

#### ◆保全

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。

#### 4.9.2 機械設備

添加剤の製造、加工、包装、保存に使用される装置は、その使用目的に対して、十分な操作、洗浄、保全ができるように、適切な設計、規模、位置設定がなされること。

##### 4.9.2.1 屋外設置設備

発酵タンク、反応容器、その他の装置の中には、建物の中に設置されていないものもある。またかなりの量の加工工程が屋外で実施される。このような加工工程は密閉系中で実施されるのであれば入れられる。

##### 4.9.2.2 多目的機械設備

多くの添加剤は、多目的機械設備を用いて生産される。このような多目的利用は、もし機械設備が文書化された手順に従って十分に清掃されていれば、申し分のないものになる。清掃プログラムは、製品と中間体の安全性を考慮し、前に製造された製品と中間体は何かも考慮し、それらに適した異なった手順を決める必要がある。簡単に除去できない残留物が残る製品は専用機で製造すること。

多目的装置が使用されている所では、交叉汚染、もしくはそのような汚染の可能性の調査をする時に、以前何が使用されたかを測定できることは重要である。装置の洗浄と運転日誌の使用は、望ましく、多分好ましいのであろうが、以前何が使用されたかを測定する唯一の方法ではない。以前のロット/バッチを明確に確認し、その装置が洗浄されたことを示す文書システムならすべて受け入れられる。

清掃や消毒の手順は、通常、適用可能なら、モデル製品を用いる方法で、有能な従業員によって設定されるべきである。これらの手順は、製品に特有の必要性和関係のある工程に十分に適合するように設計し、従業員と経営者のガイダンスのために、利用できる文書化されたスケジュールに書き留めること。効果的で正規の清掃計画は、微生物を含み、汚染源となるであろう。製品の残留や汚れを除くように作成されるべきである。

供給者は、装置の各部分に対する清掃と消毒の手順の有効性と効率を証明しなければならない。評価に際しては、医薬品の消費者に、ほんの少しの汚染物もないように考慮すること。汚染物質と接触したすべての装置を、添加剤と接触する前に、完全に清掃および/又は消毒すること。装置の清掃状況は適切に記録すること。

バリデーションデータは清掃手順の容認性を証明するために、保存しなければならない。

##### 4.9.2.3 環境管理

管理された環境は、熱、空気、光に曝されることによって起こる微生物汚染や分解を避けるのに必要であろう。必要とされる保護の程度は、加工の段階によって異なるであろう。遠心分離機のろ布袋の取り出し、ホースの移動(特に、粉末の移動に用いられるもの)、乾燥装置やポンプの操作のような動作時の作業員の直接接​​触による汚染の可能性を最小限に

するように機械設備を設計すること。移動装置や加工装置が衛生的に設計されていることは、評価されるべきである。稼働部分を有する装置は、製品の汚染を防止するために、シールおよび他のパッキング材の完全性を評価すること。

ある工程が必要とする特別な環境は、製品の品質保証のために常時監視されなければならない(例、不活性ガス雰囲気、遮光)。もし不活性な雰囲気が要求されるなら、そのガスは原料として扱われるべきである。もし特別な環境中でトラブルが起こった場合は、それが添加剤の品質を損なわないことを示す十分な証拠と、適切な理論的説明が必要である。環境との関係は添加剤の精製の完了後その重要性が増大する。

#### 4.9.2.4 機械設備の建設

工程設備は、添加剤と接触する表面が、添加剤の品質特性を変えてしまうような反応性、付加性、吸収性のないもので建設されるべきである。

潤滑剤、冷却剤のような、操作に必要とされる物質は、成分、添加剤の容器、栓、中間体、最終添加剤と接触すべきではない。外気への曝露又は汚染が可能な製品の場合には、食品グレードの原料を使用することができる。

#### 4.9.2.5 機械設備保全

設備と器具は、適当な期間ごとに、公的な規格やその他の設定された規格から外れて添加剤の基準や特性をかえてしまうよう故障や汚染を避けるために、保全され(必要があれば)消毒されなければならない。

器具を含め添加剤の製造・加工・包装・保存に使われる設備のために手順を決めて文書化し、これを順守すること。

記録をつけること。

- ◆装置と用具の予防的保全

- ◆実施された保全の記述。

- ◆保全実施の前後に装置で製造されるバッチ/ロットの番号

これらの記録は、そのシステムがそれぞれの機能の実施の責任者を適切に確認できるように作成され、製造日誌の形式、コンピューターデータベース又はその他の適当な文書となり得るものであること。

#### 4.9.3 配水システム/水質

飲用水は、もし確立された水質基準が、飲用水源に関する公定書や他の規制条件に矛盾しないならば、添加剤の製造に利用してもよい。もしメーカーが承認規格か DMF に公定書の品質の水であると記載するならば、その水はその公定書の規格に適合しなければならない。定期的な検査から得られたデータを、病原菌を保有していないということも含め、化学的、微生物学的な基準に従っているということを示すのに使うべきである。もしそのようなデータが国内の水関係当局から得られるならば、メーカーがデータを作成する必要はない。

飲料水は、多くの添加剤の製造工程で用いられるが、精製水も添加剤の製造に広く用いられる。精製水の製造に用いられる脱イオンおよび UF 又は RO システム中での微生物発育の可能性はよく知られているので、このようなシステムは適切にバリデーションされ、管理さ

れなければならない。

適切な管理方法は、水野品質規格、対応する措置基準レベル、微生物レベルが非常に高くなった時の改善処置および再生産、消毒/滅菌のような適当な工程の保全方法の設定を含む。

化学的および微生物学的品質のための適切な規格を設定し、定期的な試験を実施すること。このような規格は工程によって変わるであろうし、水が使用される工程上の点によっても変わるであろう。水の品質基準は添加剤の使用目的を反映するべきである。精製水の微生物試験および化学試験の頻度は、試験の結果と、このような水が使われている工程の測定点(例、遠心分離の最終洗浄)を含む多くの要因に依存する。

精製水に関する上述の議論と同様の原則が、無菌でパイロジェンフリーの添加剤の加工処理に使われる注射用水(WFI)にも適用される。このWFIシステムでは、微生物体は監視されなければならない。そして確認データと監視報告書は、最終剤形に対して要求されるのと同様に見直されるべきである。

ROおよびUFシステムを含む大部分の精製水および注射用水製造システムはエンドトキシン発生の可能性を有している。もし、添加剤の最終製品が、パイロジェンフリーであること、注射剤の調整に使用できることを主張するなら、エンドトキシンを管理するシステムのバリデーションが行われるべきであり、エンドトキシンに対する工程での水のルーチンの試験(できればLAL試験)が行われるべきである。

#### 4.9.4 無菌および滅菌製造物

無菌加工に使用する無菌添加剤の製造には技術的挑戦が必要である。人間は無菌操作の一次汚染源であるので、工程の設計では、この直接接触を除くべきである。作業員がかなり係わるこれらの無菌添加剤製造の操作は、十分管理しなければならない。

添加剤メーカーは、重要工程の装置の書毒を文書化すること。装置の滅菌に使われる工程はバリデートされなければならない。メーカーは、消毒剤が製品と化学反応を起こさないこと、および製品中に残留していないことをバリデートする必要がある。

無菌製品の製造のための査察ガイドを詳細に記述したガイドラインと適合プログラムは存在する。これらの文書は、無菌添加剤製造の査察に連携して見直されるべきである。

#### 4.9.5 工程のバリデーションと管理手順

添加剤メーカーは、重要な加工処理段階が一貫性をもって行われていることを適切に確認し文書化すること。添加剤のタイプ、工程管理の程度に関係のある規格の幅および他の要因によって工程の展開や必要とされる文書の範囲が決められる。

製品の品質を保証する上での重要な要因には、製造工程の適切な設計と管理が含まれる。なぜなら、製品の検査だけでは、起こるであろう変化を明らかにするには十分ではないからである。製造工程の各段階は、添加剤が設定された規格に適合していることを保証するために必要な程度まで、管理されなければならない。プロセスバリデーションの概念は、これらの品質保証の目標が成し遂げられたかを保証する主要な要素である。工程反応、操作パラメーター、精製、不純物および工程管理に必要な主要な検査について記載してある・バリデーションの基礎となる文書が作成されるべきである。

多くのメーカーは、既に工程をバリデートし、それが一貫性をもって稼働しているというを示すのに必要なデータを蓄積している。例えば反応および/又精製段階の限界は、通常開発の段階で確認される。既知の不純物とそれらの量を測定する検査法もこの段階で設定されている。だから、工程が生産のロット/バッチサイズにスケールアップされる時、開発段階のロット/バッチと比較され得るのである。純度のプロフィールを記載したスケールアップや開発の報告書は、適切なバリデーションの報告書となるであろう。

#### 4.9.6 安定性

多くの添加剤は、非常に安定であり、安定性を保証するために、膨大な試験を必要としない。添加剤の安定性は最終剤形の安定性に貢献する重要な要因である。添加剤の安定性は、原料規格の検出できない程の変更、又は製造工程のかすかな変更によって影響されるかも知れない。添加剤は、安定性に影響し得る多様な異なる包装形態(例、金属およびプラスチックドラム、袋、プラスチックおよびガラス瓶、タンカーなど)で輸送されるであろう。

ある添加剤は異なるグレード(例、種々の分子量の重合体、モノマーの割合など)で使用されるであろう。またあるものは他の添加剤と混合又は配合されているであろう。これらの添加剤は製品群内で他のものと非常に類似しているであろう。成分の微妙な量の違いは、一つの製品と他の製品を区別す唯一の変化かもしれない。このようなタイプの添加剤にとって、「モデル製品」での検討が、類似物の安定性評価に適しているであろう。

このタイプの安定性試験には、評価されつつある製品群の安定性の推定が期待される幾つかの選ばれた「モデル製品」を含めるべきである。この選定は科学的に十分な理論に基づかねばならない。これらの「モデル製品」の安定性試験のデータは、類似製品の理論的安定性を決定するために用いられる。添加剤の安定性の特性を評価するために決められた試験計画を文書化すること。このような安定性試験の結果は、適当な保存条件および再バリデーション又は有効期限を決めて使われるべきである。この試験計画は継続され、以下のものを含むべきである。

- ◆1年当りのロット数、サンプル量および試験間隔
- ◆試験実施中の資料の保存条件
- ◆安定性を示すのに適当な試験方法
- ◆市販品と類似の容器に入った添加剤の保存条件を含む。

長い間市場にあった添加剤について、経歴のデータは有効期間や保存条件の決定に用いられるだろう。試験計画も、利用できる経歴のデータに従って修正できるだろう。

#### 4.9.7 使用/再評価期限

もし試験が予期された保存条件で短い使用期間を示す場合は、その添加剤には、使用期間か継続使用を決めるための適当な間隔での再評価を表示すること。使用期限又は再評価期限は、もし添加剤が長い間市場にあった場合には、適当な安定性試験又は過去のデータから導かれるべきである。2,3の例外はあるが、現在のところ、使用期限はすべての添加剤に一般的に必要とされるとは考えられていない。従って、使用期限のないことが障害にはならない。もし特別な保存条件(例、遮光、防熱など)が必要な場合には、このような制限を表示すること。

#### 4.9.8 工程変更

添加剤のメーカーは、製造工程内での変更の確認、文書化、適切な見直しと承認のための手順を文書化し、設定し維持すべきである。(当局の品質保証部門などのような)独立したグループは、変更の管理および最終承認について責任と権限をもつべきである。重要な運転操作の変更は、添加剤の有効性についてバリデートされるべきである。変更の影響は、内部、外部の顧客両方に、通知されるべきである。

#### 4.9.9 ロット/バッチ製造記録

添加剤の製造工程を文書化したものには、その工程と製造記録を記載すること。開始、監視、調整およびその他の製造工程の管理のためのコンピューターシステムの使用は増加している。これらの操作には、適当な間隔で測定される重要なパラメーター(例、温度)の場合でも、全工程を通して継続的に測定される場合でも、記録チャートが作成される。また別に、重要な測定(例、pH)で紙に印刷されず、その時点で監視スクリーン上に映される場合もある。どちらの場合も、成分の追加を示すもの、個々の成分の操作上の動きが確認できるものおよび従来の記録では普通に見られたその他の情報のような従来のハードコピーのロット/バッチ製造記録はなくなりつつある。コンピューターと他の精巧な装置が使用される時、実際的な問題として、従来の手書きの記録から以下のものに変えなければならないことが強調される。

- ◆実施が意図されている装置およびソフトウェアを示すシステムと手順への変更。
- ◆適当な間隔で装置を点検し校正することへの変更。
- ◆プログラムとファイルのコピーのような、適当なバックアップシステムの保持への変更。
- ◆決められた人だけがプログラムを変更できること、およびそれらがはっきりと文書化され、バリデートされていることを保証することへの変更。

#### 4.9.10 工程内混合

ある工程は混合を必要とする。欠点を隠すために規格不適の原料を規格適合の原料と混合することは決して受け入れられない。

ロット/バッチ製造記録に適切に記載されている工程内混合は受入られる。受け入れられる混合には、単回貯蔵タン、再加工原料、繰り返し結晶化した原料の使用が含まれる。これらの粒子は、同一の添加剤の継続したロット/バッチ間で洗浄されるので、普通、製造が行われている間は(要求されずに)受け入れられる。しかし、専用の設備でない場合は、一つの添加剤から他の添加剤へ変わる場合、汚染によって使われる物質の品質が変わるのを防ぐために、完全な洗浄操作を計画すること。これらの洗浄操作の有効性の確認には、使われた物質の痕跡がチェックできる分析法を使用すること。

上述の工程内混合および偶発的持越と対照的に、他の混合操作を意図した工程は、最終添加剤のロット/バッチを非常に容易に直接均一にする。添加剤の最終ロット/バッチの工程の以下の三つの部分は、注意深く、精密に調査すること。

- ◆最終ロット/バッチを構成する最後の混合操作。

- ◆ 工程中のロット/バッチ番号が決められる点。
- ◆ ロット/バッチを代表するサンプルを採取するために用いられているサンプリング手順。

#### 4・9・11 母液

添加剤の回収可能な量を含んでいる母液は、しばしば再使用される。このような添加剤の二次回収手順は、回収された添加剤がその規格に適合し、ロット/バッチ製造記録に回収手順が示されていれば受入られる。反応物と中間体の二次回収手順は、回収された原料が適当な規格に適合すれば受け入れられる。

#### 4.9.12 不純物

メーカーが不純物を確認し、適当な限度を決めることは重要である。これらの限度は、GMPを考慮するだけでなく、適当な毒性データ又は公的規制値に基づいて決められなければならない。不純物が設定された規格より過剰にならないように、適当に製造工程を管理すること。多くの添加剤は、有機溶媒で抽出・精製される。これらの溶媒は、通常湿体の乾燥によって除去される。添加剤の規格には、溶媒およびその他の反応体の残留に対する試験法と規格を含ませることが重要である。

### 4. 1 0 検査と試験

試験計画は、成分・容器・栓、工程内原料、表示、および最終添加剤が設定された基準に適合していることを保証するために作られた科学的で適切な規格、標準品、サンプリング計画、および試験手順の設定を含むべきである。

以前に不適合の試験結果を与えたサンプルを再試験し、再試験の結果のみに基づいてその原料を出荷することは、適当ではない。これは、もし最初の試験が文書化された検査に基づいて誤りであったことが示された場合のみ適当である。一方、最初と再試験の両方を含むすべての試験データの統計学的処理は、そのロットの出荷の正当化のために用いられなければならない。これらの同じ原理は、サンプルのロットに対する代表性が疑わしい時に適用する。

#### 4.10.1 原料試験

原料は使用前に試験又は確認すること。確認は、供給者の分析証明書を、そしてもし実行できるのであれば、少なくとも確認試験を含むこと。それぞれの原料の承認のために確立された明確なガイドラインがあること。

原料の規格は、たとえわずかな条件だけしか決められていなくても、文書化しておくこと。このような規格は、原料の重要な性質、その工程における機能、製造段階やサンプリングに伴う危険のような様々な要素に依存して、深さと精巧さにおいて異なるであろう。規格試験は、ルーチン的に行われるものと、たまに行われるものや新しい供給者に対してだけ行われるものとを分けて組み立てること。

原料には通常、確認試験と、適切な規格に適合しているかどうかを決めるための追加的な試験を実施すること。実験室の管理には、原料が設定された規格に適合することを実証するように設計された、意味のある分析手順を包括的に含ませること。幾つかの原料は、

危険であるため、メーカーによる受入試験は行われたい。これは、安全性やその他の妥当な考慮を基にした理由がある場合に受入られる。このような状況においては、売り主からの各ロットの分析証明書はファイルしておくこと。確認するための添加剤メーカーによる試みの証拠として、例え容器の目視試験であろうと、表示の試験であろうと、表示のロット/バッチ番号の記録であろうと、常に保持しておくこと。

#### 4.10.2 工程試験

添加剤は、普通は製造工程が満足に進んでいることを示すために、様々な工程試験を実施する。このような試験は、よく製造部門の実験施設で製造部門の従業員によって行われる。その工程を継続する承認は、よくその製造部門内で発せられる。特定の試験は、訓練された従業員によって行われ、記録され、結果は筒底の制限下におかれるという考え方が重要である。

工程内検査と試験は、決められた場所と時刻における工程の監視と実際の試料分析に基づいて行うこと。結果は、設定された工程パラメーター又は許容量に従って決められるべきである。作業指図書は、工程管理のためにフォローすべき手順およびいかに査察と試験データを利用するかの輪郭を描くこと。

#### 4.10.3 最終製品試験と出庫

最終製品の試験は、品質単位毎に行われ、文書化された規格に従うこと。適当な製造文書には、試験データに加えて、評価が終わるまで製品を出荷しないという手順が必要である。

査察と試験に関するすべての適切な記録は、再調査可能であるべきである。もし、工程が連続してモニターされているならば、工程をモニターした情報とモニターの結果は利用できるようにすること。

#### 4.11 検査、測定、試験機器

重要な測定と試験の装置は、品質システムの重要な一部として、適切に校正され、維持されていることを確認すること。校正は決められた標準に合わなければならない。これは、研究室で使われている試験装置と同様に、品質試験装置として中間工程の装置も含むことを確認すること。試験装置は、試薬、緩衝液および標準液と同様に吸光度計、粘度計および他の測定器のような研究室の装置を含む。

管理計画には、特定の指示、スケジュール、正確さと精密さの限度および実際に正確さと精密さの限度に適合しない部分の改善行動の準備を含む設定され文書化された計画に従って、適当な間隔で実施する試薬、装置、器具、ゲージおよび記録計の標準化又は校正を含めること。設定された規格に適合しない試薬、装置、器具、ゲージおよび記録計は使用してはならない。

製品が規格に適合していることを確認するためにコンピューターシステムを用いる場合には、その正しい作動を保証するために監査すること。

#### 4.12 検査、試験の状態

原料、中間体、最終製品を含むすべてのものの検査の状態を確認するシステムが存在するべきである。適切な場所に貯蔵されている原料が選ばれば、試験の状態を明確に見極めるどんな手段も満足のものである。

原料は、受領後検査の状態におかれなければならない。受入終了前に使用してはならない。効果的な検査は、表示、署名の適切な確認および/又はバリデートされた文書化システムで行われる。頻度の増加に伴って、検査と文書化は、物理的な在庫管理システムに代って、広くコンピューターシステムによって実行される。これは、システム管理が未出荷の原料の使用の阻止に適切である場合に受け入れられる。

#### 4.13 不適合製品の管理

すべての原料、中間体又は最終添加剤が規格不適であることがわかった場合には、不注意に使用したり、販売のために出荷したりしないように、明確に差別したことを確認すること。不適製品の記録は、維持すること。すべての不適製品の発生率を調査し根本原因を確認すること。問題の再発を阻止するために、この調査結果を文書化し、改訂すること。不適製品の評価、処分の手順があるべきである。不適製品は、最終的な結論を出すために文書化された手順に従って再検討されるべきである。不適製品は多分：

- ◆特定の要求事項に適合するように再加工/改訂される。
- ◆顧客の同意で受け入れられる。
- ◆適用変更のためにグレードを付け直される。
- ◆廃棄される。

##### 4.13.1 再加工

再加工/改訂された製品は、文書化された手順に従って再検査されるべきである。添加剤の再加工/改訂は、受け入れられるであろう。しかし、規格に対する適合の手段として、再加工添加剤の最終試験だけに頼り、製造工程の調査と評価を怠った場合は、受け入れられない。

元の原料に対する再加工された原料の品質の同等性は、また再加工されたロット/バッチがすべての設定された標準・規格・特性に適合することを保証するために評価し文書化すること。再加工された添加剤は、少なくとも他の受け入れられる製品と同等であり、不適当な工程で不適の結果を出さないことを示すために、十分な調査と評価を行い文書化すること。若し再加工の必要性が、人為的な過ちによって起こった場合には、それは、工程のせいではなく、教育又は指導が不適当であるという他の欠陥を指摘することになる。

#### 4.14 改訂、予防行為

供給者は以下の事項を目的とした手順を確立し、文書化し、保持すべきである。

- ◆不適合製品の原因を調査し、再発を防ぐのに必要な改訂行為と顧客の苦情を記載した報告書の作成。
- ◆不適合製品の潜在的原因を検出し、除去するために、すべての工程、作業操作、許可、品質記録およびサービスレポートを分析すること。
- ◆出くわしたリスクに対応するレベルの問題を扱うため、予防行動に着手すること。

- ◆改訂行為がなされ、それが効果的であるということを確認にする管理を適用すること。
- ◆改訂行為の結果生じる手順の変更を実行し記録すること。

#### 4.15 取り扱い、貯蔵、包装、保存、出荷

##### 4.15.1 包装システム

添加剤の包装システムは、少なくとも以下の事項を含むべきである。

- ◆文書化された規格、検査、試験方法、そう指示された場合、清掃手順。
- ◆添加剤が無菌であるか、発熱性物質が無いことを主張する場合、又はこの原料が戻ってきて再包装する場合には、特にしっかりした封印は推奨される。
- ◆汚染や品質低下から容器や栓を保護し、混合を避ける貯蔵や取り扱い手順(例、規格は異なるが、外観は類似している容器間)
- ◆回収可能な添加剤の容器が再利用された場合、前の表示はすべて剥がされるか、表面を判別しにくくされるべきである。もしその容器が繰り返して単独で同じ添加剤に使われたら、前のロット/バッチ番号はすべて、もしくはラベル全体が剥がされるか、完全に除去されるべきである。

##### 4.15.2 取り扱い、貯蔵および保存

添加剤製品、中間体・原料は、その本質・力価・品質および純度が影響されないように、適切な温度、湿度、光の条件下で取り扱われ、貯蔵されるべきである。溶媒を含んでいる原料は時々サイロや他の大きなコンテナの中に貯蔵されるが、その際、正確なロット/バッチの区別は難しい。このような原料を使う時は、在庫品目録か他の記録を使用して、適度に正確に表示されるべきである。購入した溶媒と回収した溶媒が混ぜられたとき、回収溶媒量の適切性をバリデーション又は実際の試験で説明すること。購入した原料は、規格試験に適合しなければならない。出発原料(例、酸その他の腐食性の物質、爆発性の物質)の戸外での保存は、容器が適切に内容物を保護しており、表示が読みやすく確認できる場合および開封使用前に容器が適当に洗浄されている場合には受け入れられる。

##### 4.15.3 出荷

メーカーは最終的な検査と試験の後、製品の品質の保護を手配すべきである。契約で指定されている場合、この保護は、相手先への配送を含むものに広げられるべきである。すべての最終製品を発送したことを文書で示す配送記録が保存されるべきである。このような記録は、もし必要な場合にリコールを促進するため、少なくとも、どこ、誰宛に製品が発送されたか、発分量・運送業者・発送日が添加剤のロット又はバッチによって確認されるべきである。

##### 4.15.4 返品

返品された BPE 製品は、それ自体が確認され、保有されるべきである。もしその製品が、返品される前か途中で、保有・貯蔵・発送されていた条件が、又はもし容器の条件が、BPE

の安全性、性質、力価・品質・純度について疑いを持たせるものならば、その製品は、安全性、品質、純度の適切な基準に適合することを証明する実験、試験、又は他の調査をせずに、廃棄するべきである。

返品記録は維持されるべきである。そしてそれは、名称、ロット番（又は管理バッチ番号）、返品理由、量、処理した日付、返送 BPE の原則的な処理法を含むであろう。返送 BPE の保有、試験および再生の手順は、文書化されフォローされるであろう。

#### 4.16 品質記録

メーカーは、確認試験、採取、指標付け、ファイリング、保存、品質管理記録の保全整理のための手順を設定、維持すること。

品質管理記録は、要求される品質の達成度と品質システムの効果的な動きを示すよう記載すること。関連する下請け業者の品質管理記録は、これらのデータの一要素である。

すべての品質管理記録は、記載されている製品について読みやすく、確認し得るものであること。品質管理記録は、損傷を最少にし、紛失を予防するために、適当な環境を持った建物に、簡単に回復できるような方法で、維持保管されるべきである。

バッチの製造と管理の記録は、製造された添加剤の各バッチに対して作成し、各バッチの製造と管理に関する完全な情報を含むこと。これらの記録は以下のものを含む。

1. 適当な基本製造指図書（SOP）の正確な写し、日付けや署名も正確にチェックする。
2. バッチの製造、加工、包装、保存のそれぞれの重要な段階は文書化され、以下のものを含む。

- ◆日付

- ◆個々の主要な装置の本質。

- ◆使用された成分と工程内原料のそれぞれのバッチの特異的な確認。

- ◆加工の工程で使用された成分の秤量と測定。

- ◆工程内および実験室管理の結果。

- ◆使用前後の包装および表示作業区域の検査。

- ◆適当な加工段階における実際の収率および理論収率の陳述。

- ◆使用されたすべての表示の種類又はコピーを含む完全な表示管理記録。

- ◆医薬品の容器と栓の記述。

- ◆実施されたすべてのサンプリング。

- ◆操作の重要な段階の作業員、直接監督者の確認。

- ◆欠乏と逸脱に対して取られたすべての調査。

- ◆最終製品の査察中に行われた実験の結果。

#### 4.17 品質監査

添加剤メーカーは、品質行動が計画された手順に従ったものであるかどうかを確認し、品質システムの効果を測定することを証明するために、計画され、文書化された内部品質監査の包括的なシステムを実行すべきである。監査は、行動の状態や重要性に基づいてスケジュールをたてること。監査とそのフォローの行動は、文書化された手順に従って実行すること。

監査の結果は、文書化され、監査された区域の責任者に知らされるべきである。その区域の責任者は、監査によって発見された欠陥を改める行動をとるべきである。

#### 4.18 教育訓練

添加剤メーカーは、訓練の必要性を確認する手順を設定し、維持し、品質に影響を与える活動に携わるすべての従業員を訓練すべきである。適切な訓練記録は保存すること。訓練は従業員が行う特定の操作において行われ、従業員の役目に関連する GMP に従って行われるべきである。GMP の訓練は、連続する原理について、それから従業員が適切な GMP の必要条件に詳しくなることを確信させるほど十分な頻度をもって、資格のある人物が管理するべきである。

#### 4.19 サービス技術的支援

添加剤メーカーは、もし要求されたときに、技術的支援を与える手順を設定し、維持すべきである。

#### 4.20 統計的技術

適当な所で、添加剤メーカーは、加工処理工程能力の受容性と製品の特性を確認するためにおそらく必要とされる、適切で統計的な技法を証明するための手順を確立すべきである。

### 5. 一般的監査考慮

#### 5.1 評価

製造工程での原料の汚染を排除する手段の適切さを評価するには、以下の要因を考慮することが適当である。

◆システムのタイプ(例、開放系か密閉系か、化学プラントにおける「密閉」システムはしばしば、それらに変更された時および/又は最終製品がなくなった時、密閉でなくなる。また、同じ反応釜が時には異なる反応に使用される)。

◆原料のフォーム(例、湿体か、乾体か)。

◆製造工程の段階と装置および/又は区域の使用(例、共用か、専用か)。

添加剤製造プラントの評価で考慮すべき他の要因は

◆不利な環境条件への原料の曝露の程度。

◆他の資源からの交叉汚染の潜在性。

◆清掃の相対的容易さと完全さ。

◆無菌操作対非無菌操作。

添加剤メーカーは、適切な評価・適格な基準の利用、および/又は原料を処理する前に、検査をすることが必要であることを認識すべきである。加えて、化学的処理が進行するにつれて、少なくとも以下の事項について、文書化が確立されるべきである。

◆文書化された工程。

◆重要な加工処理段階の確認。

◆適切な製造記録。

- ◆初期のと後のロット/バッチ番号の記録.
- ◆使用される原料の記録.
- ◆意味のある基準に沿ってなされた中間試験の結果.

添加剤の製造では、化学的、生物学的なメカニズムが十分に明らかにされていない工程を含んでいる場合がある。それゆえ、原料についての試験方法や製造手順の責任は、最終剤形の製造に適用されるものとは、しばしば異なることがあるであろう。

すべての中間体が、検査を必要としていないことは、認識しておくべきである。しかし、添加剤のメーカーは、工程の動きを観察するために、選択的な中間体をサンプリングし、検査することが必要となる、決定的なもしくは主要な点を確認できなければならない。工程が終りに近づくにつれて、記録は完璧なものになるべきである。最終段階と包装段階は汚染と混乱を避けるために、適切な条件下で管理され、文書化されるべきである。

## 5.2 検査

添加剤製造作業の検査は、その添加剤の監査の目的と使用目的によるであろう。製造工程の重要な加工処理段階の操作限界とバリデーションは、工程が一貫性を持って動いていることを保証するために、メーカーが適切に段階を管理していることを確かめるべきである。結局、検査は添加剤メーカーが市販品用の規格にも、研究目的に必要な規格にも常に適合する製品を供給する能力を有することを確認するべきである。査察チームには、資金が許せば、監査役、技術者、分析研究者、購買担当者、コンピューター専門家、又は他の適当な職員が参加すべきである。製造工程の機密性は、外部監査によって守られなければならない。

以下の領域の再調査は、添加剤製造設備の査察出発点として好ましい。

- ◆規格の不適合、消費者の苦情、消費者からの返品、製品の戻しのようなロット/バッチの不適合。

メーカーは、不適合の原因を調査し、報告書を作成する。次いで文書の修正を開始すること。このような不適合が工程の開発の不十分さ又は不一致の結果でないことを確実にするために、記録と文書を再調査すること。

- ◆苦情処理簿。顧客は、添加剤が使用の目的に完全には適していないと報告するであろう。これらの原因は、製造工程に由来する不純物か、一貫性の無さであろう。

- ◆管理日誌の変更。

- ◆原料再調査委員会の文書および/又は同等性検討チームの報告書

- ◆製造基本標準およびロット/バッチ製造記録。頻繁な改訂は添加剤製造工程における問題を明らかににするであろう。

- ◆添加剤最終製品中の未反応中間体および残留溶媒の存在をチェックする規格試験。

- ◆不適合製品の保存場所。

### 5.2.1 重要加工処理段階

重要加工処理段階は、設定された物理的、化学的基準に適合する添加剤を製造するのに必要とされる段階である。添加剤のメーカーは、これらの段階を確認すべきである。重要加工処理段階は多くの単位操作又は単位工程を含む。単位操作は、分子の化学変化が起こ

らずにエネルギーが移動する物理的処理段階を含む。単位工程とは、その中で分子が化学変化を受ける加工処理段階を含む。

重要加工処理段階には以下の項目が含まれるが、それに制限されることはない。

◆望まれる分子、溶媒、不活性担体又は伝達手段を含む相変化(例、溶出、結晶化、蒸発、乾燥、昇華、蒸留又は吸収)。

◆相分離(例、ろ過、遠心分離)。

◆望まれる分子を含む化学変化(例、水和の水の除去又は付加、アセチル化、塩のフォルミル化)。

◆分子を含む溶液の調整(例、pHの調整)。

◆加えられた添加剤成分、工程内溶液、循環原料の精密測定(例、秤量、容量測定)。

◆多成分の混合。

◆表面で起こる変化、粒子径又はロット/バッチ均一性の変化(例、粉碎、凝集、混合)。

### 5.2.2 文書と記録の保管

初期の加工処理段階で必要とされる文書は、一連して文書化されるべきであるが、加工処理の後半段階ほど包括的なものである必要はない。完全な文書は以下の時に存在するべきである。

◆添加剤は、製造過程で分子が造られる工程で確認され、定量されるべきである。この点については、理論的な収率、適切な限界と共に設定されるべきであり、もし実際の収率がその限界以上になるならば、調査すべきである。

◆分子の純度や形に不利な影響を与えるような汚染、不純物、又は他の物質は、確認され、その後除去の処置がなされる。

◆通常の製造過程のほかに重要な異常が起こったとき。

完全な文書化は、添加剤が包装され、最終的な利用者の手におわたるまで、すべての重要な加工処理段階の過程の残りを通して続けられるべきである。

### 5.2.3 GMP 文書化の最低限度

添加剤の GMP の検査では、均一性を促進するため、以下の最低限の基準が適用されるべきである。

◆出荷および/又は認可される添加剤には独特なバッチ番号をつけること。

◆ロット/バッチの記録を用意すること(1.3章参照)。

◆そのロット/バッチが、添加剤 GMP の適用が決められていた加工処理時点から GMP ガイドラインの使用が準備されていたことを証明する。

◆ロット/バッチがメーカーの規格内であり、均一であることを証明すること。もし、工程管理がロット/バッチを通して規格に適合することを証明できれば、連続工程の原料を最終的に混合する必要はない。

◆ロット/バッチが品質が劣化した物質を隠したり希釈したりする目的で、他のロット/バッチの原料を混ぜていないことを証明すること。

◆ロット/バッチが、そのロット/バッチを代表していることを保証するサンプリング計画に従って採取されていることを証明すること。

◆ロット/バッチが、標準・規格・特性に適合することを保証するために、意図され、科学的に設定された試験方法を用いて分析されていることを証明すること。

◆その BPE が意図された使用の期間を支持する安定性のデータを有することを証明すること。これらのデータは、特定の添加剤の実際の検討又はその添加剤によく似た動きが期待される「モデル製品」の検討によって得ることができる。

#### 5.2.4 製品ロット/バッチの一貫性

添加剤製造設備では、しばしば実験品や試作品を製造する。市販品製造へのスケールアップには、幾つかの段階を経る。データはスケールアップの過程の適切さを示すように再調査すること。スケールアップは、ロット/バッチ間の一貫性に重大な問題を招くかもしれない。パイロットのロット/バッチは、工程内および最終製品の純度の規格設定の基礎として役立つべきである。

一般に、添加剤メーカーは、製造工程の開発と限界を議論する報告書を作成する。このよう報告書の要約では、もしこの製造設備が添加剤を適確に製造する能力があるかどうかを決めるために再調査を行うこと。この報告書は、工程が一貫性をもって運転されることを示す基礎的な文書と同様に、製造管理と工程管理のバリデーションの基礎としても役立つ。

#### 5.2.5 ロット/バッチの一貫性の監査

加工処理過程のフローチャートを見直すことは、様々な加工処理段階を理解するうえで役に立つことである。加工処理の記録を見直すことの一部として、重要な段階とサンプリングポイントを確認すべきである。工程内検査は、メーカーがとる行動に沿って決められるべきだ、という通常の制限は、これらの規格には当てはめられるべきではない。例えば、工程内検査の結果は、加工処理時間が延長されるべきであることを示す。未反応の原料の存在を表すかもしれない。

### 付録

#### 参考文献

1. Bulk Pharmaceutical Chemicals (BPCs), Drug Quality Assurance, Chapter 56, Program 7356,002F, FDA Compliance Program Guidance Manual, October 1990.
2. Guide to Inspection of Bulk Pharmaceutical Chemicals, (Reference Materials and Training Aids for Investigators), Food and Drug Administration, Div. of Field investigations (HFC-130), Division of Manufacturing and Product Quality (HFD-320), Rev. Sept. 1991.
3. Current Good Manufacturing Practice in Manufacturing, Processing, Packaging, or Holding of Drugs, 21 C.F.R. Part 210, et seq. (1992).
4. Current Good Manufacturing Practice for Finished Pharmaceuticals, 21 C.F.R. Part 211, et seq. (1992).
5. International Organization for Standardization, Quality Systems-Model for Quality Assurance in Production, Installation, and Servicing, ISO 9002:1994, American National Standards Institute ANSI/ASQC Q9002-1994.

以上



医薬品製剤原料の品質確保に関する研究

原薬・医薬品添加剤工場の  
GMPハード対応に関する指針

「原薬、医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」

作成メンバー

|           |                  |
|-----------|------------------|
| 班員        | 武田豊彦（新潟鉄工）       |
| 共同研究者     | 内山 充（薬剤師研修センター）  |
|           | 長江晴男（ゼリア新薬）      |
|           | 松本直樹（原薬工）        |
|           | 木嶋敬二（薬添協）        |
| ワーキンググループ |                  |
|           | 萩原健一（横河電機）       |
|           | 越谷清一（三機工業）       |
|           | 神保尚幸（オルガノ）       |
|           | 戸崎和夫（日 揮）        |
|           | 平沢 寛（リッカーマン（日本）） |
|           | 宮本公人（旭化成）        |
|           | 目崎精一（大成建設）       |

## 「原薬・医薬品添加剤工場のGMPハード対応に関する指針」の目次

|     |                                    |    |
|-----|------------------------------------|----|
| 第1章 | はじめに                               | 1  |
| 1.1 | 目的                                 | 1  |
| 1.2 | 由来                                 | 1  |
| 1.3 | 指針の基本構想                            | 2  |
| 1.4 | 指針の構成と概要                           | 2  |
| 第2章 | 総論                                 | 4  |
| 2.1 | 指針の対象範囲                            | 4  |
| 2.2 | 原薬製造所の構造設備に関わるGMP規則                | 4  |
| 2.3 | 医薬品添加剤製造所の構造設備に関わるGMP自主基準          | 5  |
| 2.4 | 原薬GMPのガイドライン                       | 5  |
| 2.5 | 「医薬品GMP解説1999年版」、「医薬品GMP事例集1999年版」 | 5  |
| 2.6 | ISPEのBASELINE                      | 5  |
| 2.7 | 医薬品の中間体製造工場について                    | 5  |
| 2.8 | 本指針で用いられる用語の定義及びその解釈               | 5  |
| 第3章 | 製造工程における汚染防止対策                     | 7  |
| 3.1 | 序論                                 | 7  |
| 3.2 | 原薬製造設備での汚染物管理の特徴と留意点               | 8  |
| 3.3 | 汚染物質の種類と発生源                        | 9  |
| 3.4 | 汚染防止の方針                            | 14 |
| 3.5 | 汚染防止対策                             | 18 |
| 3.6 | ハザード管理                             | 31 |
| 3.7 | まとめ                                | 36 |
| 第4章 | 建築                                 | 44 |
| 4.1 | 序論                                 | 44 |
| 4.2 | 建築計画指針                             | 44 |
| 4.3 | 動線計画                               | 52 |
| 4.4 | ゾーニング及び配置計画                        | 55 |
| 4.5 | 建築材料と内装仕上げ                         | 56 |
| 4.6 | 廃棄物、廃溶媒、排水、排気                      | 58 |
| 4.7 | 保守・保全                              | 59 |
| 第5章 | 空調処理システム                           | 60 |
| 5.1 | 序論                                 | 60 |
| 5.2 | 空調処理システムの本指針での位置付け                 | 60 |
| 5.3 | 空調方式                               | 61 |
| 5.4 | 空調処理システム選定の諸条件                     | 63 |
| 5.5 | 制御とモニタリング                          | 72 |
| 5.6 | 保守・メンテナンス                          | 73 |

|      |                       |     |
|------|-----------------------|-----|
| 第6章  | 製造用水                  | 75  |
| 6.1  | 序論                    | 75  |
| 6.2  | 製造水の製造法               | 76  |
| 6.3  | イオン交換方式・RO膜方式         | 79  |
| 6.4  | 製造水及び設備の殺菌・滅菌手段       | 83  |
| 6.5  | 製造水設備系統の配管仕様・仕上げ・施工条件 | 86  |
| 6.6  | 製造水のサンプリング時の留意点       | 91  |
| 第7章  | その他ユーティリティ            | 93  |
| 7.1  | 序論                    | 93  |
| 7.2  | 窒素                    | 93  |
| 7.3  | 工程用空気                 | 94  |
| 7.4  | 計装用空気                 | 94  |
| 7.5  | 加熱系と冷却系               | 94  |
| 7.6  | 蒸気および熱水系              | 95  |
| 7.7  | 洗浄用蒸気および洗浄用熱水系        | 95  |
| 7.8  | 工程用真空                 | 95  |
| 7.9  | 非プロセス水、配管及び排水系        | 96  |
| 7.10 | メカシール封入水              | 96  |
| 7.11 | 溶媒供給                  | 95  |
| 7.12 | 蒸気ドレン系                | 95  |
| 7.13 | その他一般的な留意点            | 96  |
| 第8章  | 電気                    | 97  |
| 8.1  | 序論                    | 97  |
| 8.2  | 配電                    | 97  |
| 8.3  | 照明設備                  | 98  |
| 8.4  | 接地（アース）               | 99  |
| 8.5  | 電話、呼び出し、構内放送（情報伝達設備）  | 99  |
| 8.6  | 配線工事                  | 100 |
| 第9章  | 計装と制御                 | 102 |
| 9.1  | 序論                    | 102 |
| 9.2  | 原則                    | 102 |
| 9.3  | 計装制御機器の選定             | 103 |
| 9.4  | 現場計器における検討項目          | 104 |
| 9.5  | 取り付けと配線・接地            | 105 |
| 9.6  | 防爆                    | 106 |
| 9.7  | 計装用空気                 | 109 |
| 9.8  | 校正作業（キャリブレーション）       | 110 |
| 9.9  | 制御システム                | 114 |

|                      |     |
|----------------------|-----|
| 第10章 適格性評価           | 118 |
| 10.1 序論              | 118 |
| 10.2 適格性評価の対象        | 118 |
| 10.3 「ガイドライン」での定義と解釈 | 122 |

付属資料：「原薬・医薬品添加剤製造工場の「空調システム」、「製造用水システム」に関するGMPハード対応の現状」のアンケート調査結果