ***Test requirements***

##### ***Starting and packaging materials***

17.14 Before releasing a starting or packaging material for use, the quality control manager should ensure that the materials have been tested for conformity with specifications for identity, strength, purity and other quality parameters.

17.15 An identity test should be conducted on a sample from each container of starting material (see also section 14.14).

17.16 Each batch (lot) of printed packaging materials must be examined following receipt.

17.17 In lieu of testing by the manufacturer, a certificate of analysis may be accepted from the supplier, provided that the manufacturer establishes the reliability of the supplier's analysis through appropriate periodic validation of the supplier's test results (see sections 8.8 and 8.9) and through on-site audits of the supplier's capabilities. (This does not affect section 17.15.) Certificates must be originals (not photocopies) or otherwise have their authenticity assured. Certificates must contain at least the following information (6):

- a. identification (name and address) of the issuing supplier;
- b. signature of the competent official, and statement of his or her qualifications;
- c. the name of the material tested;
- d. the batch number of the material tested;
- e. the specifications and methods used;
- f. the test results obtained;
- g. the date of testing.

##### ***In-process control***

17.18 In-process control records should be maintained and form a part of the batch records (see section 15.25).



***Finished products***

17.19 For each batch of drug product, there should be an appropriate laboratory determination of satisfactory conformity to its finished product specification prior to release.

17.20 Products failing to meet the established specifications or any other relevant quality criteria should be rejected.

***Batch record review***

17.21 Production and quality control records should be reviewed as part of the approval process of batch release. Any divergence or failure of a batch to meet its specifications should be thoroughly investigated. The investigation should, if necessary, extend to other batches of the same product and other products that may have been associated with the specific failure or discrepancy. A written record of the investigation should be made and should include the conclusion and follow-up action.

17.22 Retention samples from each batch of finished product should be kept for at least one year after the expiry date. Finished products should usually be kept in their final packaging and stored under the recommended conditions. If exceptionally large packages are produced, smaller samples might be stored in appropriate containers. Samples of active starting materials should be retained for at least one year beyond the expiry date of the corresponding finished product. Other starting materials (other than solvents, gases, and water) should be retained for a minimum of two years if their stability allows. Retention samples of materials and products should be of a size sufficient to permit at least two full re-examinations.

***Stability studies***

17.23 Quality control should evaluate the quality and stability of finished pharmaceutical products and, when necessary, of starting materials and intermediate products.

17.24 Quality control should establish expiry dates and shelf-life specifications on the basis of stability tests related to storage conditions.

17.25 A written programme for ongoing stability determination should be developed and implemented to include elements such as:

- a. a complete description of the drug involved in the study;
- b. the complete set of testing parameters and methods, describing all tests for potency, purity, and physical characteristics and documented evidence that these tests indicate stability;
- c. provision for the inclusion of a sufficient number of batches;
- d. the testing schedule for each drug;
- e. provision for special storage conditions;
- f. provision for adequate sample retention;
- g. a summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study.

17.26 Stability should be determined prior to marketing and following any significant changes in processes, equipment, packaging materials, etc.

## References

1. Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Twenty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 1 (WHO Technical Report Series, No. 823).
2. Validation of analytical procedures used in the examination of pharmaceutical materials. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 5 (WHO Technical Report Series, No. 823).
3. *Good manufacturing practice for medicinal products in the European Community*. Brussels, Commission of the European Communities, 1992.
4. Pharmaceutical Inspection Convention, Pharmaceutical Inspection Cooperation Scheme (PIC/S). In: *Guide to good manufacturing practice for medicinal plants*. Geneva, PIC/S Secretariat, 2000.
5. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Volume 2. Good manufacturing practices and inspection*. Geneva, World Health Organization, 1999.
6. Model certificate of analysis. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-sixth report*. Geneva, World Health Organization, 2002, Annex 10 (WHO Technical Report Series, No. 902).



## Annex 1

### List of participants of WHO Consultation on Quality Control of Herbal Medicines, Abu Dhabi, United Arab Emirates, 13-15 June 2005

#### Participants

Mrs Layla **Abdul Rahman**, Director, Pharmacy and Drug Control, Ministry of Health, Manama, Kingdom of Bahrain

Dr Mohammed **Abuelkhair**, Drug Consultant Advisor, General Authority for Health Services, General Authority for Health Services, Abu Dhabi, United Arab Emirates

Dr Ibrahim **Alhobaib**, Pharmacist, Saudi Food and Drug Authority, Riyadh, Saudi Arabia

Dr Essa Bin Jakka **Al Mansoori**, Director, Drug Control Department, Ministry of Health, Abu Dhabi, United Arab Emirates

Dr Ibrahim **Alshowaier**, Vice President, Drug Sector, Saudi Food and Drug Authority, Riyadh, Saudi Arabia

Dr Maryam Hareb Sultan **Al Yousuf**, Research Director, Zayed Complex for Herbal Research & Traditional Medicine, General Authority for Health Services, Abu Dhabi, United Arab Emirates (*Co-chairperson – Day 2*)

Dr Ahmed K. **Bashir**, Director, Environmental Division, Environmental Research and Environmental Development Agency (ERWDA), Abu Dhabi, United Arab Emirates

Dr Salh **Bawazir**, Saudi Food and Drug Authority, Riyadh, Saudi Arabia

Dr Sassan **Behjat**, Co-coordinator, Complementary and Alternative Medicine Unit, Ministry of Health, Abu Dhabi, United Arab Emirates

Dr David **Briggs**, Director, Office of Complementary Medicines, Therapeutic Goods Administration, Commonwealth Department of Health and Family Services, Woden, Australia (*Co-chairperson – Day 1 and Day 2*)

Dr Jung Hee **Cho**, Director, Department of Herbal Medicines Evaluation, Korea Food and Drug Administration, Seoul, Republic of Korea

Ms Maria Perpetua **Cou**, Senior Officer, Pharmaceutical Affairs Department, Macau Special Administrative Region, People's Republic of China

Dr Eva **Csekey**, Deputy Director-General, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary

Ms Suda **Dilokphatanamongkol**, Head, System Development, Drug Control Division, Thai Food and Drug Administration, Ministry of Public Health, Nonthaburi, Thailand

Dr Yingrong **Du**, Deputy Director, Department of Pharmaceutical and Medical Equipment, Beijing Municipal Health Bureau, Beijing, People's Republic of China

Dr Alberto **Giménez Turba**, Director of IIFB, Universidad Mayor de San Andrés, La Paz, Bolivia (*Co-rapporteur – Day 1 and Day 2*)

Dr Sawsan Ahmed **Jaffer**, Director General, Pharmaceutical Affairs and Drug Control, Ministry of Health, Muscat, Sultanate of Oman

Dr Fahimeh **Jahanara**, Head, Herbal Medicine Office, Drug and Narcotic Affairs; Food and Drug Deputy, Ministry of Health and Medical Education, Tehran, Iran

Dr Konstantin **Keller**, Head, Division of Herbal, Homoeopathic and Anthroposophic Medicinal Products, Federal Institute for Drugs and Medical Devices, Bonn, Germany

Dr **Koi** Kuok Ieng, Director, Health Bureau, Macau Special Administrative Region, People's Republic of China

Dr **Lin** Ruichao, Division of Chinese Materia Medica and Natural Products, National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products, State Food and Drug Administration, Beijing, People's Republic of China

Ms Maria Noemia **Marques Rodrigues**, Chief, Pharmaceutical Affairs Department, Macau Special Administrative Region, People's Republic of China

Dr Sulaikah VK **Moideen**, Principal Assistant Director, Centre for Quality Control, National Pharmaceutical Control Bureau, Ministry of Health, Selangor, Malaysia

Dr Mazen Ali **Naji**, General Director, Zayed Complex for Herbal Research and Traditional Medicine, General Authority for Health Services, Abu Dhabi, United Arab Emirates (*Co-chairperson – Day 1*)

Dr Mi Hyune **Oh**, Official Reviewer, Department of Herbal Medicine Evaluation, Korean Food and Drug Administration, Seoul, Republic of Korea

Dr Tamás **Paál**, Director-General, National Institute of Pharmacy, Budapest, Hungary

Dr Suwaijiyo **Pramono**, Lecturer, Department of Pharmaceutical Biology, Faculty of Pharmacy, Gadjah Mada University, Yogyakarta, Indonesia

Dr Ain **Raal**, Docent of Pharmacognosy, Institute of Pharmacy, The University of Tartu, Tartu, Estonia

Dr Farnaz Niaz **Rathore**, Drugs Controller, Ministry of Health, Islamabad, Pakistan

Dr Motoyoshi **Satake**, Institute of Environmental Science for Human Life, Ochanomizu University, Tokyo, Japan

Dr Wai-tong **Tang**, Section Head, Chinese Medicines Section, Government Laboratory, Ho Man Tin Government Offices, Kowloon, Hong Kong Special Administrative Region, People's Republic of China (*Co-rapporteur – Day 1 and Day 2*)

Dr Raymond **Tsang**, Manager, Site License Assessment and Compliance Coordination Division, Natural Health Products Directorate, Health Canada, Ontario, Canada

#### WHO Secretariat

Dr Hermann **Garden**, Basel, Switzerland (WHO Temporary Adviser)

Dr Sabine **Kopp**, Scientist, Quality and Safety: Medicines, Department of Medicines Policy and Standards, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms Yukiko **Maruyama**, Scientist, Traditional Medicine, Department of Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Ms Lynn **Morra**, Traditional Medicine, Department of Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine, World Health Organization, Geneva, Switzerland

Dr Xiaorui **Zhang**, Coordinator, Traditional Medicine, Department of Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine, World Health Organization, Geneva, Switzerland



## **Annex 2**

# **Table of contents of Quality assurance of pharmaceuticals: a compendium of guidelines and related materials, Vol. 2, 2nd updated edition, Good manufacturing practices and inspection<sup>1</sup>**

## **Contents**

### **Introduction**

#### **1. WHO good manufacturing practices: main principles for pharmaceutical products**

Quality management in the drug industry: philosophy and essential elements (update on sampling) (new)

Heating ventilation and air-conditioning systems for non-sterile pharmaceutical dosage forms (new)

Validation (new)

Water for pharmaceutical use (new)

#### **2. WHO good manufacturing practices: starting materials**

Active pharmaceutical ingredients (bulk drug substances)

Pharmaceutical excipients

#### **3. WHO good manufacturing practices: specific pharmaceutical products**

Sterile pharmaceutical products

---

<sup>1</sup> Geneva, World Health Organization, 2007 (ISBN 978 92 4 154708 6).



Biological products

Investigational pharmaceutical products for clinical trials in humans

The manufacture of herbal medicines (updated)

Radiopharmaceutical products

**4. Inspection**

Pre-approval inspections

Inspection of pharmaceutical manufacturers

Inspection of drug distribution channels

Quality systems requirements for national good manufacturing practices inspectorates

Guidance on good manufacturing practices: inspection report

Model certificate of good manufacturing practices

**5. Hazard and risk analysis in pharmaceutical products**

Application of hazard analysis and critical control point (HACCP) methodology to pharmaceuticals

**6. Sampling operations (new)**

Sampling of pharmaceutical products and related materials (new)

日本OTC医薬品協会 生薬製品委員会 海外調査部会

本WHOガイドライン翻訳版に携わった委員

塩本 秀己	大正製薬（株）	（部会長）
奥野 憲治	武田薬品工業（株）	（副部会長）
須藤 慶一	救心製薬（株）	（委員長）
澤村 淳	エスエス製薬（株）	
大黒 宏樹	小林製薬（株）	
上田 隆司	日本OTC医薬品協会	（特別職）





## 日本OTC医薬品協会

〒101-0032 東京都千代田区岩本町1丁目8-15  
イトーピア岩本町一丁目ビル4階  
TEL：03-5828-4971(代表)