

医薬品添加剤バルク
IPEC GMP ガイド

版權： IPEC(国際医薬品添加剤協会)2001

序文

添加剤の製造

医薬品添加剤バルク（BPE; Bulk Pharmaceutical Excipients）の製造工程は原薬バルク（API; Active Pharmaceutical Ingredients）の製造工程と類似している。BPE も API も化学合成、遺伝子組替技術、醗酵、酵素反応、天然物からの抽出、或いはこれらの組み合わせにより製造されている。出発原料には不純物、汚染物質、および/或いは好ましくない結晶形や分子が含まれている可能性がある。しかし、BPE の出発原料製造は GMP に準拠する必要はないことが多い。出発原料（或いはその誘導体）は大幅な化学的変化や物理的改質（physical modification）を受ける事が多く、出発原料に含まれていた大部分の不純物はその過程でぞかれてしまう。製造の究極の目的は物理的・化学的改質および/或いは精製であり、化学的、物理的、或いは生物学的諸工程により達成される。これらの工程の効果は添加剤の化学的、生物学的或いは物理的試験により確認することが出来る。添加剤は合成或いは単離された後、製造過程の一環としてさらに多くの精製工程を経るのが通常である。しかしながら、出発原料がそれ以上の精製を受けることなく使用される場合（例えば、添加剤プレミックス或いは配合添加剤のような場合）には、その出発原料は本ガイドの該当所要事項を満足させなければならない。

多くの添加剤は例えば食品、化粧品或いは工業用など医薬品以外にも使用される。従って、BPE の製造に用いられる環境条件、機器類および操作技術などは、医薬品よりは化学工業で汎用されているものである場合が多い。多くの化学工程は副反応として有毒な不純物を生成する可能性を持っている。従って工程の細心な管理が不可欠である。また、製造環境は有害物質を含むことが多い。しかしながら、添加剤の製造はクロズドシステムで行われることが多く、反応槽などが屋外に設置されていても汚染から保護される場合が多い。クロズドシステムでなく、添加剤や工程途上の物質が暴露される場合には汚染の可能性を避けるため製造環境の管理が必要である。

添加剤は大規模に製造されるのが通常で、工程管理の自動化や連続加工工程の使用が一般的である。製造する添加剤の種類、生産規および操作のタイプ（例えば、回分工程か連続工程か）により製造機器の規模や操作の方式は大きく変動する。適切なインスペクションが行われ較正と保全手順が守られている場合、自動化機器の使用が適当である。

添加剤と最終投与剤型

最終投与剤型の製造者は化学的物理的特性の均一な BPE の供給ということに関して添加剤製造業者に全面依存している。このことは、研究的規模、臨床サンプル用バッチ（いわゆるバイオバッチ）および商業スケールでのロット間の生物学的同等性が要求される医薬品承認プロセスとの関連において特に重要である。最終剤型の性能を適切に保証するためには商業生産ロットで使用する添加剤とバイオバッチでの添加剤に有意な相違があってはな

らない。クリニカルバッチで用いた添加剤と商業生産バッチで用いた添加剤に大きな差があった場合、最終剤型製造業者はその医薬品の生物学的同等性を確立のため追加試験の実施を必要とされよう。

添加剤は購入したまま使用されるのが一般的である。従って、添加剤中の不純物はそのまま医薬製品に持ち込まれる可能性が高い。もちろん最終製剤製造業者は規格を通じて添加剤の品質に限られたコントロールを及ぼすことは可能であるが、添加剤メーカーは自分の製造する添加剤の物理的性能、品質および不純物についてより大きな管理責任 (control) 有している。

添加剤は例えば粒子サイズのような物理的性状が重視されるさまざまなタイプの医薬品に使用されることが多い。最終製剤製造業者は必要とする具体的な物性をはっきりさせるという第一義的な責任を持つが、添加剤製造業者もまた製造工程を適切に管理して規格を常に満たした製品を供給するという責務を持つ。添加剤製造設備のインスペクションに際してはその最終用途を常に明確にし考慮しなければならない。このことは医薬品の直接成分 (direct component) である場合、無菌医薬品の調整に使用される場合、或いはパイロジェンフリーと表示する場合特に重要である。規格、表示、契約、DMF (ドラッグマスターファイル)、或いは欧州局方で適性保証などでパイロジェンフリーと叙述する場合、添加剤製造業者はその添加剤がパイロジェンフリーであることを保証する責任がある。

添加剤品質システムの適用

ISO9000 は国際的に適用される品質システム標準であり製造業者と顧客双方の利益のため製造のあらゆる側面に適用可能である。1987年に初めて導入されて以来、ISO9000 シリーズは速やかに全世界的に受け入れられてきた。しかしながら、今日現在、日米欧において第3者認証に対する規制上の要請はない。従って、製造業者は認証の有無にかかわらず ISO 基準の適用が可能である。しかしながら ISO の認証は顧客に対してこの品質システムへの適応が客観的に確認されているという保証を与えるという利点がある。IPEC は医薬品添加剤に関する GMP 上の所要事項を ISO9000 品質システムに融合することは品質システムだけでなく会社の運営手順の向上をもたらすと信じている。世界中の医薬製剤業者は ISO9000 への適合を彼らに対する供給業者としての事実上の必要資格としてますます重視するようになってきている。しかしながら認証の取得の是非は経営判断であり、本ガイドの(立場として) 推奨するものではない。

目 次

序 文 謝 辞

1. はじめに

- 1.1 目的と範囲
- 1.2 採用した原則
 - 1.2.1 ガイドとその活用
 - 1.2.2 テキスト
 - 1.2.3 品質システム基準
- 1.3 構成

2. 定義（付録1参照）

3. 一般的ガイダンス

- 3.1 添加剤の定義
- 3.2 添加剤 GMP の適用

4. 品質管理システム - 添加剤品質システム

- 4.1 一般所要事項
- 4.2 文書所要事項
 - 4.2.1 一般事項
 - 4.2.2 品質マニュアル
 - 4.2.3 文書管理
 - 4.2.4 品質記録の管理

5. 経営者の責任

- 5.1 経営者の誓約
- 5.2 顧客重視
- 5.3 品質方針
- 5.4 計画
 - 5.4.1 品質目標（目的）
 - 5.4.2 品質管理システム計画
- 5.5 責任、権限および意思疎通
 - 5.5.1 責任と権限
 - 5.5.2 経営者代表
 - 5.5.3 内部意思疎通
- 5.6 経営陣による点検
 - 5.6.1 全般
 - 5.6.2 点検に対する情報提供

5.6.3 点検の成果

6. 資源管理

- 6.1 資源手配
- 6.2 人的資源
 - 6.2.1 一般
 - 6.2.2 能力認識
 - 6.2.3 個人衛生
 - 6.2.4 コンサルタント
- 6.3 インフラストラクチャー
 - 6.3.1 建屋と設備
 - 6.3.2 機器類
- 6.4 作業環境
 - 6.4.1 洗淨と衛生状態
 - 6.4.2 防虫
 - 6.4.3 照明
 - 6.4.4 配管
 - 6.4.5 手洗い設備・便所

7. 製品実現化

- 7.1 製品実現化計画
- 7.2 顧客関連工程
 - 7.2.1 製品関連所要事項の決定
 - 7.2.2 製品関連所要事項の点検
 - 7.2.3 顧客との意思疎通
- 7.3 設計および/或いは開発
- 7.4 購買
 - 7.4.1 購買プロセス
 - 7.4.2 購買情報
 - 7.4.3 購入物の確認
- 7.5 生産および役務の供給
 - 7.5.1 生産および役務の供給の管理
 - 7.5.1.1 機器類の製造
 - 7.5.1.2 機器類の洗淨
 - 7.5.1.3 機器類の保全
 - 7.5.1.4 汚染防止
 - 7.5.1.5 大気管理
 - 7.5.1.6 管理環境
 - 7.5.1.7 水システム/水質
 - 7.5.1.8 無菌滅菌製造システム

- 7.5.1.9 溶媒回収, 母液および再晶出
 - 7.5.1.10 工程内混合
 - 7.5.1.11 包装と表示
 - 7.5.1.12 インスペクションと試験
 - 7.5.1.13 工程内試験
 - 7.5.1.14 最終添加剤試験
 - 7.5.1.15 保存標品
 - 7.5.1.16 試験室管理
 - 7.5.1.17 不適合結果
 - 7.5.1.18 不純物
 - 7.5.1.19 安定性
 - 7.5.1.20 期限切れ/再評価日付
 - 7.5.1.21 変更管理
 - 7.5.2 生産および役務供給プロセスのバリデーション
 - 7.5.3 同定と追跡可能性
 - 7.5.3.1 追跡可能性
 - 7.5.3.2 インスペクションと試験状態
 - 7.5.3.3 表示
 - 7.5.4 顧客所有物
 - 7.5.5 製品の保管
 - 7.5.5.1 取り扱い, 保管および維持
 - 7.5.5.2 包装システム
 - 7.5.5.3 配送と流通
 - 7.5.5.4 返品添加剤
 - 7.6 測定, 監視装置の管理
8. 測定, 分析および改良
- 8.1 計画
 - 8.2 測定と監視
 - 8.2.1 顧客の満足度
 - 8.2.2 内部監査
 - 8.2.3 工程の測定と監視
 - 8.2.4 製品の測定と監視
 - 8.3 不適合製品の管理
 - 8.3.1
 - 8.4 データ分析
 - 8.5 改良
 - 8.5.1 持続的改良
 - 8.5.2 是正措置
 - 8.5.3 予防措置

9. 一般監査上の配慮

9.1 評価

9.2 インспекション

9.2.1 重要加工ステップ

9.2.2 文書化と記録保持

9.2.3 GMP 文書化の最低限

9.2.4 製品ロット／バッチ一貫性

9.2.5 ロット／バッチの一貫性の監査

附

附 - 1 : 定義と語彙

附 - 2 : 参考文献

謝辞

このガイドは国際医薬品添加剤協議会 (IPEC) が作成した。IPEC は医薬品添加剤の開発、製造、販売、使用に携わっている化学、製薬、食品の世界的優良企業をメンバーとする国際的産業協会である。IPEC は 1991 年、添加剤の国際基準の調和、有用な新添加剤の市場導入、医薬品添加剤の GMP の作成といった業界の現在の関心事を検討するために結成された。IPEC は米国、ヨーロッパ、日本、3 地域の医薬品添加剤業界団体の上部組織である。IPEC - アメリカス、IPEC - ヨーロッパおよび JPEC として知られているこれらの 3 つの組織の目的は、最終投与剤形の安全性と有用性を世界的に促進助成することである。

この IPEC GMP ガイドの改訂版は、IPEC-アメリカスと IPEC-ヨーロッパの大きな協力の産物である。本ガイドは国際調和ガイドであり、添加剤製造業者およびその顧客は本ガイドに従って製造された医薬品添加剤は国際的に受容されている GMP に適合するものと安心してよい。IPEC はこのガイドの改稿のために下記の人々が注入した何時間にもわたる激務と彼らの雇用主による惜しみない支援に深謝する。

IPEC - アメリカス

David Busby, The Dow Chemical Company
Sibu Chakrabarti, National Starch and Chemical Company
Sidney A. Goode, Pharm D., The Dow Chemical Company – CO-CHAIR
Rodney J.H. Gray, Ph.D., Hercules Incorporated
Water F. Joppy, Pharmaceutical Sourcing Group Americas – CO-CHAIR
R. Christian Moreton, Ph.D., Genpharm, Inc.
David R. Schoneker, Colorcon, Inc.
Craig E. Scott, Penwest Pharmaceuticals
Irwin Silverstein, Ph.D., International Specialty Products

IPEC - ヨーロッパ

Simone Cassie, B.Eng (Hons), Croda Chemicals (Leek) Ltd.
Ove Hogstrom, Amersham Pharmacia Biotech
Wim MacLean, M.S., MBA, Borculo Domo Ingredients
Kevin McGlue Chhem MRSC, Colorcon
Dr. Frank Milek, Hedinger GmbH & Co.
Patricia Rafidison, RPh., Ph.D., Dow Corning France – Chairman
Isabelle Robert, Roquette Freres
Peter Schindler, Ph.D., Merck KgA
Patrizia Tolomelli, Cerestar Italia
Leen Voogt, Akzo Nobel
Doris Wangel, Flamel technologies

IPEC は既存の FDA の各種医薬品 GMP ガイダンス書類の著者，米国製薬協（PhRMA）および ICH に対し原薬のガイドライン開発に払われた多大の努力，ならびに国際標準機構が ISO9000 シリーズの品質管理システムの開発に払われた多大の努力に感謝する．本ガイドはこれらすべての文書を参考にして作成した．また，IPEC は医薬品質グループの品質保証機構（Institute of Quality Assurance – Pharmaceutical Quality Group）が貴重な情報を提供されたことに対し深謝する．

1. はじめに

1.1 目的と範囲

このガイドは、添加剤製造に適切な GMP (GMP 或いは cGMP) 原則を適用する場所と程度に関して一般的なガイダンスを与えることを意図している。本ガイドは、ヒト用の医薬品、動物用の医薬品ならびに生物学的製剤に使用する添加剤の製造に適用される。これは品質システムおよび製造から顧客への送達に至るサプライチェーンのすべてを通して必要とされる GMP をカバーしている。本ガイドは、添加剤の製造に用いられている方法、設備および製造管理が、その添加剤が標榜通りの品質、純度、安全性を有し意図する用途に適したものであることを適切に保証するものであるか否かの判定の助けとなる国際的ガイダンスとして利用されることを目的としている。

1.2 採用された原則

1.2.1 このガイドとその利用

本ガイドは、医薬品添加剤はしばしば医薬品以外に使用されることに留意しつつ国際的に利用されることを前提に作成された。本ガイドの活用法を考えると各製造業者は自社の製品や工程へどのように適用できるか検討しなければならない。添加剤は多種多様であり、本ガイドの原則の中には一部の製品や工程には適用できないものもあろう。"Should" (～すべきである, ～すること) とか "it is recommended" (推奨する, 勧める) は必ずしも "must" (必ず～しなければならない) を意味するものではなく、本ガイドは良識的判断をもって適用しなければならない

1.2.2 テキスト

テキストは、添加剤の製造に必要な規制の精神を備えているべきであり、単なる文字であってはならない国際的ガイダンスの文書として、すべての国の法的規制に明記することはできず、すべての添加剤の特性を詳細にカバーすることはできない。

1.3.3 品質システム基準

このガイドのための枠組みとして選ばれた品質システム基準は、製造に適している ISO 9002 である。これに添加剤として特異的な規制が加えられた。

1.3.4 ガイドの使用

このガイドをどのように使用するかを考えるとき、各メーカーは、これをそれらの製品と工程にどのように適用するかを考えなければならない。添加剤が異なると、ガイドラインのある原則はある製品と工程に対して適用できなくなる。"Should" (するべき, ～すること) とか "it is recommended" (望ましい, 勧める) という表現は必ずしも "must" (しなければいけない) を意味しておらず、ガイドラインの適用は常識に従って行われなければならない。

1.4 構成

このガイドは、米国行政の現行 GMP の原則と国際標準化機構 (ISO) が決めた国際的品質

管理システムを結び付けたものである。製薬産業の増大するグローバル化と医薬品登録規制の調和の観点から、両者の仕組みを尊重することが必要になってきた。それゆえ、このガイドには両方の製造に関するコンセプトの適切な部分を使用されている。

改訂された ISO 9002(1994年7月)の付番システムは、この文書に採用されている。というのは、多くの供給者はすでに第三の企業も含めて彼らの品質システムの基礎としてこの基準を使用しているからである。添加剤の製造に特に関連のある項目は ISO の項目に含まれている。

3.の一般的ガイダンスのセクションでは、添加剤製造に適用される適切な GMP 基準の概略、添加剤と最終剤形との関係、そして添加剤の GMP と品質システムの適用のポイントの概略が述べられている。

4.の添加剤品質システムでは、適切な GMP の原則と一致する必要がある条件と、添加剤品質システムの実施が述べられている。このセクションでは、添加剤の汚染の限度の測定にも言及している。この GMP に設定されている製造施設に関する事項は 4.9 の品質管理のセクションに含まれている。本ガイドでは、特別な添加剤についての詳細な記載は行っていない。これらは、それらの工程に適したものとして、個々の製造業者が作成すべきである。

5.の一般的監査考慮では、添加剤製造設備の監査を指導する主要基準が明らかにされている。

2.定義

このガイドを通して使用される以下の用語は下記の意味を有する。

Active Ingredient : 有効成分生理活性が見えるか、診断、治療、緩和、処理、疾病の予防に他の効果があるか、人又は他の動物の構造又は全ての機能に影響があることを意図して作られた物質。

Adulterated Substance : 不適格物質。異物で汚染されているか又は GMP に従って製造されていない原料。これは単に物理的、化学的規格に適合しない原料には関係がない。

Aseptic : 無菌の病原性の細菌のいない環境。

BPC : 活性原薬バルク (Active Ingredient 参照)

BPE : 添加剤バルク (Excipient 参照)

Batch (LOT) : バッチ(ロット)。均一性が期待され得るように加工された原料、中間体、包装材料、最終製品の限定された量。連続工程では、一つのバッチが時間もしくは量に基づいた生産の限定された部分に対応する。(例、容器の容量、一日の生産など)

Batch Number (Lot Number) : バッチ番号(ロット番号)。バッチの製造、加工、包装、コード付け、流通の完全な経歴が確認できる数および/又は文字の区別できる組み合わせ。

Batch Numbering System : バッチ番号付番システム。バッチ番号決定の詳細を記載した標準作業手順書(SOP)

Batch Record : バッチ記録。原料の段階からロット/バッチの完成までのバッチの経歴を記載した文書

Blending (Mixing) : 混合。異なったグレードのものを合わせて均一なロットに混ぜ合わせ

ること。

Certificate of Analysis : 分析証明書. 出荷される原料から採られた代表的な試料の試験結果に特定的に関係する文書

Clean Area : 清浄区域. 区域内での汚染の侵入,発生,保留を減少させるように建設され,使用され,異物汚染および微生物汚染に対して一定の環境管理がなされている区域

Commingling : 混合. 連続工程のために一つの添加剤のグレードの微量の原料の持越が他のグレードのものに混ざり合うこと.

Contaminant : 汚染菌. 添加剤中に意図的に存在する不純物ではなく,製造工程での洗浄の不足,工程,適当な環境および作業員管理の欠如のような事項によって侵入する不純物

Continuous Process : 連続工程. 原料の連続供給によって連続的に添加剤を製造する工程

Critical Process : 重要工程. 品質の変化の原因となる可能性のある製造工程段階

Cross-Contamination : 交叉汚染. 他の原料,中間体,又は製造中の生成物による,原料,中間体,最終添加剤の汚染

DMF : ディー・エム・エフ. **Drug Master File**(ドラッグマスターファイル)の略称. 新薬申請時に参考になるものとしてFDAに提出された特定の施設,工程,製品に関する詳細な情報で,新薬申請,新薬追加申請,簡略化新薬申請,治験用新薬申請の添付資料 **Excipient** : 添加剤. 添加剤は,適切に安全性が評価されている活性薬品又は製品以外のすべての物質である. また添加剤は,製造中に安定性,生物学的利用能を保護,支援,増強して薬物送達システムの工程を助けるし,患者の満足度,製品確認の援護,また貯蔵又は使用中に薬物送達システムの全般的な安全性と有効性の他のすべての特質を増強する.

Expiration Date : 有効期限. 製品がそれを超えてはもはや適切な規格に適合しなくなるであろう期間

Finished Dosage Form(**Drug Product**) : 最終剤形. 消費者の使用のために製造された添加剤と有効成分を含む最終的な医薬品

Finished Product : 最終製品. 包装と表示を含むすべての製造段階を経たすべての医薬品

Finished Process Materials : 最終工程原料. すべての製造段階を経て品質管理も完了したすべての原料

GMPs : ジー・エム・ピー. **Good Manufacturing Practices**(医薬品の製造および品質管理に関する基準)の略称

Homogeneous Material : 均一原料. バッチ全体が均一な濃度,構成をしている原料

Impurity : 不純物. 製品中に含まれる望ましい物質以外のもの

Inactive Bulk Pharmaceutical Chemical : 不活性原薬バルク. **Excipient** 参照

In-Process Control : 中間工程管理. 製品がその規格に適合していることを保証するために,製造中に行われる監視のためのチェック

In-Process Material : 中間製品. バルク製品となる前の製造に使用される原料

Intermediate Product : 中間製品. バルク製品となる前の製造段階に使用される原料

Lot : ロット. (Batch 参照)

Manufacturer : 製造業者. 製品の最終製造段階および出荷をする企業

Manufacturing Process : 製造工程. 出発原料から最終製品を製造するまでに必要なすべての段階の操作

Master Formnla (Master Fomula Record) : 製造基本標準(記録). 出発原料からロット/バッチの完成までの添加剤の製造について記載した文書

Material Review Board : 再調査委員会. 不合格になった品物の処置を決めるために選ばれた委員会又はグループ

Model Product : モデル製品. 類似の一群の製品に似せた製品

Mother Liquor : 母液. 蒸発, 凍結および/又は結晶化によって製品を取り出した濃縮液

Nonconforming Material : 不具合品. 製造業者の規格又は適用可能な GMP に適合しないすべての原料

Packaging : 包装. 容器に製品を充填し, 表示をする行為. 製品の包装に使用される容器, 栓, 表示

Processing Instructions : 工程指図. 製造基本標準中で明らかにされている製造手順

Production : 生産. 出発原料の受入から最終製品の完成まで, 添加剤の製造に含まれるすべての操作

Purification : 精製. 物質から不純物を除去する工程

Quality : 品質. その製造が保有すべき安全性と純度の規格に適合する固有の性質と効力を有する原料の特性

Quality Contorol : 品質管理. 決められた品質水準に適合していることを証明するために出発原料, 製造工程および最終製品を監視するシステム又は組織

Quality Control Instruments : 品質管理機器. 最終の品質管理承認のために, 製造工程, 工程内管理および添加剤最終製品の監視に使用される測定機器

Quarantine : 隔離. 出荷可否の決定を待つ間, 物理的又は他の有効な方法により隔離されているすべての原料の状態

Raw Material : 原料. 製品の生産に使用される包装材料以外のすべての物質

Reevaluation Date : 再評価期限. 医薬品添加剤バルクがそれを超えた場合, 適当な再試験なしに使用できない日にち

Representative Sample : 代表試料. 正規又は無作為の選択を含む適当なサンプリング計画に従って得られた試料

Reprocessing : 再加工. 品質が承認されるような生産品のバッチの全部又は一部の再生

Reserve Sample : 保存品. 品質管理試験を2回実施するのに必要な品質と量の最終添加剤バッチの代表試料

Returned Prodncts : 返品. 製造メーカーに戻された最終製品

Significant Processing Step : 重要加工段階. 設定された物理的, 化学的基準に適合する添加剤の製造に必要な加工段階

Shelf Lief : 有効期間. 添加剤が安定性を示す期間の長さ

Specifications : 規格. 製品又は原料が従わなければならない品質パラメータであり, 品質評価のための基礎として役に立つ品質パラメータ

Stability : 安定性. 添加剤の規格への適合が継続していること.

Standard Operating Procedures (SOPs) : 標準作業手順書. 操作実施の指示を与える文書化され認可された手順

Validation : バリデーション. すべての手順, 工程, 装置, 原料, 効力が期待どおり一貫して発揮されるように規定された文書

Vendor : 売り主. 原料を供給し, サービスを行うように契約した組織

3. 一般的ガイダンス

医薬品に対する国際的な規制は, 医薬品の構成成分は GMP に従って製造され, 加工処理され, 包装され, 保存されるべきであるということが必要としている. 他の医薬品の製剤や成分と違って, 医薬品添加剤バルク (BPEs) の製造については, 特別に作成されたガイダンスはない.

3.1 添加剤の定義

BPEs は, 有効成分, 製剤とは別の物質であり, 安全性を正当に評価され, 薬物送達システムに組み込まれている.

- ◆ 製造中の薬物送達システムの処理における手助け.
- ◆ 安定性, 生物学的利用能, 患者受容性の保護, 支援, 強化.
- ◆ 製品確認の補助.
- ◆ 貯蔵もしくは使用中の, 全体的な医薬品の安全性, 有効性又は送達以外の特質の強化.

3.2 添加剤製造の独自性

BPEs の製造と BPCs の製造に使われる工程は類似している. 双方とも化学合成, 組み換え DNA 技術, 発酵, 酵素反応, 天然物からの回収又はこれらの工程のあらゆる組み合わせによって製造される.

不純物, 混在物, 保菌物, 媒体, 不活性物質, 希釈液, および/又は望まれない結晶体か, 分子結晶形が, 原料物質の中に存在するかもしれない. しかし, BPEs の出発物質は GMPs に従って製造するよう求められてはいない. というのは, BPEs の出発物質(又は, それらの誘導体)は, しばしば, 除去すべき不純物生成の原因となる大きな化学変化, 物理的修飾又は混合を受けるからである. 最終的な製造の目的は, 精製および/又は物理的/化学的変更であり様々な化学的, 物理的, 生物学的加工処理の段階によって達成される. これらの段階の効果は, 添加剤の化学的, 生物学的, 物理的試験によって確認される. 一旦合成され分離された添加剤は通常さらに十分に精製される.

多くの添加剤は, 医薬品での用途よりも, 食品, 化粧品や工業製品での用途の方が多い. そこで, 添加剤製造に使われる環境条件, 装置, 操作技術には, 医薬品工業よりも化学工業のものが多い. 多くの化学工程は副反応によって毒性のある不純物を生成する可能性がある. それゆえ注意深い工程管理が必須である. またその製造環境は有害な物質を含むであろう. しかし, 添加剤製造に使用される化学工程は, たとえ反応器が建物の中では囲われていない時でも, 他の環境は管理されていなければならない, 汚染を防止する閉鎖システムで行われる.

一般に添加剤は、自動化された工程管理のもとで大きなスケールで製造される。また連続流れ工程での製造が望ましい。製造設備と操作は、製造する添加剤のタイプ、製造規模、操作のタイプ(例、ロット/バッチか連続)によって異なるであろう。自動化された装置の使用は、適当な査察が行われ、さらに検定と保全が行われれば適当である。

3.3 添加剤と最終剤形

最終製品を開発する技術者は、化学的、物理的特性の均一な原料を入手するために、添加剤メーカーに大きく依存している。これは臨床試験に使用したバッチと市販用にスケールアップしたロット/バッチが生物学的に同等であることが必要であることから、承認申請の際に特に重要である。市販製剤ロット/バッチの製造に用いられる添加剤は、製品の効力を適切に保証するために、臨床に用いられた製剤と大きく異なるべきではない。もし、大きな違いが生じたなら、製造業者は最終製品の生物学的同等性を確立するために追加試験が要求される。市販製品について、承認後も引き続いて生物学的同等性を保証することも、同様に重要である。

一般に、添加剤は、購入され、精製せずに使用される。その結果、添加剤中の不純物は最終製品の中に持ち込まれる。一方製剤メーカーは、試験規格によって、添加剤の品質について過剰に規制を求めるので、添加剤メーカーは添加剤の物理的性質や品質および添加剤中の不純物の存在を過剰に管理したりすることになる。

添加剤は、異なるタイプの剤形に用いられるので、粒子径のような物理的特性は重要である。必要とされる特別な物理的特性を確認するのは、原則として最終剤形の製造業者の責任であるのに対して、添加剤がその規格に違わず一致する事を保証するために工程を適当に管理するのは、添加剤の製造業者の責任である。添加剤メーカーの査察においては、添加剤の最終使用状況を確認し考慮すること。

特に重要なのは添加剤が製剤の直接的な成分か、それとも間接的なものか、添加剤が滅菌製剤に使用されるかどうか、添加剤が発熱物質なしのものとして表示されるかどうか、ということである。添加剤メーカーは、もしメーカーが規格、表示、契約書、ドラッグマスターファイル(DMF)でそういった表示をするならば、添加剤が発熱物質なしのものであることを保証する責任がある。

3.4 添加剤 GMP の適用

ある化学物質が医薬品製剤の成分として使用することが決められた時、GMP の適用は適切なものとなる。添加剤メーカーは、このガイドに沿って、GMP の概念に従って実施すること。添加剤 GMP の目的は、適切な品質特性を有する添加剤の製造を保証することである。

GMP の必要条件は製造工程が進むに従って増加する。ある秩序だった加工段階では、通常は最終工程の前がよいが、適切な GMP は、工程の残りの部分全体に適用され維持されるべきである。GMP を実行する工程のステップを決めるために、工程に対するよい判断と知識が要求される。詳しい工程の流れでは、単位操作、使用装置、種々の物質が加えられる段階、工程中の重要なステップ、律速になるパラメーター(時間、温度、圧力など)および測定点を確認すること。

3.5 添加剤品質システムの適用

ISO 9000 シリーズはすべての製造行為に対して適用できる品質システムの基準である。これは、メーカーと顧客双方の利益のために製造のすべての面に適用できる。ISO 9000 シリーズは 1987 年に導入され、世界的に利用されるようになるまでに数年かかっている。欧州、日本、米国には現在第三者の証明書のための規制はない。メーカーは証明書を付けても付けなくても基準に対して適用できる。しかし、証明書は顧客に対して品質システムが独立して確認されていることを保証するという利益を与えている。ISO 9000 品質システムへの GMP 要求事項の統合は、品質システムだけでなく企業の操作手順の価値も高める。添加剤供給者の適格性評価の本質的なものとして ISO 9002 に従うことが最終製品を開発する技術者の中で世界的に増加している。証明書を手にいれることは商売上の決定であって、このガイドの勧告ではない。

4. 添加剤品質システム

4.1 経営責任

4.1.1 品質方針

経営者は操作単位で実行すべき、この品質方針を明確に公約すること。経営者は会社の品質方針の発展に寄与し、こういった方針や品質システムの展開、保持、少なくとも年 1 回の見直しに必要な資金を与えること。経営者はこの方針をはっきりと打ち出し、品質システムの統一と遂行責任を負うため、適当な職員を任命すること。

4.1.2 組織

すべての成分、工程内物質、包装材料、最終添加剤を承認するか、もしくは拒絶する責任と権限を持つ製造と関係のない品質管理部門が存在すべきである。この部門は間違いが起こっていないか、もし起こっていたなら完全に調査されたかを確認するために、製造記録を見直す権限を持つべきである。品質管理部門は製造され、加工され、包装された添加剤又は他社の契約書に基づいて製造された添加剤を承認もしくは拒絶する責任を持つべきである。品質管理部門は、もし定期的な査察や文書化された教育のような管理が適切に行われていれば、この責任をとることができる。

検査や原料、包装材料、中間体、最終添加剤の承認、拒絶のために、適切な試験施設を品質管理部門は利用すべきである。

それは、製造と関係のない部門、通常品質保証部門の責任である。即ちこの部門は製造と関係なく、手順の発行に関係する。また、工程、規格、手順および試験方法の変更、不適合品および苦情の調査の権限を有する。

機能別組織図は、企業の管理の関係と同様に、部門間の関係を示している。最低限、すべての品質保証、品質管理、製造保全および装置技術の機能の業務が明記されていること。

4.1.3 従業員の責任

添加剤の製造、加工処理、包装、保存に従事する従業員は、彼らの職務にふさわしい清

潔な衣服を身につけること。添加剤を汚染から守るため、必要に応じて、頭、顔、手、腕を覆うような防護服を身につけること。立ち入り制限区域として定められた建物や施設の区域には監督者によって権限を与えられた従業員以外は入れないようにすること。

従業員は衛生的健康的な習慣を身につけること。添加剤の安全性や品質に悪影響を与えるかもしれないので、明らかに病気であったり、傷がある人(医療検査官か監督官に指摘された場合も含まれる)は、どんな時でも、症状が回復するか、十分に資格のある医学担当の職員に、添加剤の安全性や品質に悪影響を与えないと判断されるまで、成分、添加剤の容器、栓、中間体、最終添加剤に直接触れることを避けること。添加剤に悪影響を与えるかもしれない健康状態は、すべて監督者に報告するように全従業員を指導すること。

4.1.4 従業員にもとめられるもの

ガイドラインに沿ったやり方で、添加剤を製造、加工、包装、保存し、監督する、訓練を受けた十分な数の職員がいるべきである。

経営者は、製品を取り扱うすべての従業員のために、彼らが添加剤の汚染を防ぐのに必要な予防策を理解するように、適切で継続的 GMP と衛生教育をすべきである。

4・1.5 コンサルタント

添加剤の製造、加工、包装、保存について助言するコンサルタントは、彼らが担当の分野について助言するためには、十分に教育されているか、訓練されているか、経験があるか、もしくはこれら兼ね備えているべきである。記録には氏名、住所、資格認定、実施したサービスの種類を記載すること。

4.2 品質システム

この品質マニュアルは、この品質システムにもとづいて文書化されている。品質に対する供給者の品質方針と責任を記載することが意図されている。

この GMP ガイドは、添加剤の製造における品質システムを基礎とすること。

添加剤の製造と管理の手順は文書化すること。これらの手順への適合も文書化すること。手順のシステムは、手順の承認、改訂、配布に関して、適切に、秩序立てて管理すること。こういった管理によって、適切な手順が操作全般にわたって、取られているという事が保証される。

4.3 契約内容の確認

製造業者と使用者は、お互いに添加剤と成分の規格に合意すること。製造業者は相互に合意をみた添加剤の規格に一貫して適合できる施設と工程をもつこと。重要な工程の変更や、最終剤形において添加剤の物理的、化学的性質および/又は機能性に変化を与える変更に関して、適時コミュニケーションをとること。

4.4 設計管理

設計管理は、ISO 9001 で扱われている、この文書では適用しない。

4.5 文書管理，データ管理

添加剤のメーカーは、品質システムの要求事項に係るすべての文書およびデータを管理するシステムを持つこと。文書とそれに続く文書の変更は、文書中のある個所を修正し発行する前に、資格を与えられた職員が再調査し、承認すること。記録は、管理された文書が設置されている場所で続けること。

管理は、以前に確認された区域に対して適当な文書の発行と除去を保証すること。

これらの文書は、最新のものを確認し易くするために、各頁に1人の確認者、発行日、改訂次数を記入すること。発行部署は確認されなければならない。もし実際であれば、すべての変更とその理由を記載すること。

4.6 購入

購入に際しては、添加剤製造の原料と構成成分およびサービスの供給者が合意された規格に一貫して適合させる能力を有することを確認すること。必要と思われるなら、売り主のプラントの定期的な査察を含める。購入の合意書には、若し適切であれば、注文された製品は以下のことを含むことを明確に記述するデータを記載すること。

◆名称・タイプ・級・形，グレード，原料コード番号又は規格の問題に適用できる正確な証明。

◆図面，工程の規制，査察指導およびその他の適切な技術的データは，製品の承認又は安全性評価，手順，工程の装置および作業員に対する要求事項を含む。

これらの要求事項は，下請け業者の選定や管理にも適用する。下請け業者には委託製造業者や契約試験業者を含む。

4.7 製造物購入者の管理

メーカーは、購入者が添加剤に混入することを目的として購入した製品の品質証明，貯蔵，保全の手順を設定し，維持すべきである。メーカーによる品質証明があっても，購入者が適切な製品を供給するという責任から逃げられるわけではない。破壊されたり，損傷を受けたり，その他使用するのに不適切な製品はすべて記録され，購入者に報告されるべきである。この場合，手順は，製品を適切に処分し，交換する立場にあるべきである。

4.8 製品の確認，トレーサビリティ

工程内の品物も含め出発原料から最終製品までのすべての事項が文書システムによって明確にされ追跡可能でなければならない。

4.8.1 表示

添加剤の包装に必要とされる表示は，これを輸送や安全性の尺度として適用している国と国際的規制にとっての問題である。包装時添加剤の品質と純度を保護し，すべての容器に正しい表示がなされていることを保証するように手順を利用すること。表示のよいシステムは，最小限，以下の事項を有すること。

◆製品名

◆製造業者および販売業者

- ◆ ロット/バッチの履歴が完全に確認できるようなロット/バッチ番号
- ◆ マスターラベルのファイル。特定の人が、入荷したラベル、又は求めに応じて適当なマスターラベルに対して印刷されたラベルを点検する。
- ◆ 貯蔵中に混同するのを避けるため、別々の容器、仕切内でのラベルの貯蔵。
- ◆ 要求書もしくはその他の文書によるラベルの正式発行。
- ◆ ラベル付けされる容器、保持用のコピー、もしあるなら推定される過剰分の数に足りる正確なラベルの数の発行。
- ◆ ロット/バッチ番号を持つ余分のラベルを破棄することを伴う、包装単位数と保持用に発行されるラベルの数の一致。
- ◆ 適切な分離や管理もなしに一度に 1 つのロット/バッチ以上ラベル付けをすることの回避。

例えば、もし添加剤が、包装のラインで表示され、印刷済の袋に入れられるか、タンク車で輸送されるならば、上記要求事項の目的を満たすために用いられたシステムが文書化されるべきである。

4.82 トレーサビリティ

このシステムでは、上流および下流での製品の追跡が可能でなければならない。加工される原料の製造に使用される出発原料の確認は、バッチ付けシステムおよび他の適当なシステムによって追跡可能でなければならない。

最終製品は、消費者のために追跡可能であり、製品回収が必要な場合に償いが必要でなければならない。

4.8.3 保存品

添加剤の保存試料は有効期間又は再評価終了後一年間又は出荷後一年間のどちらか長い方の期間保存されるべきである。試料の量は規格試験を実施するのに必要な量の 2 倍とすること。

4.9 工程管理

4.9.1 建設および施設

添加剤の製造、加工、包装、保存に使用されるすべての建物は、施設の清掃、保全、適切な操作ができるように、適当な大きさ、構造、配置を設定すること。

4.9.1.1 交叉汚染防止

交叉汚染は製造工程と施設の設計時に考慮すること。交叉汚染の程度の最少化は添加剤の安全性と使用目的に依存する。濃さ汚染を最小限にする予防策の程度は、製造施設の条件に対して適切であることが望ましい。もし同じ添加剤の二つの異なるグレードのものが、同じ建物又は同じ装置で製造されるなら、前に製造されたグレードの製品から、現在の製品の製造に微量の持越が起るかも知れない。もし混合の程度が添加剤の機能と安全性を変えなければ、受入可能と考えられる。

添加剤の製品が最初に回収される時、環境は清潔であり、他の添加剤又は工業化学物質が

らの塵のような浮遊汚染物に曝されてはならない。主要な考え方は、建物および施設は添加剤の実際又はすべての汚染に貢献すべきではないということである。

4.9.1.2 空気処理

添加剤プラントの空気処理システムは、交叉汚染を防止するように設計すること。同じ添加剤を製造している専用の区域については、排気の一部を循環することは許される。多用途区域では、このようなシステムの作業の適切さは、特にもし、幾つかの製品が同時に製造される時は、注意深く分析されなければならない。

数種の製品が密封容器および配管システム中に完全に閉じ込められている多用途の区域では、空気(新しい空気と循環空気の混合)のろ過の程度は、もし条件が他の既存の規制と一致していれば(例、環境、安全性)受け入れられる。メーカーは、彼らの空気処理システムの適切さをデータで示すことができなければならない。もし、工程で不活性ガスが必要な場合にも、これらの同じルールが適用されるべきである。

4.9.1.3 清掃および衛生環境

適当な清掃は添加剤製造施設の設計時に考慮すべき重要な点である。しかし多くの出発物質、特に植物性のものは、げっ歯類や他の動物の汚物やそれらの侵入などによる汚染を避けられないだろう。製造業者は、貯蔵区域でのこのような汚染の増加や、貯蔵区域での横行や、工場の他の区域への蔓延を防ぐ効果的な方法を持つべきである。

◆添加剤の製造、加工、包装、保存に使われる建物はすべて、適切に清潔で衛生的な状態を維持すること。

◆公衆衛生への責任を負い、清掃のスケジュール、方法、設備、そして建物や施設の清掃に使われる物について詳しく記載してある手順を文書化すること。このような文書は順守され、周期的に見直されるべきである。適合状況を文書化すること。

◆すべての建物はげっ歯類、鳥、昆虫、他の小動物の侵入を防ぐようにすること。くずや生物の排泄物はまとめて保存し、適宜適当な方法で処分すること。

4.9.1.4 その他の施設関連事項

添加剤の製造、加工、包装、保存に使用されるすべての建物は、修繕してよい状態を維持すること。

◆照明

すべての区域に適切な照明をつけること。

◆鉛管工事

添加剤と接触する水は、すべての添加剤を汚染させない鉛管システムの中で、持続する、強い圧力の下に供給されるべきである。

下水施設は、適切な規模であること。直接下水溝につながっている所では、逆サイフォン作用を防ぐためのエアブレイキか、他の機械的装置を取付けること。

◆洗淨、化粧施設

洗淨施設は、温水、冷水、洗剤、エアドライヤー、自動タオルを備え、化粧施設は、簡単に作業区域に入れること。