

三 バリデーションにより作成された文書を、その作成日から3年間保存すること。

- 2 製造業者は、前項第一号のバリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、その作成の日から3年間保存しなければならない。

解説

10. 第11条 関係

- ア 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、業務の内容を熟知した者をあらかじめ当該業務の責任者として指定した者であること。
- イ 第1項のバリデーションは、別に示す基準に従って行うものであること。
- ウ 同項第一号イの「新たに医薬品添加剤の製造を開始する場合」とは、当該製造所においてその医薬品添加剤を初めて製造する場合をいうものであること。
- エ 同項第一号ロの「医薬品添加剤の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合」とは、原料、資材、手順、製造工程及び構造設備を変更した場合で、かつ医薬品添加剤の品質に大きな影響を及ぼすことが予想される場合をいうものであること。
- オ 同項第一号ハの「その他医薬品添加剤の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合」とは、次の場合のほか、イの基準で示す場合をいうものであること。
- (ア) 組成、手順及び機器が一定であるという条件のもとに、設備の稼働実績と、中間工程及び最終工程での試験の結果を解析し評価する場合
- (イ) 工程の性質及び製品の品質への影響を計画的に再確認する場合

(苦情処理)

第12条 製造業者は、医薬品添加剤の品質等に関して苦情があったときは、その苦情に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その製造所の製造管理者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 苦情に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。
- 二 苦情の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した苦情処理記録を作成し、その作成の日から3年間保存すること。

解説

11. 第12条 関係

- ア 「医薬品添加剤の品質等」とは、医薬品添加剤の品質並びに医薬品添加剤の直接の包装、容器及び外部の包装、容器のラベル等をいうものであること。

イ 第二号の「苦情の内容、原因究明の結果及び改善措置」とは、次の事項をいうものであること。

(ア) 苦情の内容

- i) 苦情対象医薬品添加剤の名称、包装形態及びロット番号又は製造番号
- ii) 苦情の発生年月日、発生場所及び申出者住所氏名
- iii) 苦情の内容及び申出経緯

(イ) 原因究明の結果

- i) 苦情に係る医薬品添加剤の調査結果（調査した市場名、流通状況、使用状況等）
- ii) 参考品の調査結果
- iii) 試験検査記録の調査結果
- iv) 製造記録、保管記録及び製造衛生管理記録の調査結果

(ウ) 原因究明の結果に基づく判定

(エ) 改善措置の状況

(回収処理)

第13条 製造業者は、医薬品添加剤の品質等に関する理由により回収を行うときは、その回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、その製造所の製造管理者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 回収に至った原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。
- 二 回収した医薬品添加剤を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。
- 三 回収の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した回収処理記録を作成し、その作成の日から3年間保存すること。

解説

12. 第13条 関係

ア 「医薬品添加剤の品質等」とは、前記11.アと同趣旨であること。

イ 第二号の「一定期間」とは、回収した医薬品添加剤の処置が決定するまでの期間をいうものであること。

ウ 第三号の「回収の内容、原因究明の結果及び改善措置」とは、次の事項をいうものであること。

(ア) 回収の内容

- i) 回収した理由
- ii) 回収の対象となった医薬品添加剤の名称、包装形態、数量及びロット番号又は製造番号

- iii) 回収の結果
- (i) 原因究明の結果
 - i) 回収医薬品添加剤の調査結果（流通状況、使用状況等）
 - ii) 参考品の調査結果
 - iii) 試験検査記録の調査結果
 - iv) 製造記録、保管記録及び製造衛生管理記録の調査結果
- (v) 原因究明の結論
- (vi) 改善措置の状況

(自己点検)

第14条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該製造所における医薬品添加剤の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。
 - 二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 自己点検の結果の記録を作成し、その作成の日から3年間保存すること。
- 2 製造業者は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じるとともに、当該措置の記録を作成し、その作成の日から3年間保存しなければならない。

解説

13. 第14条 関係

- ア 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、前記10.アと同趣旨であること。
- イ 第1項第一号の「製造所における医薬品添加剤の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。」とは、当該製造所において医薬品添加剤の製造管理及び品質管理が適切に行われているかを評価するために、その実効性も含め次の事項について定期的に自己点検されていないものであること。
 - (ア) GMP 組織図
 - (イ) 製造管理者の業務
 - (ウ) 製品標準書
 - (エ) 製造管理基準書
 - (オ) 製造衛生管理基準書
 - (カ) 製造管理責任者の業務
 - (キ) 品質管理基準書
 - (ク) 品質管理責任者の業務

- (ク) バリデーション、苦情処理、回収処理、自己点検及び教育訓練の手順に関する文書
 - (コ) バリデーションに関する業務
 - (カ) 苦情処理に関する業務
 - (シ) 回収処理に関する業務
 - (ス) 前記の自己点検の結果及び改善措置の確認
 - (セ) 教育訓練に関する業務
 - (ソ) 二以上の製造所にわたる製造に関する業務
- ウ 第1項第二号の自己点検の結果には、前記イのほか、次の事項を含むものであること。
- (ア) 実施年月日
 - (イ) 自己点検の結果に基づく判定
 - (ウ) 改善が必要な場合の改善勧告

(教育訓練)

第15条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順に関する文書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 作業員に対して、製造管理及び品質管理に関する教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、その作成の日から3年間保存すること。

解説

14. 第15条 関係

- ア 第1項の「あらかじめ指定した者」とは、前記10.アと同趣旨であること。
- イ 第一号の「作業員」とは、製造作業及び品質管理作業に従事する者並びにその他製品の品質等に影響を及ぼす可能性のある者(保守及び清掃作業員を含む。)をいうものであること。
- ウ 第一号の「教育訓練」とは、理論的教育と実地訓練からなるものであること。
- エ 第一号の「製造管理及び品質管理に関する教育訓練」とは、作業の種類に応じ、次の事項を含むものであること。
 - (ア) GMP 概論 (関係法令を含む。)
 - (イ) 製造衛生管理概論
 - (ウ) 当該製造業者 (又は製造所) における GMP の概要
 - (エ) 実際に実施する作業に関連する事項 (実地訓練を含む。)
- オ 第一号の「計画的に実施すること」とは、教育訓練の実効性を定期的に評価した上で実施する趣旨であること。
- カ 第二号の「報告」には、次の事項を含むものであること。
 - (ア) 実施年月日

- (イ) 教育訓練の内容
- (ロ) 教育訓練を受けた者の氏名
- (エ) 教育訓練を行った者の氏名

第5章 二以上の製造所にわたる製造

(二以上の製造所にわたる製造)

第16条 医薬品添加剤の製造工程の一部を他の製造業者（以下「受託者」という。）の製造所に行わせる製造業者（以下「委託者」という。）は、当該受託者と当該製造工程における製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するため、次に掲げる事項を取り決めなければならない。

- 一 当該委託の範囲
 - 二 当該委託に係る製造（以下「委託製造」という。）に関する技術的条件
 - 三 受託者の製造所において当該委託製造が適切に行われていることの委託者による定期的な確認
 - 四 委託者が当該委託製造に関し行い得る受託者に対する指示
 - 五 委託者が当該委託製造の製造管理又は品質管理に関し改善の必要を認め、所要の措置を講じるよう前号の指示を行った場合における当該措置が講じられたことの確認
 - 六 運搬及び受け渡し時における品質管理の方法
 - 七 その他当該委託製造の製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するために必要な事項
- 2 委託者及び受託者は、前項の取決め事項を製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書、品質管理基準書又は手順に関する文書に記載しなければならない。ただし、この場合において、これらの文書については、第5条、第6条、第8条及び第10条の規定にかかわらず、委託者又は受託者が自ら行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。
- 3 委託者が行う第1項第四号に規定する指示は、文書により行わなければならない。
- 4 受託者は、受託者の製造管理者が当該委託製造に係る製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して出荷した旨を委託者に対して文書により報告しなければならない。
- 5 委託者は、あらかじめ指定した者に、次の各号に掲げる義務を行わせなければならない。
- 一 第1項第三号及び第五号に規定する確認を行うこと。
 - 二 前号の確認の結果を委託者の製造所の製造管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 第一号の確認の結果の記録を作成し、その作成の日から3年間保存すること。

解説

15. 第16条 関係

- ア 第1項の「医薬品添加剤の製造工程」とは、原料調達から出荷の可否の判定までをいうものであること。

- イ 同項第二号の「技術的条件」とは、次の事項を含むものであること。
- (ア) 製品標準書に関する事項
 - (イ) 製造管理基準書に関する事項
 - (ウ) 品質管理基準書に関する事項
- ウ 同項第三号の「受託者の製造所において当該委託製造が適切に行われていることの委託者による定期的な確認」とは、委託者が適切な方法により、当該委託製造が適切な製造管理及び品質管理の方法で行われていることを定期的に評価するものであること。特に薬事法施行令第1条の3「二以上の製造所にわたる製造の特例」に規定する一部工程製造に係る委受託に相当する場合、委託者は受託者の製造所に立ち入り評価すること。また、「定期的」とは、初回の出荷のための製造より以前から行われるものであること。
- エ 同項第四号の「受託者に対する指示」とは、委託者が当該委託製造の製造管理及び品質管理に関し改善の必要を認めた場合の所要の措置に関する指示を含むものであること。
- オ 同項第六号の「品質管理の方法」とは、次の事項を含むものであること。
- (ア) 中間体の委託者・受託者の輸送に関する事項
 - (イ) 受け渡し時の中間体の試験検査に関する事項
 - (ウ) (イ)における規格に適合しない中間体の取扱いに関する事項
- カ 同項第七号の「必要な事項」とは、次の事項を含むものであること。
- (ア) 相互に定める連絡責任者に関する事項
 - (イ) 製造方法、条件等を変更する際の連絡に関する事項
 - (ウ) 製造管理及び品質管理に関し必要な記録の作成及び保存に関する事項
 - (エ) 当該委託工程に異常が発生した場合の報告に関する事項
 - (オ) 苦情処理に関する事項
- キ 第2項ただし書きの「委託者又は受託者が自ら行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。」とは、委託者及び受託者は各々が行う製造工程に関する事項について記載すればよいものであること。
- ただし、委託者は、受託者が行ったバリデーションに関する資料の写しを所持すること。
- ク 第4項の「受託者の製造管理者が当該委託製造に係る製造管理及び品質管理の結果を適正に評価して出荷した旨」とは、当該医薬品添加剤の委託製造が、適切な製造管理及び品質管理の方法により行われたこと及びその結果を評価し、出荷の判定を行ったことをいうものであること。
- ケ 第5項の「あらかじめ指定した者」とは、前記10.アと同趣旨であること。

第17条 製造業者は、医薬品添加剤の製造工程が自らの二以上の製造所にわたる場合には、当該製造工程における製造管理及び品質管理の適切な実施を確保するため、運搬及び受け渡し時における品質管理の方法その他必要な事項を定めなければならない。

2 製造業者は、前項の規定により定めた事項を製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書、品質管理基準書又は手順に関する文書に記載しなければならない。

ただし、この場合において、これらの文書については、第5条、第6条、第8条及び第10条の規定にかかわらず、それぞれの製造所で行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする。

解説

16. 第17条 関係

- ア 第1項の「医薬品添加剤の製造工程が自らの二以上の製造所にわたる場合」とは、同一の製造業者が複数の製造所にわたり医薬品添加剤を製造する自社内委受託及び自社内小分けをいうものであること。
- イ 第1項の「運搬及び受け渡し時における品質管理の方法その他必要な事項」とは、前記15.オと同趣旨であるほかは、自主基準第16条を参考として、設定することが必要と考えられ、自主的に定める事項をいうものであること。
- ウ 第2項ただし書きの「それぞれの製造所で行う製造工程に係る事項のみを記載することをもって足りるものとする」とは、各製造所において行う製造工程に関する事項について記載すればよいものであること。

医薬品添加剤製造所の構造設備に関する 自主基準「GMP ハード(案)」及び解説

(目的)

第1条 この自主基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、製造所の構造設備に関して必要な自主規制を行うと共に、医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。

(定義)

第2条 この基準で「医薬品添加剤」とは、医薬品を製剤化するに際して、安定性、安全性及び均質性を保持し、また、その製剤の特徴に応じて溶解促進、徐放化等の目的で添加される物質をいう。

2 この基準で「製品」とは、すべての製造工程を終えたものであって、最終製品たる医薬品添加剤のことをいう。

3 この基準で「原料」とは、医薬品添加剤の製造に用いられる物（製品である医薬品添加剤に含有されない物も含む。）であって、資材及び中間体を除くものをいう。

4 この基準で「資材」とは、製品の包装、容器、内袋並びに包装、容器に貼付するラベルをいう。

5 この基準で「中間体」とは、医薬品添加剤の製造の中間工程でつくられるものであって、さらに以降の製造工程を経ることによって製品たる医薬品添加剤となるものをいう。

解説

1. 第1、2条 関係

- (1) 医薬品とその原体たる原薬に関しては、製造段階においてより良質の医薬品並びに原薬の品質の確保を図ることを目的として、管理規則が許可基準として実施されてきたところである。一方、医薬品添加剤に関しては、これまで、各社各様の管理基準及び設備基準によって品質の確保が図られてきたが、今般、医薬品並びに原薬との整合を図ることを趣旨として、この自主基準を制定したものであること。
- (2) いわゆる GMP (医薬品添加剤の製造管理及び品質管理に関する基準) の目的は、管理基準 (GMP ソフト) と設備基準 (GMP ハード) の両者が相俟って達成されるものであること。
- (3) 日本薬局方に収められている医薬品添加剤であって、「薬局等構造設備規則(昭和36年厚生省令第2号)第2章第5条の1(製造管理及び品質管理の方法の基準を適用しない医薬品の製造所の構造設備)」の適用を受ける医薬品添加剤については、当該「薬局等構造設備規則第2章第5条の1」の基準に従うと共に、合わせてこの自主基準にも適合すべきもので

あること。

- (4) 医薬品添加剤の製造は、通例、出発原料から各種の工程(反応、抽出、蒸留、晶出、ろ過・洗浄、篩過等)を経て純度を上げていく製造工程から構成されている。従って、構造設備も原料の仕込工程から段階的に自主基準を取り入れ、医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程(医薬品添加剤の品質を決定的に支配する中間体を生成する工程)以降は重点的に自主基準に従うものであること。
- (5) 医薬品添加剤の種類は多く、その出発原料、製造方法、製造設備等によりその製造工程も異なることから、医薬品添加剤の「品質に重大な影響を及ぼす工程」は製造者が自ら定め、かつ、その根拠を製品標準書等に記載しておくべきものであること。

(一般事項)

第3条 当該製造所は、製品(中間体を含む。)を製造するのに必要かつ適切な設備及び器具を備えていること。

2 異種品目(中間体を含む。)の製造に共用される設備及び器具(製品及び中間体と接触する空気及び水の設備等を含む。)にあつては、切り替え作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないように配置されており、かつ、清掃及び保守が容易なことなど交叉汚染の防止に配慮した構造のものであること。

3 異種品目(中間体を含む。)の製造設備(製品及び中間体と接触する空気及び水の設備等を含む。)が同一の作業所又は作業室に併設されている場合には、交叉汚染を防止する措置が講じられていること。

解 説

2. 第3条 関係

- (1) 第1項の「製造所」及び第3項の「作業所」及び「作業室」の区分は次のとおりとすること。

ア 「製造所」とは、当該医薬品添加剤を製造する事業所又は工場をいうものであること。

イ 「作業所」とは、当該医薬品添加剤の製造作業を行う場所であつて、事務所、休憩所、更衣室、便所、試験検査室、動力機械室、配電室、備品倉庫、等の付帯施設が作業所と隔てられている場合にはそれらを除くものであること。

ウ 「作業室」とは、原料の秤量及び仕込み作業、製品(最終の精製工程を経た中間体を含む。)の調製、小分け、充てん又は閉そく作業、等を行うための作業所内において仕切られた場所であつて、作業室に付属する更衣室、エアーシャワー室、前室、資材搬入室、器具洗浄室、手洗い所、等がある場合にはそれらを含むものであること。

- (2) 第1項の「製造するのに必要かつ適切な設備及び器具」とは、次のことをいうものであること。

- ア 「必要な設備及び器具」とは、製品を製造する場合はそれに必要な設備及び器具であり、中間体を製造する場合にはそれに必要な設備及び器具をいうものであること。
- イ 「適切な設備及び器具」とは、所期の目的とする品質の製品を製造するために適した材質、構造及び配置を備えた設備及び器具をいうものであること。
- (3) 第2項の「円滑かつ適切な切り替え作業を行うのに支障のないよう配置されており、かつ、清掃及び保守が容易な構造のものであること」とは、次のことをいうものであること。
- ア 切り替え前の品目の残留を最少にするように配慮された構造及び配置のものであること。
- イ 品目の切り替え時の洗浄（切り替え後の製品による置換洗浄を含む）及び保守が容易に行えるように配慮された材料、構造及び配置のものであること。
- ウ その他、品目の切り替え作業中における外部からの汚染の可能性に配慮して設計されるべきものであること。
- エ 前ア、イ及びウの措置において、品目の切り替えにともなう交叉汚染の程度が、相互の医薬品添加剤の機能及び安全性に影響を与えない範囲の場合は許容されるべきものであること。
- (4) 第2項及び第3項の「異種品目」とは、当該医薬品添加剤と化学構造又は組成が異なる他の品目をいうものであり、化学構造及び組成が当該医薬品添加剤と同一のものであって、その使用目的などによって品名を異にする品目は異種品目とはいわないものであること。
- (5) 第2項の「異種品目の構造に共用される設備及び器具」には、製造設備及び器具のうちの一部（製品又は中間体と接触する空気及び水の設備等を含む。）が異種品目の製造に共用される場合を含むものであること。ただし、一連の製造工程において、蒸留、分級等の工程を経ることにより、同時に複数の異種品目が製造される場合は、当該の蒸留、分級等の工程を含む前工程の設備及び器具は共用される設備及び器具とはいわないものであること。
- (6) 第3項の「異種品目の製造設備の併設」には、異種品目の製造設備及び器具（製品又は中間体と接触する空気及び水の設備等を含む。）のうちの一部が同じ作業所に併設されている場合を含むものであること。
- (7) 第3項の「交叉汚染を防止する措置が講じられていること」とは、次の措置のいずれかのことをいうものであること。
- ア 当該製造設備が密閉構造であるか、又は、開放部が閉鎖又は隔離できる構造であること。
- イ 異種品目の製造作業が同時に行われないう管理されていること。
- ウ その他の方法により、交叉汚染の程度が相互の医薬品添加剤の機能及び安全性に影響を与えない範囲に管理されていること。

(作業所)

第4条 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。ただし、ニ、ホ及びチに

- については、当該製造工程の製造設備が密閉構造である場合にはこの限りでない。
- イ 採光、照明及び換気が適切であり、かつ、清潔であること。
 - ロ 常時居住する場所及び不潔な場所から明確に区別されていること。
 - ハ 作業を行うのに支障のない面積を有すること。
 - ニ 防じん、防虫及び防そのための設備を有すること。
 - ホ 床は、板張り、コンクリート又はこれらに準ずるものであること。
 - ヘ 室内の排水及び排気設備は、作業所の汚染を防止するために必要な構造であること。
 - ト 廃水及び廃棄物の処理に要する設備又は器具を備えていること。
 - チ 作業員の消毒のための設備を有すること。
 - リ 製造製品により有毒ガスを発生する場合には、その処理に要する設備を有すること。

解説

3. 第4条 関係

- (1) ロの「常時居住する場所及び不潔な場所」とは、日常生活の場としての居室、休憩室、調理場、浴室、便所、ごみ置き場、下水溝等のじんあい又は微生物による汚染の原因となる場所をいうものであること。
- (2) ハの「作業を行うのに支障のない面積」には、保守、点検及び清掃を容易に行うためのスペース並びに通路を含むものであること。
- (3) ホの「これらに準ずるもの」とは、じんあいを発生しない材質であって、表面がなめらかで清掃が容易な構造のものであること。
- (4) トの「廃水及び廃棄物の処理に要する設備又は器具を備えていること」とは、工程中に発生した廃水及び廃棄物が次工程に悪影響を及ぼしたり、製品を劣化させることがないように除去、廃棄するための設備又は器具をいうものであること。最終的な処理方法と手順は、他の法規制や企業のポリシーに従えばよいものであること。
- (5) チの「消毒のための設備」とは、逆性石鹼、消毒液、殺菌灯、等を備えた手洗設備をいうものであること。

(作業室)

第5条 作業室には、次に定めるところに適合するものであること。

- イ 作業室内に備える作業台は、作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないものであること。
- ロ 作業員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の作業員以外の者による医薬品添加剤への汚染のおそれがない場合はこの限りでない。
- ハ 出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること。
- ニ 天井は、板張り、コンクリート又はこれらに準ずるものであり、かつ、ごみの落ちる

おそれのないように張られていること。

ホ 床は、表面がなめらかですき間のないコンクリート、タイル、モルタル、板張り又はこれらのものと同じ程度に汚れをとることができるものであること。

ヘ 室内のパイプ、ダクト等の設備は、その表面にごみがたまらないような構造のものであること。ただし、清掃が容易である場合はこの限りでない。

ト 異種製品（中間体を含む。）の小分け・充てん・包装等の作業を行う設備が併設されている場合には、交叉汚染を防止する措置が講じられていること。

チ 室内の排水及び排気設備は、作業所の汚染を防止するために必要な構造であること。

リ 更衣室を有すること。ただし、製品に汚染のおそれがない場合にはこの限りでない。

解説

4. 第5条 関係

(1) イの「作業室内に備える作業台は、作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないものであること」とは、次のことをいうものであること。

ア 医薬品添加剤への異物、微生物等の汚染が生じないような材質であって、清掃が容易な構造のものであること。

イ 作業中における混同、手違い防止に配慮された広さを有するものであること。

(2) ロの「作業員以外の者の通路とならないように造られていること」とは、当該作業室が他の作業所又は作業室へ行くための通路に使用されることのないように配置されているべきものであること。

(3) ロの「当該作業室の作業員以外の者による医薬品添加剤への汚染のおそれがない場合」とは、次のいずれかの場合のことをいうものであること。

ア 小分け・充てん・包装等の作業が密閉構造の設備で行われる場合。

イ 入室の前に付属のエアシャワー室、更衣室等の清浄化設備がある場合。

ウ その他の方法により汚染のおそれがないよう管理されている場合。

(4) ハの「閉鎖することができるもの」とは、戸外からの人、昆虫、鳥、塵埃等の不測の侵入を防止するための措置としてのドアロック等をいうものであること。

(5) トの「交叉汚染を防止する措置が講じられていること」とは、次のいずれかのことをいうものであること。

ア 異種品目の小分け・充てん・包装等の作業が同時に行われないう管理されていること。

イ 少なくとも、一方の製品の小分け・充てん・包装等の設備が密閉化されていること。

ウ その他の方法により、交叉汚染の程度が相互の医薬品添加剤の機能及び安全性に影響を与えない範囲に管理されていること。

(原料、資材及び製品の貯蔵)

第6条 原料、資材、中間体及び製品を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること。

解説

5. 第6条 関係

「衛生的かつ安全に貯蔵するために必要な設備を有すること」とは、直射日光、浸水、外部からの塵埃、昆虫、ネズミ、鳥、等による汚染、変質及び損傷を防止するために必要な設備のことをいうものであること。

(試験検査設備)

第7条 原料、資材、中間体及び製品の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること。
ただし、当該製造業者の他の試験検査設備、厚生大臣の指定した試験検査機関又は他の公的試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、支障がなく、かつ、やむを得ないと認められるときはこの限りでない。

解説

6. 第7条 関係

- (1) 「原料、資材、中間体及び製品の試験検査に必要な設備及び器具を備えていること」とは、製品標準書に記載されている原料、資材、中間体及び製品の規格及び試験方法の試験検査を実施する上で必要となる設備及び器具をいうものであること。
- (2) ただし書の「当該製造業者の他の試験検査設備、厚生大臣の指定した試験検査機関又は他の公的試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合」とは、当該職員をして、当該製造業者の他の製造所の試験検査設備等を利用して試験検査を行わせること又は自己の責任で他の試験検査機関等へ試験検査を依頼することであること。
- (3) ただし書の「支障がなく、かつ、やむを得ないと認められるとき」の判断は、平成4年6月29日薬審第410号通知(医薬品の製造所における当該製造業者の他の試験検査設備の利用について)の記1及び2の事項を参考にして自らが行うべきものであること。

**Proposal: Self-Imposed Standard of
Good Manufacturing Practice for
Pharmaceutical Excipients
(GMP Software: Draft) and
Its Commentary**

CONTENTS

Chapter 1	General Description	1
Commentary	1. Points Related Articles 1 and 2	2
Commentary	2. Points Related to Article 3	4
Commentary	3. Points Related Article 4	5
Commentary	4. Points Related to Article 5	6
Chapter 2	Manufacturing Control	7
Commentary	5. Points Related to Article 6	7
Commentary	6. Points Related to Article 7	9
Chapter 3	Quality Control	
Commentary	7. Points Related to Article 8	11
Commentary	8. Points Related to Article 9	13
Chapter 4	Other Duties Pertaining to Manufacturing Control and Quality Control	17
Commentary	9. Points Related to Article 10	17
Commentary	10. Points Related to Article 11	19
Commentary	11. Points Related to Article 12	20
Commentary	12. Points Related to Article 13	21
Commentary	13. Points Related to Article 14	22
Commentary	14. Points Related to Article 15	24
Chapter	5 Manufacturing at Two or More than Two Manufacturing Plants	25
Commentary	15. Points Related to Article 16	26
Commentary	16. Points Related to Article 17	28

Chapter 1 General Description

(Purpose)

Article 1 The purpose of this self-imposed Standard is to provide guidance on self imposed controls needed for assuring the quality of pharmaceutical excipients, and to enable pharmaceutical excipients to match with requirements raised through the development of pharmaceutical drug products of a higher quality, both with a final intent to promote and level up the public health care.

(Definitions)

Article 2 In this Standard the term “pharmaceutical excipient” means any substance to be added during the course of formulating a pharmaceutical drug product for ensuring the stability, safety or homogeneity, and for promoting the dissolution or controlling the release, depending on characteristic features of the dosage form.

2. In this Standard “packaging materials” mean packages, containers, liners of a product, and labels to be attached onto the packages and the containers.

3. In the Standard “lot” means a group of a product manufactured to have uniform character and quality through a series of manufacturing processes during the same cycle of manufacture (including a material produced in the intermediate process of manufacture and required with further processing before it becomes a product; the same is applied to Item 2 of Paragraph 1 in Article 4; D of Item 2 in Article 7; A and D of Item 1 in Article 9) and a group of raw materials.

4. In this Standard “control unit” means a group of packaging materials with the identity confirmed.

5. In this Standard “a fixed period of time” means a period of time during which the confirmed identity is maintained.

6. In this Standard “validation” means establishing documented evidences that expected results will be given through procedures, process, and the other methods of manufacturing control and quality control (hereinafter referred to as “manufacturing procedures” for brevity).

7. In this Standard “particulars to be indicated on the direct package/container” mean those that follow:

A. Name or designation and address of the manufacturer (including the distributor, where applicable) or of the marketing import trader.

B. Nomenclature (the specified name of a product listed in “Specifications of

Pharmaceutical Excipients, 1993” (Official Notice No. 614, dated July 8, 1993, issued by Director-General, Pharmaceutical Affairs Bureau, the Ministry of Health and Welfare; hereinafter referred to as “SPE” for brevity) or the general nomenclature for any pharmaceutical product unlisted in SPE and yet having a general nomenclature.

- C. Manufacturing number or manufacturing code number.
- D. Quantity of the contents, such as weight, volume, or quantity of unit.
- E. Purpose of the use and handling instructions or any additional instructions, if needed.
- F. In addition to the above, any particulars legally required.

8. In this Standard particulars for compliance as to “packing/seal” are those that follow:

A. Packages/containers to be used for packaging shall not cause the contents to be deteriorated or cross-contaminated.

B. The packages/containers shall have the aforementioned indications at easily recognizable locations.

C. The packages/containers packed with a pharmaceutical excipient shall be sealed by the said pharmaceutical excipient manufacturer, when the manufacturer will market or grant the said product.

[Commentary]

1. Points Related to Articles 1 and 2

(1) For pharmaceutical drug products and pharmaceutical active ingredients as bulk drug substances, compliance to relevant regulations has been regarded as application approval criteria, for the purpose of assuring a high level of quality of the drug product and the pharmaceutical active ingredient through the manufacturing process. For pharmaceutical excipients, the quality has been assured up to the present through various firm-claimed control standards. Such a situation as above has resulted in establishing this self-imposed Standard to harmonize well with the existing regulations for pharmaceutical drug products and pharmaceutical active ingredients.

(2) This Standard is applied to “the manufacture” of a pharmaceutical excipient, but not to the activity of only importing the excipient. “Subdividing” activity is regarded as part of “manufacturing” activities, and accordingly, this Standard are applicable.

(3) It should be remembered that the purpose of this GMP (Standard of Manufacturing and Quality Controls for Pharmaceutical Excipients) can be achieved through compliance to the control-related Standard (GMP software) coupled with the equipment-related Standard (GMP hardware).

(4) The manufacture of a pharmaceutical excipient is markedly different at the root point from that of a pharmaceutical drug product. This has made it necessary to control the process of manufacturing a pharmaceutical excipient step by step just from its starting materials.

(5) Terms used in this control-related Standard and for equipment-related Standard are defined as follows:

A. "Excipient product" means a finished excipient product, which has completed the whole manufacturing process.

B. "Raw materials" means any materials to be used in the manufacture of a pharmaceutical excipient (including those not contained in a finished pharmaceutical excipient product), except for packaging materials and intermediate products.

C. "Instrument calibration" means to clarify the relationship between a value indicated by an instrument and the true value, using standardized instruments, standard references, and the like.

D. "Indication materials" means labels and instruction sheets.

E. "Intermediate product" means a product which is produced in an intermediate process of the manufacture of a pharmaceutical excipient, and which will be made into a pharmaceutical excipient product through subsequent processing.

(Manufacturer)

Article 3 Each manufacturer of a pharmaceutical excipient (hereinafter referred to as "manufacturer" for brevity) shall have a manufacturing control manager who has the responsibility of the unit pertaining to manufacturing control and a quality control manager who has the responsibility of the unit pertaining to quality control, each under the control by a product security pharmacist for pharmaceutical excipients (hereinafter referred to as "product security pharmacist" for brevity).

2. The product security pharmacist shall be qualified as pharmacist.

3. The unit pertaining to quality control shall be independent of a unit pertaining to manufacturing control.

4. The manufacturing control manager shall not hold concurrently the post of quality control

manager.

5. Each manufacturer shall establish a GMP organization chart, in consideration of descriptions in each of the above Paragraphs, to make a clear in-house statement.

[Commentary]

2. Points Related to Article 3

A. In an unavoidable case, the product security pharmacist may hold concurrently the post of either the manufacturing control manager or the quality control manager.

B. Paragraph 2 purports that the product security pharmacist in charge of supervising the whole of manufacture should be a pharmacist having a knowledge on pharmaceutical drug products, with a prerequisite that pharmaceutical excipients are used for pharmaceutical drug products. It is noted that the delay for implementation legally allowable is 5 years and that during this period the post of product security pharmacist may be held by an individual who has been engaged in working on the manufacture of pharmaceutical excipients for not less than 3 years after completing the course on pharmaceutics or on chemistry at school equal to or higher than senior high school.

C. The organization chart, stated in Paragraph 5 for a clear in-house statement, should be accompanied with each real name of individuals in charge. This is predicated on the intention firstly of preventing any deviation of the actual state of GMP implementation from the rightful state, and secondly clarifying who are responsible for implementing individual duties.

Article 4 The product security pharmacist shall perform each of the duties given in the following Items.

- (1) Supervising both the manufacturing control manager and the quality control manager.
 - (2) Appropriately evaluating results from manufacturing control and quality control to make decision for release approval of an excipient product from the manufacturing plant.
 - (3) Reviewing the documents reported in accordance with Item 2 of Paragraph 1 in Article 11, Item 2 of Paragraph 1 in Article 14, Item 2 of Article 15, and Item 2 of Paragraph 5 in Article 16, to confirm that validation, internal audit, education and training, as well as confirmations specified in Item 1 of Paragraph 5 in Article 16, have been all appropriately conducted.
 - (4) Duties specified in Articles 12 and 13.
2. Each manufacturer shall avoid any hindrance to implementing the duties of product security