

- ・汚染の可能性のある製造区域は好ましく管理され、換気または他の適当なシステムを備えているか？

(4頁)

- ・空気が製品の暴露されている区域に再循環される場合、交叉汚染を除くために濾過され管理されているか？ このようなフィルターは定期的に検査され交換され、そのことが記録されているか？
- ・循環されたものではない新鮮な空気が工程で使われる場合、その源は何か？ どのようにその質が管理されているか？

4.9.1.3 清掃および衛生環境

- ・施設はふさわしい清潔、衛生、整頓で維持されているか？
- ・衛生および清掃に関する十分に詳しい標準操作手順書があるか？ 順守は監視され記録されているか？
- ・製品が露出している区域では、全体の備品やパイプにほこりのようなものがたまっていないか？
- ・原料や製品への昆虫、げっ歯類、鳥、他の小動物の進入を阻止するための十分な対策があるか？ 標準操作手順書があるか？
- ・窓、ドア、その他の野外に通じる入り口は十分仕切りされているか？
- ・原料や中間体が室、タンク、その他の大きな容器に貯蔵される場合、出口は水、鳥、昆虫が入らないように保護されているか？
- ・害虫管理記録は保管されているか？
- ・殺鼠剤や農薬など施設内での使用に対してどのように選択され承認されたか？
- ・害虫管理が外部の業者により行われる場合は、業者の行為と順守は監視されているか？

4.9.1.4 その他の施設関連

- ・十分な換気と十分な照明がされているか？
- ・製造区域では照明が弱まらないように保護されているか？
- ・添加剤と接触する水は持続する陽圧のもとに供給されているか？
- ・配管システムには添加剤の汚染をおこすような欠陥はないか？
- ・水はけは十分な量か？ 逆サイフォン作用を防ぐためのエアブレーキのような機構を備えているか？
- ・工場の適当な場所に適切な手洗い、乾燥、衛生施設があるか？ 手入れがゆきとどいているか？
- ・仕事に戻る前に手を洗うことを全職員に要求している掲示が化粧施設にあるか？
- ・施設は修繕してよい状態を維持されているか？

4.9.2 機械設備

- ・新しいまたは重要な変更のある製造及び実験の機械設備を適正であると照明する標準操

作手順書はあるか？

4.9.2.1 屋外設置設備

- ・屋外設置設備で実施される工程にはすべて閉鎖系が使われているか？

4.9.2.2 多目的機械設備

- ・機械設備が専用でなければ、他にどんな種類の素材が同じ機械設備で製造されるのか？
- ・機械設備の洗浄や使用を記録する十分なシステム（例えば洗浄や使用日誌）があるか？
- ・専用でない機械設備の洗浄手順がその前の原料を除くのに十分であることを示すデータがあるか？
- ・洗浄手順は妥当性が確認されているか？

（5頁）

4.9.2.3 環境管理

- ・行われている工程の製造環境は添加剤を品質低下と汚染から保護するために適切に管理されているか？ また監視されているか？
- ・遠心分離機の濾布袋の取り出し、ホースの移動の使用、乾燥装置やポンプの操作のような動作時の作業員の接触による汚染の可能性を最小限にするように機械設備は設計されているか？
- ・特別な環境が必要とされるなら、それは常時監視されているか？
- ・トラブルがおこった場合、添加剤の品質を損なうものであるかどうかを判断することが示されているか？ その評価は記録されているか？

4.9.2.4 機械設備の建設

- ・製品と接触する表面が反応性、付加性、吸収性がなく、製品に悪い影響を与えないように機械設備は建設されているか？
- ・製品が潤滑剤、冷却剤に曝されたり汚染したりする可能性があるなら、これらの原料を食品グレードのものにしているか？
- ・潤滑剤、冷却剤のような操作に必用とされる物質による製品の汚染の可能性を最小限にするように機械設備は設計され使用されているか？

4.9.2.5 機械設備の保全

- ・査察（状態の監視）、清掃、機会設備の保全、測定および試験器具に関する標準操作手順書はあるか？ 標準操作手順書は責任を明確にし、スケジュールを含み、使用される方法、機械設備、原料を記載し、記録の保管を求めているか？
- ・誤作動するか欠陥があると判断される機械設備や器具は直ちに使用から外されているか？ 修理されるまで使用できないようにするシステムがあるか？
- ・予防的な保全と修理に関し記録が保管されているか？ 保全修理の実施の前後に機械設備で製造されるロットに関して記録が保管されているか？
- ・保全修理が行われた後に製造に使用するために機械設備を洗浄、検査、承認するシステ

ムがあるか？

- ・用具やサンプリング容器は汚染を防止する適当なやりかたで洗浄され保管されているか？

4.9.3 配水／水質

- ・工場に入ってきている供給水は自社試験または地方自治（水関係当局）の試験報告書のいずれかで化学的、微生物学的品質の監視が定期的に行われているか？
- ・添加剤を汚染する可能性のある工程で使用される水の由来はどういうものであるか？
- ・工程で使用される水は、少なくとも（問題となる微生物の存在しない）飲料水のレベルであるのか？
- ・工程で使用される水に対する化学的、微生物学的品質基準と処置範囲（基準値）が確立された監視プログラムとともにあるか？
- ・工程で用いられる水の化学的、微生物学的な処置範囲（基準値）が限度を超えている場合、原因調査、問題解決、問題の水を用いて製造された製品汚染の影響、調査結果の記録が行われているか？
- ・使用される水が工程で精製される場合、精製システムは定期的に衛生検査され適切に維持されているか？
- ・最終添加剤にピロジェンフリーまたは滅菌であることが要求される場合、エンドトキシンを管理する配水システムはバリデート（妥当性検証）されているか？ 水はルーチンでエンドトキシン試験が行われているか？

4.9.4 無菌および滅菌製造

- ・滅菌性物質の汚染を防ぐための十分な管理がされているか？
- ・機械設備の滅菌工程はバリデート（妥当性検証）されているか？
- ・重要工程の機械設備の衛生処置は記録されているか？

（6頁）

4.9.5 工程のバリデーションと管理手順

- ・工程の流れ図が査察される製品に利用されているか？
- ・反応、精製、重要段階、操作因子、工程限界、不純物、工程管理上必要な重要な試験に関して、工程の説明が十分に記載されているか？ 品質に重要な影響を与える工程のパラメーター（因子）は定義されているか？ パラメーター（因子）が限度を超えた場合の影響の本質が理解されているか？
- ・現行の工程はバリデート（妥当性検証）されているか？ すなわち、確立された規格に合格しバッチに一貫性をもっている最終製品を製造するために矛盾なく操作されていることが示されているか？

4.9.6 安定性

- ・サンプル量、貯蔵条件、試験間隔、行われる試験を定めた文書化された安定性のプログ

ラムがあり、品質保証部門に承認されているか？

- ・安定性試験に使用される容器は市販品の容器を想定したものか？
- ・安定性試験が行われる場合、安定性試験のプロトコール（試験計画書）に規定されている試験間隔と方法に従って定められた時に行われているか？
- ・安定性試験の検査方法は安定性の指標となるものであるか？
- ・安定性データは審査され傾向が監視されるとともに、予想外の傾向は報告され、適切な運営が公表されているか？

4.9.7 使用期限／再評価期限

- ・安定性試験に基づいて特別な保存条件が必要であるならば、そのような条件が表示されているか？
- ・使用期限または再評価期限の日付が原料に指定されているか？ その場合、何時であるか？
- ・使用期限または再評価期限の期間が指定されている場合には、それは類似の製品から導かれたデータに基づいたものであるか、または審査される製品の意図された使用期間を支持する有用な安定性データに基づいたものであるか？

4.9.8 工程変更（変更管理）

- ・工程、記録、機械設備の変更の審査および承認を含む製造工程の変更を管理するうえで、十分なシステムが標準操作手順書に記載されて存在するか？
- ・品質保証部門は変更管理の過程に関与しているか？
- ・変更管理のシステムは再認定および再バリデーション（妥当性検証）の必要性の評価を要求しているか？
- ・日誌には工程、原料、方法への変更が維持されているか？
- ・製品の重要工程の変更が定義されているか？
- ・重要工程の変更はバリデート（妥当性検証）されているか？
- ・重要工程の変更と添加剤への影響が顧客に通知されていることを確認するシステムが適所にあるか？
- ・不測の工程変更（工程逸脱）は記録されているか？

4.9.9 ロット／バッチ製造記録

- ・原体の量と特性、機械設備、製造フロー、操作パラメーター、中間工程サンプリング、包装材、ラベル、重要段階ごとの記録を記載している完全な文書化されている製造指図書があるか？
- ・製造過程でコンピュータシステムが使われている場合、期待どおり正常に機能していることが示されているか？
- ・製品の品質に影響を及ぼすコンピュータ化されたシステムとプログラムへの変更を管理し、変更が行われる前に影響効果に関して適切な審査と承認を受け、決められた人だけがこのような変更を行うことができることを証明するシステムはあるか？
- ・コンピュータ化されたシステムへのアクセスを限定し、干渉から記録を保護し、データ

の改変を阻止する適当な安全保証はあるか？

(7頁)

- ・安全手段としてパスワードが使われる場合、パスワードの定期的な変更を行う規定はあるか？ 責任ある人（例えばシステム管理者）は緊急時のすべてのパスワードのリストを持っているか？
- ・部門または会社から離れたり、さもなくばシステムにアクセスする資格を失ったりすると、直ちにその人のアクセスコードをシステムから除く手順はあるか？
- ・プログラムやファイルのコピー、複製テープ、マイクロフィルムのような適当なバックアップシステムが適所にあり、マスターテープとバックアップテープの各々の情報の関連性が確かめられているか？

4.9.10 工程内混合

- ・混合のパラメーターおよび／または製品の均一性の規格はあるか？
- ・場合によっては最終製品は均一なバッチを保証するために混合されているか？ もしそうなら混合工程はバリデーション（妥当性検証）されているか？
- ・混合のための機械装置はバッチ間またはキャンペーン間で完全に空っぽにされているか？
- ・キャンペーンされている製品の場合、機械装置の完全な洗浄のあいだに何ロットが許されているか？
- ・適合しないバッチは規格に適合するように他のロットと混合されているか？

4.9.11 溶媒、母液、2次取得物の回収

- ・新しい溶媒と回収された溶媒が混じっている場合には、回収溶媒はサンプリングされ分析により混じりあう前の状態を満足していることが見出されているか？ 混じっている溶媒の品質は決められたスケジュールで監視されているか？
- ・回収された溶媒は同じ工程で再使用されるか別の工程で使用されるか？
- ・2次回収手順が母液や濾液に対して行われる場合、回収された添加剤が該当する規格に適合することが示されているか？

4.9.12 不純物

- ・不純物プロフィールが開発され限度が決められているか？
- ・最終製品について残存溶媒（特に再結晶や最終洗浄で用いられた溶媒）や有機揮発性不純物（OVI）の試験が工程上必用であれば行われているか？ これらの結果は分析の保証に含まれているか？

4.10 検査と試験

- ・調査を完了する対象の時間枠を含めて、OOS（規格外）の結果の調査と再試験の標準操作手順書はあるか？
- ・妥当な期間で調査が完了し問題が解決されているか？

- ・結論と矯正行為は適切であるように見えるか?
- ・調査の結果と矯正行為は経営に知らせているか?

4.10.1 原料試験

- ・適合しない結果の調査を含んだ文書化され承認された適切な原料のサンプリングおよび試験の指図書と規格はあるか?
- ・原料は製造で使用される前に承認されているか?
- ・原料が品質部門による許可の前にバッチに使われないことを確認する十分な管理が訓練されているか?
- ・原料が分析証明書 (COA) で容認されている場合、少なくとも確認試験が (安全であるとき) バッチと受け入れごとに行われているか?
- ・原料が分析証明書 (COA) で容認されている場合、供給者は COA の結果の正当化と定期的な監視を含めて適切に保証され適任とされているか?

(8 頁)

- ・貯蔵原料が推奨されている使用期限を超えて使用されないことを確認する監視、再試験、または再評価する有効なシステムがあるか?

4.10.2 工程試験

- ・適合しない結果の調査を含んだ文書化され承認された適切な工程試験の指図書と規格はあるか?
- ・作業者が工程試験を行う場合、作業者は訓練されていてそのことが記録されているか?
- ・製造指図書には工程内データをどのように利用して工程を管理するのが説明されているか?
- ・規格に適合しない中間製品の処置を決める手順があるか?

4.10.3 最終製品と出荷

- ・方法、装置、操作パラメーター、規格の容認を記載している最終製品の試験を行うための完全な文書化され承認されている指図書があるか?
- ・最終製品が簡潔している場合には、その試験および方法は主要に適合しているか?
- ・簡潔な変化を審査し履行する十分なシステムはあるか?
- ・精度、直線性、特異性、頑健さ、簡潔な方法との比較を含めて完結でない方法はバリデートされているか? または簡潔の方法は会社の実験室において適切に機能していることが証明されているか?
- ・製品バッチごとに配送前に試験され承認されているか? そうでない場合、縮小された試験の採用は正当性が証明されているか?
- ・出荷のサンプリングは、サンプルがバッチを代表していることを確認する方式に従って行われているか? 最終製品は何時何処でサンプリングされるか?

4.11 検査、測定、試験機器

- ・重要な機械設備、測定及び試験装置のキャリブレーションの標準操作手順書はあるか？
標準操作手順書は責任を指定し、スケジュールを含み、方法、機械設備、元の標準品に追跡可能な標準品を含む使用される物質を記載し、記録の維持を要求しているか？
- ・キャリブレーション操作が工程で行われる場合、追跡可能な標準品の適切な取り扱いおよび貯蔵条件の手順が規定されているか？
- ・機械設備や装置のキャリブレーションの期限の日付を超えている場合使用できないということを規定している手順はあるか？
- ・期限の日付を超えていたりキャリブレーションの限界値外であったりすることを十分発見できる機械設備や装置を用いて行われる測定に関して、とられる行為をキャリブレーション手順は説明しているか？
- ・キャリブレーション操作の記録または日誌は維持されているか？
- ・製品が規格に適合することを証明するためにコンピュータシステムが使用される場合、満足すべき性能を確認するために査察されているか？

4.12 検査および試験の状態

- ・隔離の手順は指定された区域と表示またはバリデートされて記録されているコンピュータシステムで確立されているか？
- ・すべての原料、中間体、最終製品の状態を確認するシステムがあるか？

4.13 不適合製品の管理

- ・規格に適合しない最終製品の処置（例：再加工、グレードの格下げ、顧客の同意による出荷、廃棄）を決める手順があるか？
- ・不適合製品、関連調査、改訂行為の記録は維持されているか？
- ・不適合製品は不注意な使用や販売を防ぐために明らかに識別され分離されているか？

(9頁)

- ・製品が破棄される必要がある場合、適宜追跡され管理され破棄されているか このような破棄の記録は維持されているか？

4.13.1 再加工／改訂

- ・再加工（正常な工程の一部を繰り返す工程）が行われる場合、必要な追加の試験を含めて完全な文書化されている指図書はあるか？
- ・改訂（正常な工程の一部ではない工程を行うこと）が行われる場合、独立したグループ（例：監査または品質部門）によって審査され承認されているか？
- ・再加工または改訂が行われる場合、最終製品が少なくとも他の容認される製品と同等であり、すべての確立された基準、規格、性状に適合していることを確認する十分な調査、評価、記録があるか？

4.14 改訂と予防の行為

- ・不適合製品、再発および苦情の調査、原因決定、経営を含む適切な関係者への連絡の手

順が確立されているか?

- ・不適合製品、再発および苦情の原因に答えるために改訂および予防の行為が履行されているか?
- ・改訂および予防の行為の有効性が証明され記録されているか?
- ・従業員はこのような原因および改訂／予防の行為に関して訓練されているか?

4.15 取り扱い、貯蔵、包装、保存、輸送

4.15.1 包装システム

- ・包装材料に対する文書化されている規格、サンプリングプランと方法、検査と試験方法、(そう指示された場合) 清掃手順があるか?
- ・製品の劣化と汚染を阻止するのに十分であり添加剤を規格から外れさせないことを示す容器／栓システムの使用を指示する記録があるか?
- ・製品容器と栓は製品を汚染、劣化から保護し混合を防ぐように取り扱われ保管されているか?
- ・回収可能な容器が再使用される場合、適切な洗浄手順で洗浄され使用前に検査されているか? 前の表示は除去されているか剥がされているか?
- ・包装作業後に包装区域を清掃したり次ぎの作業前に清掃することの文書化されている手順はあるか? 特にその区域が別の物質の包装に使われる場合には、あるか?
- ・製品がトラックや列車のなかで包装される場合には、トラックや車両の清掃は記録されているか?
- ・専用でないトラックや列車の場合、前の物質に由来する好ましくない残物が存在しないということをどのようにして確認するのか?
- ・トラックや列車は製品で満たされる前に検査されているか?
- ・トラックや列車を含めて、可能なところでしっかりしていない封印が使われているか?

4.15.2 取り扱い、貯蔵および保存

- ・貯蔵所は清潔でよく系統立ててあって物質が手軽にとりだせるように置かれているか?
- ・貯蔵所に貯蔵されている物質が劣化しないように適切に温度と湿度が管理されているか?
- ・特別な貯蔵条件を必要とする物質はそれに応じて貯蔵されているか?
- ・原料または中間体がサイロ (室)、タンクや他の大きなコンテナに貯蔵されているところでは、このような物質の分配が適切な正確さで監視されているか?
- ・承認されている原料の貯蔵の回転は FIFO に基づいているか、あるいは FIFO が用いられていない場合には正当性があるか?

(10 頁)

4.15.3 出荷

- ・承認されていない製品が顧客のもとに配送されていないことを確かめるための適切な管

理が行使されているか？

- ・ 発送を控えている製品を貯蔵して保管する十分な施設が存在するか？
- ・ すべての製品配送に対して適切な流通記録が保管されているか？
- ・ 回収を行う場合の標準操作手順書はあるか？

5.15.4 返品

- ・ 適当な識別、分離貯蔵、試験、製造部門の処置に関する評価と決定への関与を含めて、返品された製品を取り扱う標準操作手順書はあるか？
- ・ 返品された製品に関する記録があり適当な情報が含まれているか？
- ・ 返品された製品が再加工される必要があれば、標準操作手順書に従い行われ、品質部門が関与しているか？ そのことは記録されているか？

4.16 品質記録の管理

- ・ バッチの製造と管理の記録はファイル前に完全であり正確であるかどうかの審査が行われているか？
- ・ 主要な機械設備、器具、製造ラインを特定化するシステムがあるか？ この情報はバッチの製造と管理の記録に含まれているか？
- ・ バッチごとの記録は使用期限または再評価期限（指定されていれば）から少なくとも1年、または（長くとも）出荷が終わって1年保管されているか？ このことは文書化されて記録の保管の方針に記載されているか？

4.17 内部の品質監査

- ・ 作業のすべての区域を網羅し、標準操作手順書などの手順及び方針が順守されていることを証明し、品質システムの有効性を評価する内部の品質監査のプログラムがあるか？
- ・ 内部監査は記録されているか？
- ・ 発見や内部監査による推奨に基づいて適合しない区域を矯正するために必要な処置がとられているか？
- ・ 矯正行為は記録されているか？
- ・ 監査のフォローの行動には矯正行為の有効性を証明することが含まれているか？

4.18 教育訓練

- ・ 教育訓練用の標準操作手順書はあるか？
- ・ GMP 訓練は資格のある人物によって行われているか？
- ・ 職務に固有の訓練の必要条件は明確に定義されているか？
- ・ 従業員が適切な GMP の必要条件に詳しくなっていることを確信するほどの十分な頻度で GMP の訓練が継続して行われているか？
- ・ 規定の必要条件の変更は従業員に警告され、説明され、意見交換されているか？
- ・ 個人ごとの訓練と資格は記録されているか？
- ・ どのようにして従業員の熟達進歩は監視され判断されているか？

4.19 サービス技術支援

(表紙)

医薬品添加剤の適正製造基準

11/98 形式：適正製造基準の順番に従った助言となる表現

(1頁)

4.1 製造責任

4.1.1 品質方針

- ・文書化されている品質方針／使命の宣言 ・経営と内部広報の公約 ・実行計画 ・継続的な改善をめざした品質目標の決定の規則的な経営の審査

4.1.2 組織・組織図

- ・重要人物全員の業務分掌を含む責任 ・QA/QC 部門の製造からの独立性 ・QA/QC の調査への関与 ・新しい供給者および契約者を承認／拒否する QA/QC の権限

4.1.3 従業員の責任

- ・衣服の規約の順守 ・食事及び喫煙区域に関する方針 ・製品に影響を与える健康条件 ・従業員の衛生教育訓練

4.1.4 従業員に求められるもの

- ・十分な数の資質のある従業員

4.1.5 コンサルタント

- ・資格のあるコンサルタントの選別

4.2 品質システム

- ・現行の品質システムの基礎 (IPEC GMP/FDA GMP/ISO/EU GMP) ・登録の範囲 (医薬品用途) ・前の GMP 査察

品質システムの定義： ・正式な状態 ・書類の構成 ・IPEC GMP ガイドラインの順守

標準操作手順書： ・使用時での有用性

(2頁)

4.3 契約内容の確認

顧客の規格：・お互いに同意した製品規格・顧客の特別の要求を含む必要条件の充足・下請け業者の変更を顧客に知らせる仕組み

4.4 設計監理（この文書では適用しない）

設計審査：

・正しい規格に適合する製品設計を証明する手順・新しい工程方法の開発とそれにとまなうバリデーション・製造後の行動の審査

4.5 文書およびデータの管理

標準操作手順：用紙および／または電子

・文書管理の手順・新しい改訂された手順の公認・新しい改訂された手順の履行

4.6 購入

製品の品質に影響を与える GMP 上の本質的な物質の供給：出発物質、構成資材またはサービス

・認められた供給者・同意された規格・定期的な供給者の監視・供給者の位置づけでの重要工程の変更の広報

新しい供給者：・承認プロセス・適用可能な産業上の標準の順守

下請け業者：・管理の仕組み

（3 頁）

4.7 製品供給された顧客の管理

品質保証・製品を供給された顧客に対する文書化された管理方針・責任義務の定義

適合しない輸送・製品供給された顧客の容認／拒否の手順・適合しない製品の取り扱い方法の手順

4.8 製品の確認とトレサビリティ

出発物質、中間体、最終製品の確認：・必要とされる製造工程の段階ごとの表示の管理（例：製品名称、ロット／バッチ番号、使用期限）

4.8.1 最終製品の表示

・管理システム

4.8.2 トレサビリティ

・原料購入から使用可能な最終製品までのトレサビリティの監視・バッチ番号をつけるシステムおよびバッチトレサビリティ

4.8.3 保存品

・方針・貯蔵期間・貯蔵条件

4.9 工程管理

4.9.1 建設施設

・IPEC GMP ガイドラインを考慮する設計の妥当性

4.9.1.1 交叉汚染防止

- ・他目的機械設備の十分な変更手順

4.9.1.2 空気処理

- ・製品汚染を防ぐための規格を事前に定義し順守する空気処理 ・空気など気体の管理に適用可能な流れの監視

4.9.1.3 清掃および衛生環境

- ・適合施設維持ルール ・清掃方針

(4頁)

- ・害虫管理プログラム ・害虫管理方針 ・誘因拠点の位置 ・プログラムの監視

4.9.1.4 その他施設関連：照明

- ・十分なよい状態に保護されている照明

4.9.1.4 他の施設関連：配管工事

- ・欠陥なし ・廃水

4.9.1.4 他の施設関連：洗浄、化粧施設

- ・衛生：適当な洗浄、化粧施設の設置

4.9.1.4 他の施設関連：保全

- ・施設の条件

4.9.2 機械設備

- ・確認 ・IQ/OQ ・用具 ・設計

4.9.2.1 屋外機械設備

- ・閉鎖系

4.9.2.2 他目的機械設備

- ・専用対他目的機械設備 ・洗浄手順の妥当性／バリデーション ・実施可能なら洗浄状態の確認

4.9.2.3 環境管理

- ・要求 ・監視

4.9.2.4 機械設備の建設

- ・建設

4.9.2.5 機械設備の保全

- ・予防的保全の文書化された方針 ・予防的およびルーチンの保全記録

4.9.3 配水システム／水質

- ・品質要求 ・監視の頻度 ・限度値外の調査 ・保全

4.9.4 無菌および滅菌工程

- ・有効性のバリデーション

4.9.5 工程のバリデーションと管理手順

- ・バリデーションマスタープラン

(5 頁)

- ・流れ図 ・工程バリデーション ・分析バリデーション

4.9.6 安定性

- ・安定性試験計画 ・安定性を示す方法 ・傾向 ・安定性データと傾向の監視の審査

4.9.7 使用／再試験期限

- ・使用期限を支持するデータ

4.9.8 工程変更

- ・工程変更の管理 ・QA/QC の関与 ・再評価 ・重要な工程変更を顧客に知らせる仕組み

4.9.9 ロット／バッチ製造記録

- ・製造記録 ・正常な工程手順からの逸脱の記録

コンピュータ化システム ・確認 ・変更管理 ・安全保障 ・バックアップシステム

4.9.10 工程内混合

- ・混合の方針

4.9.11 溶媒、母液、2 次取得物の回収

- ・回収された溶媒／母液の取り扱い

4.9.12 不純物

- ・不純物プロフィールと限度値 ・適用可能なら残存溶媒の確認と管理レベル

4.10 検査と試験

4.10.1 原料試験

- ・サンプリング手順 ・容認または拒否の手順

4.10.2 工程内試験

- ・適用可能なところでの工程内監視 ・事前に定義された基準に適合しない行動の定義

(6 頁)

4.10.3 最終製品試験と出荷

- ・最終製品の出荷手順 ・サンプリング手順 ・規格試験外の結果の取り扱い手順 (例：物理化学的パラメータ、微生物学的パラメータ)

4.11 検査、測定、試験機器の管理

- ・キャリブレーション方針 (例：頻度、耐用性、データ記録、キャリブレーション表示)
- ・順守しない機械設備

4.12 検査および試験状態

- ・原料／中間体／最終製品の確認状態

4.13 不適合製品の管理

- ・保存方針と取り扱い

4.13.1 再加工／改訂

- ・改訂手順（注視、廃棄）・顧客の譲歩のもとでの製品の供給の手順

4.14 改訂、予防行為

顧客苦情：・顧客苦情を取り扱う手順 ・記録保管

- ・分析・顧客苦情と内部監査から生じる改訂行為を履行する仕組み

4.15 取り扱い、貯蔵、包装、保存、出荷

4.15.1 包装システム

- ・正しい要求と内部規格の順守 ・変更根拠

（7 頁）

4.15.2 取り扱い、貯蔵、および保存

- ・事前に決められている貯蔵基準の順守 ・製品倉庫の設計 ・サイロ、タンクなどからの移送 ・FIFO

4.15.3 出荷

- ・配送手順 ・配送基準の支持 ・配送記録
- ・複数の輸送のルールの定義
- ・輸送容器の検査プログラム
- ・輸送会社の監視
- ・文書化されている回収手順

4.15.4 返品添加剤

- ・返品製品の調査と処分の手順 ・返品輸送の安全な分離

4.16 品質記録の管理

- ・ファイル前の再審査 ・記録の維持 ・記録の保管期間の定義

4.17 内部品質監査

- ・内部監査の手順 ・内部監査のプログラムの頻度 ・監査の範囲 ・改定 ・フォローアップ

4.18 訓練

- ・訓練方針 ・GMP の視点を含む文書化された訓練プログラム ・行われた訓練の記録
- ・製品品質に影響を与える従業員の能力査定

4.19 技術サービス

- ・技術サービスの規定

（8 頁）

4.20 統計技術

- ・工程能力または製品特性を検証するための統計技術の利用

(表紙)

医薬品添加剤の適正製造基準

11/98 典型的な査察の流れにそった詳細な質問

(1 頁)

目次

A. 会社概要

B. 従業員

C. 品質システム

D. 経営各論

1. 購入 2. トレサビリティー 3. 受け入れ検査と試験 4. 配水システム

E. 施設

F. 倉庫 (保管と配送)

G. 機械設備

H. 製造

1. 原料確認 2. 工程 3. 包装表示 4. コンピュータ化システム

I. 最終製品運営

1. 試験と出荷 2. 不適合製品 3. 改定および予防行為 4. 安定性 5. 保存品

6. 返品

J. 記録

(2 頁)

A. 会社概要

1. 品質方針

a. 会社の経営による法人としての品質方針の正式な宣言はあるか? (4.1.1)

b. 適切な資源が方針の履行のために提供されているか? (4.1.1)

c. すべての従業員は方針を熟知しているか? (4.1.1)

d. 方針と品質システムは少なくとも1年に1回見直されているか? (4.1.1)

2. 組織図、特に品質部門と製造の報告関係を示す図があるか? (4.1.2)

3. 顧客要求

a. 製造業者と顧客がお互いに規格および他の要求事項に同意していることを確認する手順が適所にあるか?

b. 上記の手順がない場合、顧客の要求と規格が理解され充足されている確認する代替りの審査過程があるか? 契約審査は記録されているか? (4.3)

c. 顧客の要求は製造業者の内部記録システムに統合されているか? そうであるならば、顧客に由来する変更はみな即座に統合されていることを確認するシステムはあるか? (4.3)

- d. 下請け業者を必要とする場合顧客に連絡する手順が適所にあるか?
- e. 顧客が自らの添加剤への混合のために物質を供給する場合、照合、貯蔵、維持、損傷に対する責任を含むこのような物質を取り扱うシステムと手順が適所にあるか? (4.7)
- f. 必要な時に技術サービスを提供する確立された手順はあるか? (4.19)
- 4. 監査する製品に用いられる工程流れ図はあるか? (4.9.5)

B. 従業員

- 1. 明確に文書化されている業務分掌はあるか? (4.1.2)
- 2. 適用可能な GMP の要求事項を順守して添加剤を製造し試験するのに必要な操作を行い監督する十分な数の資格のある従業員がいるように見えるか? (4.1.4)
- 3. 従業員は責任のための十分な訓練を受け、経験、資格を有しているか? (4.1.4)
- 4. いろいろな製造、包装、試験区域で清潔、特別の衣服、保護、頭の覆いに対する要求事項に従っていることが観察されるか? (4.1.3)
- 5. 製品に入り込むかもしれない操作では、ゆるんでいる（そして／または）しっかりしていない装身具を禁止している方針があるか? (4.1.3)

(3頁)

- 6. 食べ物、飲み物、タバコの保管および使用は指定されている非製造区域に限定されているか? (4.1.3)
- 7. 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可能性のある病気、皮膚障害のある従業員は、製品を汚染させる原因となる操作をすることを許されているのか? (4.1.3)
- 8. 従業員は製品に好ましくない影響を与えるかもしれないいかなる健康状態をも報告することを要求されているか? (4.1.3)
- 9. 訓練
 - a. 訓練の SOP はあるか? (4.18)
 - b. 資格ある人物によって GMP 訓練は行われているか? (4.18)
 - c. 業務に必要な訓練が明らかに定義されているか? (4.18)
 - d. 新しいまたは一時的な使用者に対して適宜 GMP 訓練が行われているか? (4.18)
 - e. 従業員に適切な GMP の必要条件に詳しくなっていることを確信させるほどに十分な頻度で継続的に GMP 訓練が行われているか? (4.18)
 - f. 製品を取り扱う従業員が添加剤の汚染を防ぐために必要な予防措置を理解するための衛生訓練はあるか? 記録されているか? (4.1.4)
 - g. 規定の要求事項の変更は従業員に対して監視、説明、意見交換されているか? (4.18)
 - h. 個々の従業員の訓練および資格は記録されているか? (4.18)
 - i. 従業員の熟達度はどのように監視され把握されているか?
- 10. コンサルタント

- a. 添加剤の製造と試験に影響を与える分野で助言するコンサルタントはどのようにして選別されているか? (4.1.5)
- b. 雇われている課題に対して助言するための十分な教育、訓練、経験をもっていることを確認するコンサルタントの資質の審査が行われているか? (4.1.5)
- c. コンサルタントの履歴と資格はファイルで保管されているか? (4.1.5)

C. 品質システム

- 1. 品質システムを説明している品質マニュアルはあるか? (4.2)
- 2. 品質部門の権限と責任は文書で明確に定義されているか? (4.1.2)
- 3. 品質部門は、物質の確認、品質および純度に影響する手順、規格、工程変更を承認したり拒否したりする独立した権限をもっているか? (4.1.2)
- 4. 品質部門は、原料、包装資材、製品バッチを拒否する独立した権限をもっているか? (4.1.2)
- 5. 品質部門は、製造および試験記録がバッチの販売出荷前に審査されていることを確かめているか? (4.1.2)

(4頁)

- 6. 品質部門は不具合や苦情の調査に関与しているか? (4.1.2)
- 7. 品質部門は、新しい供給者または下請け業者を承認したり拒否したりする権限をもっているか? (4.1.2)
- 8. 内部監査
 - a. SOP などの手順、方針が守られていることを証明し、品質システムの有効性を決定するためにすべての作業区域を網羅する内部品質監査のプログラムはあるか? (4.2, 4.17)
 - b. 内部監査は記録されているか? (4.17)
 - c. 内部監査の発見や推奨に基づいて順守されていない区域を矯正するための必要な措置がとられているか? (4.17)
 - d. 改定は記録されているか? (4.17)
 - e. 監査のフォローアップ行為は改定行為の有効性の証明を含んでいるか? (4.17)

D. 運営各論

- 1. 購入
 - a. 品質に影響を与えるかもしれない原料、資材、サービスの供給者を適当とし、相互に同意した要求事項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プログラムはあるか? (4.6)
 - b. このプログラムは滴々な供給者の査察（または他の立証できるもの）を含んでいるか? (4.6)
 - c. 下請け業者の評価および承認の十分なプログラムはあるか? (4.6)
 - d. このプログラムは下請け業者の定期的な査察を含んでいるか? (4.6)

- e. 供給者および下請け業者のために査察の発見の改訂をフォローアップするシステムはあるか? (4.6)
 - f. 製造工程で用いられた原料の承認された由来のリストが維持されているか? 受け入れ原料試験はその視点でチェックされているか?
 - g. 原料または包装資材の規格は審査と同意のために供給者に提供されているか? 規格改訂が供給者に適宜提供されていることを確認するための十分なシステムがあるか? (4.6)
 - h. 供給者および下請け業者が重要な変更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? (4.6)
2. トレサビリティ
- a. 原料を元の製造にさかのぼって追跡するシステムが適所にあるか? (4.8.2)
 - b. 確認コードは製造作業でトレサビリティを可能にするために受け入れ原料ごとに関連しているか? (4.8.2)
 - c. バッチ/ロット番号は、重複しないようにバッチごとにすべての工程とバッチ記録の追跡が可能であるように指定されているか? (4.8.2)
 - d. 再加工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できるか? (4.8.2)
 - e. 複数の場所で製造される場合、その場所はバッチ番号からわかるか? (4.8.2)

(5頁)

3. 受け入れ検査と試験

- a. 原料のサンプリングと試験の適合しない結果の調査を含めて十分な文書化され承認されている指図書と規格があるか? (4.10, 4.10.1)
- b. 原料は製造で使われる前に承認されているか? (4.10.1, 4.12)
- c. 原料が品質部門による許可前にバッチで使われないことを確認するための適切な管理が訓練されているか? (4.10.1, 4.12)
- d. 原料が分析保証書 (COA) に基づいて受け入れられる場合、少なくとも確認試験 (安全な場合) がバッチごとおよび受け入れごとに行われているか? (4.10.1)
- e. 原料が分析保証書 (COA) に基づいて受け入れられる場合、供給者は COA の結果の証明および定期的な監視を含めて、適切に保証され適当と判断されているか? (4.10.1)
- f. 貯蔵されている原料がその推奨されている使用データから外れていないことを確認するための監視、再試験、再評価の有用なシステムがあるか? (4.10.1)

4. 配水システム

- a. 工場にはいつてくる供給水の化学的および微生物学的品質は、施設内試験または水関係当局の試験報告のいずれかにより、定期的に監視されているか? (4.9.3)
- b. 添加剤と接触する水は陽圧のもとで供給されているか? (4.9.1.4)

- c. 配管システムには添加剤の汚染をおこすような欠陥はないか? (4.9.1.4)
- d. 水が添加剤を汚染させる可能性のある工程で用いられる場合の水の源（由来）は何か?
- e. 工程水は少なくとも（問題となる微生物の存在しない）飲料水であるか?
- f. 工程水に対する化学的、微生物学的品質基準と作用限界は確立された監視プログラムとともにあるか? (4.9.3)
- g. 工程水が化学的または微生物学的作用限界を超えている場合、原因が調査され、問題が矯正され、その水で製造される製品の汚染の影響が評価され、調査の結果が記録されているか? (4.9.3)
- h. 水が工程で精製される場合、精製システムは定期的に衛生調査され適切に維持されているか? (4.9.3)
- i. 最終の添加剤がパiroジェンフリーまたは滅菌されていることが要求される場合、配水システムのエンドトキシンを管理する能力がバリデートされているか? 水はエンドトキシンテストがツーチンで行われているか? (4.9.3)

E. 施設

- 1. 製品の完全さを保証し混合もしくは交叉の汚染を防ぐための十分な空間および環境の管理があるか? 特に乾燥、粉碎、混合、包装の作業においてあるか? (4.9.1, 4.9.1.1)
- 2. 施設は適切な清潔、衛生、整頓で維持されているか? (4.9.1.3)
- 3. 施設は十分修繕された状態で維持されているか? (4.9.1.4)
- 4. 外に出ている物質は頭上の汚染から保護されているか? (4.9.1.1, 4.9.1.3)
- 5. 製品が露出されている場合には、頭上の備品やパイプに埃のようなものがないか? (4.9.1.3)

(6頁)

6. 環境管理

- a. 汚染の潜在性を示す製造区域は、適切に管理され排気のような適当なシステムを備えているか? (4.9.1.2)
- b. 空気が製品の曝露されている区域に再循環している場合には、交叉汚染を除くためにフィルターを通し管理されているか? このようなフィルターは定期的にチェックされ、このことが記録されているか? (4.9.1.2)
- c. (再循環したものではない) 新鮮な性質のものが工程で使われる場合、その源（由来）は何か? どのようにしてその品質が管理されているか? (4.9.1.2)
- d. 十分な換気と照明があるか? (4.9.1.4)
- e. 製造区域の照明は弱まることのないよう保護されているか? (4.9.1.4)
- f. 添加剤を劣化と汚染から保護するために起こっている工程に対して、製造環境は適切に管理されているか? 監視されているか? (4.9.2.3)
- g. 特別な環境

- 1) 特別な環境が要求されている場合には、継続的に監視されているか? (4.9.2.3)
- 2) 中断がある場合には、それが添加剤の品質を低下させていないかどうか決定するために評価されているか? 評価は記録されているか? (4.9.2.3)
7. 衛生と清掃の十分に詳細な SOP はあるか? 順守は監視され記録されているか? (4.9.1.3)
8. 排水は十分な量か? 逆流を防止するためのエアブレーキのような機作を備えているか? (4.9.1.4)
9. 適切な手洗い、乾燥、衛生施設が工場の適所にあるか? 十分保全されているか? (4.9.1.4)
10. 保全が維持されている清潔な、利用されやすい化粧施設があるか? (4.9.1.4)
11. 仕事に戻る前に手を洗うことを従業員に要求している表示が張られているか? (4.9.1.4)
12. 必要な試験を行う十分な実験施設はあるか? (4.1.2)
13. 害虫管理
 - a. 原料および製品が昆虫、げっ歯類、鳥、その他害をもたらす生き物から汚染されないようにする十分なプログラムがあるか? SOP があるか? (4.9.1.3)
 - b. 害虫管理記録は保管されているか? (4.9.1.3)
 - c. げっ歯類および害虫類がどのように選択され工場内での使用が承認されているか? (4.9.1.3)
 - d. 害虫管理が外部の業者によって行われる場合、その業者の履行と順守は監視されているか? (4.9.1.3)
 - e. 窓、ドア、他の外への出口は十分仕切られているか? (4.9.1.3)
 - f. 原料や中間体がサイロ、タンク、他の大きな容器に保存される場合、水、鳥、昆虫の侵入を防ぐために入り口は十分保護されているか? (4.9.1.3)
- F. 倉庫 (受け入れと配送)
 1. 倉庫は清潔でよく整頓されていて、物質はとりだせるように置かれてあるか? (4.15.2)

(7 頁)

2. 倉庫の貯蔵物質の劣化を防ぐために温度と湿度は適切に管理されているか? (4.15.2)
3. 特別な貯蔵条件を必要とする物質は、それに従って貯蔵されているか? (4.15.2)
4. 原料または中間体がサイロ、タンク、その他大きな容器に貯蔵される場合、このような物質の出し入れは適当な精度で監視されているか? (4.15.2)
5. 承認された原料の保管の循環は FIFO に基づいているか、また FIFO を用いていなければその根拠があるか? (4.15.2)
6. 検疫手順は指定された区域と表示、またはバリデートされ記録されているコンピュータシステムで確立されているか? (4.12)