

4.5.2 原材料の異物検査

(回答 53 社)

受入時(*1)	45% 全ての原料 9% + 主要
使用時(*2)	30%
無検査(*3)	25%
*1	原料 23% + 一部の原料 13%
*2	全ての原料 16% + 主要原料 10% + 一部の原料 4%
*3	メーカー検査 9% + 検査なし 16%

原料の異物検査は、75%の企業が受入時又は使用時に検査を行っており、受入時検査は主として主要原料を対象とし、使用時検査は全ての原料を対象とするケースが多い傾向がある。一方、無検査とする企業でも 36%はメーカーの検査結果を利用していることがわかる。

4.5.3 原材料の異物検査方法

(1) 塊状・板状原料

(回答 13 社)

掻分/展開-目視	50%
溶解/濾過-目視	31%
検査機器	13%
その他	6%

(2) 粉粒状原料

(回答 28 社)

掻分/展開-目視	46%
溶解/濾過-目視	46%
検査機器	3%
その他	6%

(3) 液状原料

(回答 16 社)

透過目視法	38%
濾過目視法	63%

塊状・板状原料、粉粒状原料共に、掻分／展開一目視検査を主体とし、可溶性の原料に関しては溶解／ろ過一目視検査を採用又は併用している。また、異物検査器も一部の企業で使われている。一方、液状原料ではろ過目視法が多用されている。

4.5.4 原材料の異物規格

(回答 41 社)

定めている		61%
定めていない		39%

原料の異物検査を行っている企業のうち、異物規格を決めて管理している企業は 61%である。

4.5.5 不合格品の処置

(回答 34 社)

返 品		43%
種類内容で判断		45%
除去して使用		12%

規格不合格の場合(注)、異物の種類や内容によって判断(特採等)している企業が 45%と半数近くある。また、除去して使用するケースも 12%あるなど、天産物等の原料事情の一端がうかがえる。

(注) 異物規格を定めていない企業の回答も一部含む。

4.5.6 原材料メーカーへの立入調査・指導

(回答 51 社)

定期的(全原料)		8%
問題発生時		35%
主要原料のみ		24%
実施していない		33%

原料メーカーへの立ち入り調査・指導は、問題発生時や主要原料に限定した場合を含めると、67%の企業が実施している。

4.5.7 原材料入荷時の処置・保管

(回答 53 社)

外装の清掃		19%
倉庫の防虫対策		42%
その他処置対策		13%
特別な処理なし		42%

原料入庫時の異物対策としては、保管倉庫の防虫対策を 40%強が実施しており、外装の清掃も約 20%の企業が実施している一方、42%の企業は特別な対策は実施していない。

4.5.8 原材料使用時の処置

(回答 51 社)

外装清掃		39%
外装除外		29%
その他の対策		16%
特別な処置なし		31%

原料使用時の異物対策としては、約 30%の企業が最外装の除去又は清掃を実施しているが、30%の企業は特別な処置を行っていない。

4.5.9 原材料仕込工程での対策

(回答 52 社)

篩過又は濾過		60%
磁石、探知器		17%
その他の対策		8%
特別な対策なし		29%

原料仕込工程での異物対策としては、過半数の企業が篩過又はろ過装置を設置しており、磁石や金属探知器を設置しているケースも 17%ある一方で、約 30%の企業は特別な対策は施していない。

4.6 製造工程の異物管理

4.6.1 異物解析データから製造設備の部材の特定

(回答 51 社)

大部分特定可能		35%
一部は特定可能		51%
殆ど特定不可能		14%

異物の解析データから製造設備の大部分の部材を特定することが可能とする企業は 35%、一部の設備については特定可能とする企業が半数あり、異物解析はある程度進んでいるものと思われる。

4.6.2 製品変質物（着色異物）の発生工程を特定できるか

(回答 53 社)

大部分特定可能		43%
一部は特定可能		47%
殆ど特定不可能		9%

異物クレームのトップを占める製品変質物の多くは製造工程で過熱、摩擦、滞留等によって生じるが、異物解析データからその発生箇所を大部分又は一部は特定できるとする企業は43%～47%で半数に満たない。

4.6.3 製造工程由来の異物対策

(回答 54 社)

篩過、濾過装置	93%
清掃・点検基準	81%
磁石・探知機	59%
工程異物検査	28%
異物検査機の設置 4%、 その他の対策 12%、 対策なし 0%	

製造工程由来の異物に対する防止対策として、93%の企業が篩過又はろ過装置を設置おり、その内の過半数は磁石、金属探知器、異物検査器等を併設している。また、81%と大半の企業は設備の製造・点検基準を定め、28%の企業は工程内検査としての異物検査を取り入れている。

4.6.4 製造作業環境由来の異物対策

(回答 56 社)

設備の密閉化	77%
清掃基準	63%
防虫対策	54%
開放部の囲い	52%
清浄度基準	29%
その他の対策 7%、 対策なし 2%	

製造作業環境面に対する異物対策としては、設備の密閉化(77%)、開放部の囲い(52%)など設備への直接対策と防虫対策(54%)、清浄度基準の設定(29%)などの製造環境対策に区分されるが、添加剤の場合は環境対策よりも設備の遮断を主体としているのが実態である。なお、過半数(63%)の企業は作業場の清掃基準を定めている。

4.6.5 製造作業員由来の異物対策

(回答 55 社)

服装基準	93%
外履・内履区別	64%
毛髪ネット着用	49%
外着・内着区別	36%
携帯所持品管理	36%
エアシャワー設備 33%、 その他の対策 15%、 対策なし 5%	

製造作業員に対する異物対策は、ほとんどの企業が服装基準を定めているとしているが、外履き・内履きの区別が 49%、毛髪ネット着用 49%、外着衣・内着衣の区別 36%などからみて、基準はかなり緩やかなレベルと思われる。一方、3割程度の企業は携帯所持品管理やエアシャワー設備化を行っている。

4.7 包装材料の異物管理

4.7.1 包装材料中の異物

(1) 全 体

(回答 35 社)

虫・昆虫類	16%
包装材料片	14%
塵 埃	13%
紙 片	12%
毛 髪 類	9%
繊維類 7%、樹脂片 7%、金属片 6%、木片 3%、塗料片 3%、その他 9%	

包装材料由来の異物の種類は、虫・昆虫類 (16%)、包装材料片 (14%)、塵埃 (13%)、紙片 (12%) がトップ5で、以下も大差ない比率で多種の材料片が混入している。

(2) 種 別

種 別	紙 袋	ポリ袋	ガラス瓶	ドラム	缶	段ボール
包材片	14 %	17 %	17 %	6 %	0 %	19 %
紙 片	6 %	17 %	17 %	12 %	6 %	19 %
虫 類	14 %	0 %	0 %	12 %	6 %	22 %
毛 髪	14 %	17 %	0 %	6 %	6 %	4 %
金属片	0 %	0 %	0 %	12 %	35 %	4 %
木 片	0 %	0 %	0 %	0 %	6 %	4 %
繊維類	9 %	8 %	17 %	6 %	0 %	4 %
塗装片	0 %	0 %	0 %	6 %	6 %	4 %
ガラス片	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %
樹脂片	11 %	17 %	0 %	6 %	6 %	4 %
塵 埃	20 %	17 %	33 %	6 %	18 %	4 %
その他	9 %	0 %	17 %	29 %	12 %	4 %

(1) 紙袋に関しては、塵埃 (20%)、包材片 (14%)、虫類 (14%)、毛髪 (14%) 及び樹脂片 (11%) がトップ5である。

- (2) ポリ袋に関しては、包材片、紙片、毛髪、樹脂片、塵埃がいずれも 17%でトップ5である。
- (3) ガラス瓶に関しては、塵埃が 33%と突出して多く、以下包材片、紙片、繊維類がいずれも 17%で、その他 17%とガラス瓶に特質的な異物があるものと思われる。
- (4) ドラムに関しては、設定外の種類の異物が 29%と突出しており、ドラムに特質的な異物があると推測される。一般的な異物としては紙片、虫類、金属類がいずれも 12%、以下包材片、毛髪、塗装片、樹脂片、塵埃などである。
- (5) 缶に関しては、金属片が 35%と突出しており、以下塵埃 (18%)、紙片、虫類、毛髪、木片、塗装片、樹脂片がいずれも 6%などである。
- (6) 段ボールに関しては、虫類 (22%)、包材片 (19%)、紙片 (19%) 及び塵埃 (15%) がトップ4で、以下一般的な異物が混入している。

4.7.2 包装材料の異物検査

(回答 57 社)

受入時検査	22%
	全ての包材 10% + 主要な包材 1% + 一部の包材 11%
使用時検査	40%
	全ての包材 21% + 主要な包材 12% + 一部の包材 7%
受入・使用時検査	16%
	全ての包材 5% + 主要な包材 7% + 一部の包材 4%
検査していない	22%
	メーカー検査 19% + 検査なし 3%

包装材料の異物検査実施率は、受入れ時 (22%)、使用時 (40%)、受入及び使用時 (16%) など、78%の企業が何かしらの形で必要に応じた検査を実施していることがうかがえる。なお、検査を実施していないとするメーカーも9割近くはメーカーの検査結果を利用してゐる。また、全ての包材に対する検査実施率は34%、主要な包材では7%、一部の包材では20%となっている。

4.7.3 異物検査方式

(回答 39 社)

全数検査	40%
定数抜取検査	31%
逐次抜取検査	27%
その他	2%

異物検査方式は、全数検査方式が40%、抜取検査方式が58%の比率となっている。

4.7.4 異物検査方法

(1) 紙袋、ポリ袋

(回答 36 社)

内部目視	 74%
内部目視・掃除	 5%
解体・目視	 8%
その他	 13%

袋類の検査方法は、ほとんどの企業が内部目視法を採用している。

(2) ポリ瓶・ガラス瓶

(回答 10 社)

内部目視	 40%
内部目視・洗浄	 60%
内部目視確認・真空掃除	0 %
その他の検査方法	0 %

(回答企業数は少ないが) 瓶類の検査方法は、専ら内部目視法が採用されており、過半数の企業は洗浄を併用している。

(3) 缶・ドラム

(回答 23 社)

蓋、内部目視	 43%
内部目視	 40%
その他	 18%
内部及び蓋を目視確認・真空掃除	0 %

缶、ドラム類の検査方法は内部目視確認法が主体で、過半数の企業は蓋部をも検査している。

(4) 段ボール箱

(回答 18 社)

組立時目視	 55%
組立前目視	 30%
組立時目視・掃除	 10%
その他の方法	 5%

段ボールの検査方法は、専ら目視検査が行われており、過半数の企業は組立時に異物の有無を確認している。

4.7.5 包装材料の異物規格

(回答 46 社)

定めている *1	67%
定めていない *2	35%
* 1	すべての包装材料 43 % + 特定の包装材料 24 %
* 2	ケースバイケース 26 % + 無検査受け入れ 9 %

包装材料の異物規格は 67 % の企業が定めているが、すべての包装材料について定めている企業は 43 % である。

4.7.6 不合格品の処置

(回答 43 社)

返 品	53%
種類、内容で判断	42%
異物除去後使用	5%

不合格品の処置に関しては過半数の企業が返品扱いとしているが、42 % は異物の種類や内容によって判断し処置している。

4.7.7 包材メーカーへの立入調査・指導

(回答 58 社)

問題発生時	59%
特定メーカー	16%
定期的実施	7%
実施していない	19%

包装材料メーカーへの立入りに関しては、80 % の企業が問題発生時を主体に立ち入りし、調査・指導を行っている。

4.7.8 包材入荷時の処置・保管

(回答 56 社)

専用倉庫保管	57%
倉庫の防虫対策	46%
外面掃除後入庫	18%
倉庫の防塵対策 (18%)、その他の対策 (9%)、対策していない (18%)	

包装材料は、過半数の企業が専用倉庫で保管し、その倉庫について 8 割が防虫対策を、また 3 割は防塵対策を行っている。外面掃除後入庫している企業も 2 割程度ある。

4.7.9 包材使用時の対策

(回答 55 社)

外面掃除		42%
パスボックス		15%
内部掃除		11%
その他の対策 (13%)、 対策していない (42%)		

包装材料使用時の異物対策に関しては、過半数の企業は外面又は内部掃除を行っているが 4 割強は対策を実施していない。パスボックスも 15 %の企業が設置している。

4.7 小分・包装・充填工程の異物管理

4.7.1 異物から発生源となる包装設備・部材を特定できるか

(回答 54 社)

大部分特定可能		30%
一部は特定可能		48%
殆ど特定不可能		22%

異物解析データから、大部分の包装設備・部材を特定可能とする企業は 30 %であり、一部は特定可能とする企業を含めると約 80 %となる。

4.7.2 小分・包装室の異物対策

(回答 55 社)

清掃、点検、記録基準	82 %	Air-shower, Pass-box 付設	35 %
作業所から包装室の独立	65 %	清浄度基準の設定	27 %
包装前室の設置	51 %	室内の無塗装・無発塵仕様	11 %
防虫対策(防虫灯、薬剤散布)	51 %	その他の対策	9 %
人・物・製品出入口の区分	47 %	特別な対策はない	2 %
専用更衣室(手洗・消毒付)	45 %		

小分・包装室周りのハード面の対策としては、包装室の独立(65%)、人・物・製品出入口の区分(47%)、防虫対策(51%)、専用更衣室(45%)、エアーシャワー・パスボックス付設(35%)、清浄度基準設定(27%)、室内の無塗装・無発塵仕様(11%)など、およそ半数の企業が実施している現状がみえる。また、ソフト面の清掃・点検・記録の基準化は大半の企業が実施している。

(3) 小分・包装設備の異物対策

(回答 51 社)

充填口対策（篩、磁石、等*）	76 %	清掃・点検・記録基準	84 %
材質の無塗装仕様化	27 %	その他の対策	4 %
包装設備の自動化	18 %	特別な対策なし	0 %

(*) 篩、フィルター、磁石、金属探知器等

小分・包装設備のハード対策としては、充填口対策としての篩／フィルター、磁石、金属探知器等の設置が中心で、材質の無塗装仕様化（27%）、包装設備の自動化（18%）などで、ソフト対策面での清掃・点検基準はほとんどの企業が入り込んでいる。

(4) 包装作業員の異物対策

(回答 54 社)

帽子の着用（*1）	93 %	作業衣の内着、外着の区別	41 %
服装基準	78 %	携帯、所持品管理	37 %
靴の内履、外履の区別	69 %	着衣付着異物相互チェック	28 %
マスク・手袋着用	61 %	その他の対策	4 %
製造作業員と包装作業員区別	61 %	特別な対策なし	2 %
健康チェック、記録	48 %	作業着の交換頻度	(*2)

(*1) ヘアーネット着用率：34 %

(*2) 回答率 57 %（作業時単位毎：3%、1日単位毎：35 %、数日単位毎：61 %）

服装基準は 78%の企業が定めており、帽子の着用率が 93%(内、ヘアーネット併用 31%)、靴の外履き・内履きの区別（69%）、マスク・手袋着用（61%）、作業着の内着・外着の区別（41%）、携帯・所持品管理（37%）等となっている。作業着の交換頻度は過半数が数日単位である。

健康チェックは 48%、着衣付着異物の相互チェックは 28%の実施率等となっている。

4.7 製品保管時の異物対策

(回答 57 社)

清掃、点検基準	46%
防虫対策（薬散）	42%
ラッピング等	37%
その他の対策	7%
対策なし	21%

製品保管時（倉庫）の異物対策として、清掃点検基準を定めている企業は 46%、薬剤散布を含む防虫対策が 42%、ラッピング処置 37%などを行っている。

4.8 製品の異物検査

(1) 製品の異物検査

(回答 58 社)

検査している	90%
検査していない	10%

製品の異物検査は 90%の企業が実施している。

(2) 異物検査の方法

「塊状・板状製品」

(回答 11 社)

掻分/展開-目視	46%
溶解/濾過-目視	46%
検査機器法	8%

「粉粒状製品」

(回答 36 社)

掻分/展開-目視	47%
溶解/濾過-目視	45%
検査機器法	2%
その他	6%

「液状製品」

(回答 23 社)

透過目視法	54%
濾過-目視法	38%
検査機器法	8%

有姿の目視検査が 46%～ 54%に対し、溶解・濾過処理をして目視検査する方法も 38%～ 46%採用されている。異物検査機器の導入は 2%～ 8%である。

(3) 検査方法の出典

(回答 36 社)

自社開発法	56%
文献等から導入	16%
ユーザー指定法	16%
その他	13%

異物検査方法は、自社開発法が過半数を占めており、ユーザー指定法は 16 %にとどまっている。

(4) 製品の異物規格

(回答 53 社)

自社規格	58%
契約規格	25%
その他規格	2%
定めていない	15%

製品の異物規格は 85 %の企業が定めているが、過半数は自社規格に従っており、契約規格は 25%にとどまっている。

(5) 不合格品の処置

(回答 52 社)

工程戻し再処理	51%
他用途転用	28%
廃棄処分	15%
その他	6%

異物規格に不適となった製品は、半数の企業が工程へ戻して再処理しており、他用途転用が 28 %、廃棄処分が 15 %となっている。

5. 異物管理に関する課題 (全コメント略記掲載)

(回答 22 社)

(1) 異物管理における課題問題点

(回答 18 社)

- ・設備が古く全工程の対策にはコストがかかるので、最終工程、包装工程を重点管理。
- ・原料からの異物混入防止のため、篩別、濾過、磁石選別、金属検知器等の対策を行っているがなお苦慮している。微小異物の検出精度の高い検査機の開発が望まれる。
- ・原料(原糖)は異物による返品も効かないが、精製工程で最大限除去し検査をしている。
- ・異物は未然防止対策が必須だが、設備面での検討がまだ不十分という現状である。
- ・包材(PE)に使用されている帯電防止剤、スリッパ剤等の解析が課題。
- ・包材、包装時の異物対策が課題。検査方法、メーカー指導等を含め改善事例があれば教示願いたい。
- ・小規模製造で異物規格はない。包装工程を委託してるが規格の整備が必要と認識している。
- ・原料が天産物(綿実)で異物管理が困難。精製工程での除去で対応するしかない。
- ・少サンプルの異物検査では全体の判断は不可。GMP導入による防衛も程度問題である。
- ・粒状製品の自動包装充填システムのため適用可能な検知装置がなく異物の発見が困難。結局、設備の清掃・点検基準を定めてそれが確実に実施されていることの確認で対応。
- ・工程が完全密閉化されていないため解放部からの異物混入が問題であり密閉化計画中。

- ・製品に吸湿性があり空気輸送工程での凝縮物の発生が課題、輸送空気の乾燥を計画中。
- ・製品（ゼラチン）に要求される異物レベルがどこまでなのか。構造設備改善が望ましいがコストパフォーマンスとの絡みでなかなか手を付けられないのが現状。
- ・自家消費添加剤であり、最終製品たる医薬品工程中心の異物対策を行っている。
- ・原材料の異物管理はほとんどメーカー一任の状態である（今後の課題）。
- ・天然抽出物原料の液状製品で、経時的に発生するオリが異物扱いされる場合がある。
- ・天然物原料使用の製品で、原料由来の微小異物が問題となるケースが多い。
- ・粉粒状製品で包装環境の改善が最重要。防虫対策、服装基準など改善の余地が多い。

異物管理に関する課題・問題点の分類

原料からの異物混入	6 社（33 %）
製造設備での異物対策	5 社（28 %）
包装材料、包装工程の異物対策	5 社（28 %）
その他	2 社（11 %）

(2) 異物管理のあり方に関する自由意見

（回答 12 社）

- ・異物管理は医薬品添加剤で最も重要と考えるが、主薬と比べて業界での位置づけが低い。
- ・異物の少ない原料の供給を望む。特に裸錠、散剤用は微小異物まで対象となる。
- ・異物管理は重要課題と認識している。今後は、製造、包装の他物流工程での管理も強化。
- ・異物管理面でのGMPハードは各社各様の対応となるので柔軟な解釈を望む。
- ・添加剤の取出場所には基準（10000 程度？）が必要ではないか。その方が進めやすい。
- ・添加剤協会として添加剤の異物に関する講習会の開催を望む。他のセミナー等で紹介される異物対策は、コストがかかり適用しがたい場合が多い。
- ・異物とは何かの定義を教授して欲しい（外装と内装の間にあるものの扱いは？）。
- ・異物の目視検査は測定誤差が大きい。高精度な方法や規格値の決定方法を知りたい。
- ・異物は鏡検や写真に残すが同定が困難。他社の検査・同定方法を知りたい。
- ・添加剤メーカーの責務として、異物管理を更に徹底する必要性を感じている。
- ・異物対策にはHACCPのような管理手法が有効と考える。
- ・包材の異物はメーカー管理に依存するが、メーカーも医薬用途比率が低いため十分な対策がとれないのが実状である。少しずつ指導し、一步一步レベルを高めていくしかない。

異物管理のあり方に関する意見の集約結果

＊協会側への要望事項・意見は以下の通り。

- ・製品取出し場所（包装室など）の清浄度基準の設定
- ・異物の定義の明確化（種類、存在場所）
- ・異物の高精度な検査方法、同定方法、規格値の決定（設定）方法など
- ・異物管理及び対策に関する講習会の開催

以 上

(表紙)

医薬品添加物の適正製造基準査察に関するガイドライン

(1頁)

謝辞

本ガイドラインは、国際医薬品添加剤協会 (IPEC) によって作成されたものである。IPEC は、医薬品添加剤を開発、製造、販売、使用する世界的に優れた化学、製薬、食品会社を会員とする国際的な企業の協会である。IPEC は、国際的な添加剤基準の調和、有益で新しい添加剤の市場への導入、添加剤の適正製造基準 (GMP) の考案といったような企業の関心事を委ねるために 1991 年設立された。IPEC は、米国、欧州、日本の 3 地域の医薬品添加剤製造業の協会を傘下においている。これら 3 組織は、各々 IPEC-アメリカ、IPEC-ヨーロッパ、JPEC として知られているが、その目的とするところは医薬品の安全性と有効性を国際的に設定することである。

本ガイドラインは、2 年間にわたる激務と、多大な資源、IPEC-アメリカと IPEC-ヨーロッパとの意義深い協力の結果である。IPEC は、このガイドラインの作成に貢献していただいた以下の人々の何時間にもわたる努力と、それに必要な時間と資源を与えてくださった事業主の惜しみない支援に感謝する次第である。

IPEC-アメリカ

Sidney A.Goode, Pharm.D., Dow Chemical Company – CHAIRMAN (座長)

Daniel R.Baldauf, FMC Corporation

Ofelia U.Barretto, Nutrilite Products, Inc.

Rodney J.H.Gray, Ph.D., Hercules Incorporated

Craig E.Scott, Penwest Pharmaceuticals Co.

Irwin B.Silverstein, Ph.D., International Specialty Products, Inc.

Deanna D.Thomas, Esquire, Warner-Lambert Company

他の貢献企業：

Colorcon, Inc.

Janssen Pharmaceutica

Merck & Co., Inc.

IPEC-ヨーロッパ

Carl Mroz, Colorcon UK – CHAIRMAN (座長)

Nils-Erik Berglund, Amersham Pharmacia Biotech

Anne Bonetto, Servier

Wim McLean, Borculo Whey Products

Rien Habraken, DMV International

Britta Kaul, Upjohn & Pharmacia

(2 頁)

序文

目的と範囲

医薬品業界では出発物質の品質を保証することは医薬品製造業者の責任である。使用者は医薬品添加剤の生産者を査察することによって、十分な管理が適所に行われていて適正な品質をもつ製品の製造を保証することができるかどうかを決定することができる。本査察ガイドラインは、適当な GMP の要求に適合することで一貫した製品の品質を保証するという添加剤の製造業者を支援するための参考となると同様に、添加剤製造業者の製造基準と品質システムを評価するうえで有用な手引きとして作成されたものである。

査察ガイドラインは、添加剤の製造業者、下請け業者、再包装業者、配送業者が査察される場合でも適用可能である。医薬品添加剤はいろいろな範囲のいろいろな産業と工程を包含する、しばしば医薬品用途以外の用途をもっているということを心にとめて、国際的な応用をもつべきである。査察は輸送や委託加工のような他の領域を含んでいるかもしれないけれども、ガイドラインは添加剤製造に関連する適正製造基準 (GMP) の観点を包含するためだけに作成されたものである。

内容と運用

IPEC の“医薬品添加剤の適正製造基準”は、疑問や助言となる表現が査察ガイドラインに含まれるよう構築する基礎として用いられたが、査察によって提供される反応を評価する主要なよりどころとして役立つべきである。査察者は、IPEC の GMP ガイドラインの中に包括されている序論、定義、通則に精通しているべきであり、さらに詳細が必要であるならばガイドラインに言及すべきである。

査察ガイドラインは、適用できる製造適正基準を順守して添加剤を製造するうえで必要な要求に関して、形式ではなく精神を重視している。特別な査察には適当な疑問／助言の表現を必ずしも含む必要はないかもしれないし、あらゆる査察に必ずしもあてはまるわけでもない。国際的な文書として、すべての国の法制的な要求を規定できないし、あらゆる添加剤固有の特性を詳しく網羅することもできない。

審査ガイドラインは、審査の実施の分野に経験があり資質をそなえている人物によって使われるようになっている。審査者は、添加剤の特性、用いられる製造工程、添加剤の使用上の特別な要求に基づいて、適正製造基準のどの範囲が固有の審査に関連しているのかを選択したり適切な質問（答えの提示）を決めるうえで勤勉であるべきである。

形式 (書式)

本審査ガイドラインには3つの形式が用意されているが、そのどれもが査察者に個人の好みで使われてよいものである。

- ・適正製造基準と同じ順番で整理されている詳細な質問。
- ・適正製造基準と同じ順番で整理されている短い助言となる表現。
- ・典型的な審査で行われる順番で整理されている詳細な質問。この形式では、それぞれの質問は関係している IPEC 適正製造基準ガイドラインの一部の引用をふくんでいる。

本審査ガイドラインには3つの形式が用意されているが、そのどれもが査察者に個人の好みで使われてよいものである。

- ・適正製造基準と同じ順番で整理されている詳細な質問。
- ・適正製造基準と同じ順番で整理されている短い助言となる表現。
- ・典型的な審査で行われる順番で整理されている詳細な質問。この形式では、それぞれの質問は関係している IPEC 適正製造基準ガイドラインの一部の引用をふくんでいる。

(表紙)

医薬品添加剤の適正製造基準の査察に関するガイドライン

11 / 98 様式：適正製造基準の順序に従った詳細な質問

(1頁)

4.1 経営責任

4.1.1 品質方針

- ・会社の経営による法人の品質方針に関する公約があるか？
- ・方針の遂行のために適切な資源が与えられているか？
- ・すべての従業員が方針を承知しているという証拠があるか？
- ・方針と品質システムは少なくとも年一回見なおされているか？

4.1.2 組織

- ・品質部門と製造の関係を特に示して報告している組織図はあるか？
- ・業務分掌が明記されているか？
- ・品質部門の権限と責任が文書で明確に定義されているか？
- ・原料の確認、品質純度に影響する手順、規格、工程変更を承認または拒絶する独立した権限を品質部門はもっているか？
- ・原料、包装資材、製造バッチを拒絶する独立した権限を品質部門はもっているか？
- ・品質部門は製造および試験記録を出荷前に見なおして保証しているか？
- ・品質部門は不具合および苦情の調査に関与しているか？
- ・品質部門は新しい供給業者や下請け業者（第三者または有料契約者などを含む）の承認または拒絶する権限をもっているか？
- ・必要な試験を行う十分な実験施設があるか？

4.1.3 職員の責任

- ・職員が製造、包装、試験それぞれの区域で要求される清潔さ、特別な衣服、保護、頭部の覆いを守っていることが観察されるか？
- ・製品中にはいりこむ可能性のある操作では、ゆるんだり不安定な装身具類や他の類似の

ものを禁止している方針があり、従業員は順守していることが観察されるか？

- ・食べ物、飲み物、タバコの保管や摂取は非製造区域と決められている区域に限定されているか？
- ・汚染させたり製品の安全性または品質に好ましくない影響を与えるかもしれない病気や皮膚に傷のある人は、製品を汚染させる原因となりえる操作の仕事をする 것을許されていないか？
- ・職員は、添加物に悪影響を与えるかもしれない健康状態をすべて報告することが義務付けられているか？

4.1.4 職員に求められるもの

- ・適正製造基準の要求に沿って添加剤を製造および試験するうえで必要な操作を行い監督する資質をそなえた十分な数の職員が存在するようにみえるか？
- ・従業員はその責務に必要な十分な訓練、経験、資格をもっているか？
- ・添加剤の汚染を避けるために必要な予防措置を理解する職員の製品取り扱いの衛生訓練があり、記録されているか？

4.1.5 コンサルタント

- ・添加剤の製造と試験に影響する区域で助言するコンサルタントはどのようにして選ばれているか？
- ・コンサルタントの資質は見なおされ、担当の分野について助言するために十分な教育、訓練、経験をそなえていることが保証されているか？
- ・コンサルタントの履歴と資格が記録に記載されているか？

(2頁)

4.2 品質システム

- ・品質システムを説明する品質案内書（品質管理基準書）はあるか？
- ・すべての作業区域に必要な文書化された標準操作手順書があるか？
- ・現行の標準操作手順書はたやすく従業員に利用されているか？（注：製造指示や試験方法に加えて操作手順に関連している。）
- ・標準操作手順書の文書化、取り扱い、変更の標準手順書はあるか？
- ・標準操作手順書は時々見なおされ、更新され、責任ある職員により承認され、更新後訓練が行われているか？
- ・標準操作手順書への順守は立証され記録されているか？
- ・不必要、または古い記録が削除されていることを確かめる十分なシステムがあるか？使われている記録は最新のものであるか？

4.3 契約内容の確認

- ・製造業者と顧客がお互に規格や他の要求に同意していることを確認する手順が適所にあるか？

- ・上述の手順がなければ、代わりの顧客要求と規格が理解され満足されていることを示す確認プロセスがあるか?
- ・顧客要求は製造業者の内部の記録システムに統合されているか? もしそうなら、すべての顧客にはじまる変化が即座に組み入れられていることを確認するシステムがあるか?
- ・下請け業者が使われる場合、顧客に知らせる手順が適所にあるか?

4.4 設計管理：適用しない。

4.5 文書とデータの管理

- ・文書の変更を管理するシステムに関する文書化された手順書があるか?
- ・品質システムの要求に関係するすべての記録やデータを追跡し、管理し、保管する十分なシステムがあるか?

4.6 購入

- ・品質に影響する原料、資材、サービスの供給者を選定し、彼等が合意された要求に一貫して適合させる能力をもっていることを証明する十分な方策があるか?
- ・その方策は供給者に対する定期的査察（または他の証明する方法）を含んでいるか?
- ・下請け業者を評価し承認する十分な方策があるか?
- ・その方策は下請け業者に対する定期的査察を含んでいるか?
- ・供給業者や下請け業者に対する査察によって発見された事項を矯正させた行為を追求するシステムがあるか?
- ・製造過程で用いられた原料の承認された出所のリストが保管されているか? 入ってくる原料はそのチェックがされているか?
- ・見なおしや同意のうえで原料または包装資材の規格が供給業者に提供されているか? 規格改訂が適時供給者に提供されていることを確認する十分なシステムがあるか?
- ・供給者と下請け業者が重要な変化を知らせていることを確認する十分なシステムはあるか?

4.7 製造物購入者の管理

- ・顧客が添加剤に混入することを目的として添加剤を購入する場合には、このような物質の取り扱い、品質証明、貯蔵、保全、破壊または損傷の説明のシステムおよび手順が適所にあるか?

(3 頁)

4.8 製品の確認とトレサビリティ

- ・中味、必要なら製造段階を識別できるように容器と備品は明瞭に表示されているか?
- ・未表示の容器が先で表示されるために側に置かれている場合には、化学的確認、量、ロット番号、トレサビリティに必要な他の情報を決定する十分な確認があるか?

4.8.1 表示

- ・入荷、検査、取り扱い、保管、発行、印刷前のラベルの責任に対する標準操作手順書は

あるか?

- ・ラベルが必用とされるように印刷される場合、ラベルの正確さを証明するシステムはあるか?
- ・製品ラベルの写しはバッチ記録とともに保管されているか?
- ・ラベルの一致を調べる標準操作手順書はあるか?
- ・ラベルの管理を確認する十分な施設とシステムはあるか?
- ・最終製品のラベルは中味、量、ロット番号、製造業者を識別する十分な情報を含んでいるか?

4.8.2 トレサビリティー

- ・原料をその元の製造業者にさかのぼって追跡するシステムが適所にあるか?
- ・確認コードが製造操作のトレサビリティーを可能にする入荷原料それぞれのロット番号と関連しているか?
- ・バッチおよびロット番号は重複しないよう、またすべての工程とバッチごとのバッチ記録の追跡を可能にするように指定されているか?
- ・工程が連続して行われている場合には、バッチはどのように定義されているか? 個々のバッチに対して原料はどのように追跡されるか?
- ・再生されたロットに新しいロット番号が指定される場合、元のバッチまで追跡されることが可能か?
- ・複数の敷地で製造されている場合、バッチ番号からその場所がわかるか?
- ・輸送記録は特別な荷受業者のトレサビリティーと逆な場合の回収時のトレサビリティーを備えているか?

4.8.3 保存品

- ・保存品はバッチごとに有効期間、再評価または出荷後少なくとも 1 年間（どちらか長いほうの期間）保存されているか? このことは文書化された方針のなかで記載されているか?
- ・有効期間または再評価期間が指定されていなければ、保存品は文書化された方針に従って保管されているか?
- ・保存品の量は規格試験を行うのに必用な量の少なくとも 2 倍となっているか?
- ・保存品はふさわしい包装がされて貯蔵されているか?

4.9 工程管理

4.9.1 建物及び施設

4.9.1.1 交叉汚染防止

- ・特に乾燥、粉碎、混合、包装操作において製品の完全さを保証し混乱や交叉汚染を避けるための十分な空間と環境管理があるか?
- ・汚染から保護されているか?

4.9.1.2 空気操作