

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical starting materials (GIDP), WHO Technical Report Series, No. 917, 2003		IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients 2006	
1	品質マネージメント		
1.1	組織内において品質保証は管理ツールとしての役目を果たす。契約において、品質保証は供給者の信頼を得る役目を果たす。品質に関する供給者の全体的な目的と方向性を記載した品質ポリシーが経営者により正式に承認・表明され、書面として存在すべきである。		添加剤のサプライチェーンに関わるすべての業者は、添加剤の元来の品質を保持する為に、商品とサービスの質を管理するための品質保証システムを確立しなければならない。 これは、製造業者が封緘した容器を開封し、バルク扱い、サンプリング、試験製造（物理的・化学的操作）、再包装、再ラベリングを行う際に重要である。品質保証システムに欠かせない要件として、最高経営者は企業品質指針を念頭に作り上げなければならない。(Quality Policy)
1.2	品質管理は下記を包括する ・適切な設備もしくは品質システム、包括的な組織図、手順、プロセス並びに要員 ・品質に関する要求事項を満たすための、商品（サービス）並びに関連書類の信頼性を適切に保証するために必要な組織的な取り組み ・医薬品原料並びにサービス（詳細はGMPを参照）を提供する供給者を認定するための明白な手順		適応される品質システムの要求事項に関連する書類並びにメーカーの管理システムが導入されなければならない。 企業品質ポリシー及び、品質管理システムを記載した品質マニュアルを作成することを推奨する。この品質マニュアルはその品質システムの基礎として書面化される。これは添加剤の流通システムに携わる者の、この書類に明記されている適切な品質基準に対する義務を記載する。品質マニュアルは最低下記の要素を含まなければならない。 ・ 品質管理システムの目的 ・ 組織図 ・ 書面化された手順、工程並びに要員もしくはそれらに言及するもの、並びに ・ 手順と部門機能の間における一連の行動と相互作用に関する記述 この品質管理システムは添加剤、包装資材もしくはサービスを提供するサプライヤーが以前に合意した事項に関し一貫して適合する能力を持つことを検証する為の手順を含む。
1.3	このシステムは品質保証ポリシーをカバーする		1. 2を参照
1.4	製造とサプライチェーンに従事するすべての企業は目的とする製品用途に適合することを保証するために、原料並びに製品の品質及び安全性に関する責任を共有しなければならない。		関連する企業は販売会社によって提供される添加剤が医薬品製造業者と相互に同意した規格要求事項並びに/もしくは添加剤の目的とする用途に適合することを保証するための責任を共有しなければならない。
1.5	個人の責任が全ての品質リスクを負うように広範になるべきではない。供給者が限られた人員しか有していない場合は、いくつかの職務は委託されるか、もしくは認定された適切な人材に外注されるであろう。これらにおいてはGIDPの適用に関連して、乖離もしくは説明されない重複があってはならない。		このガイドラインに従い、全ての業務を行うために必要な自社もしくは外注業者において適切な人材を十分に保有しなければならない。 (2.2を参照)
1.6	電子商取引（e-コマース）を用いる場合、生産履歴管理並びに製品の品質保証を確実に行うための手順、並びに適切なシステムを実施しなければならない		6.10を参照
1.7	適切な品質を備えた製品を、目的とする用途のために、認定された供給者より出荷することを保証するため、承認された出荷手順を実施しなければならない。		添加剤が製造業者から出荷された元の容器に封緘されて出荷された場合、追加の試験並びにバッチリリース試験は必要ない。包装（ラベリングを含む）の状態で並びに封印の検査を実施しなければならない。 製造業者の品質書類のコピー（COA, COC等）は個々の出荷の際に

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

1.8	外部団体による検査並びに品質に関する遵守事項の証明（例えば適用可能な International Standards Organization (ISO) シリーズ並びに Hazard Analysis Critical Control Point (HACCP) が推奨される。	添付しなければならぬ。 ISO もしくは HACCP 認証は添加剤製造者並びにサプライチェーンに従事する企業にとり強制力のある要求事項ではない。 これらのスタンダードは添加剤が適切な品質管理システムと整合性をもって製造され、取り扱われることを保証するために提供されるべきである。 (IPEC PQG GMP ガイド「2」が推奨される)
1.9	継続的な改善を目的とした定期的な内部査察を実施するシステムを設置しなければならぬ。 査察における指摘事項ならびに改善策は書面にされ担当管理者に提出されなければならぬ。	内部監査は状況、並びに品質管理システム活動の重要性に基づく頻度で実施されなければならぬ。査察並びにフォローアップ活動を書面化された手順に基づき実施しなければならぬ。 査察結果は書面化し、査察場所の管理責任者と協議しなければならぬ。さらに、改善作業並びに予防活動を違反事項が発見された場合には行わなければならない。
2	組織並びに従業員	説明を要しない (self explanatory)
2.1	適切な会社組織並びに十分な従業員を、供給業者が行う全ての業務の遂行の為に構築、雇用しなければならぬ。	第三者を含む添加剤の品質に関わる仕事に従事する従業員は、トレーニング教育、職務を遂行するための経験を適切に組み合わせて受けなければならぬ。権限のレベルは、職務明細書中に明白に明示されなければならない。氏名、住所、契約業者の認定並びにサービスの種類を記載した記録を保持しなければならない。
2.2	個々の責任は明白に規定され、個々の了解事項を考慮し、書面に記録しなければならぬ。(業務明細書、もしくは雇用契約のような形で) 各国法規に基づき、業務の過剰な遂行管理などの特別な行動には特別な注意が必要である。従業員は彼らの業務並びに義務を遂行するために、適切な資格を満たし権限を与えられなければならない。	この IPEC GDP ガイドを含む原則の認識
2.3	全ての従業員は GDP の原則を認識しなければならない。	適用される品質基準は、認定者による継続的なトレーニングプログラムの一部でなければならぬ。またそのトレーニングは書面化されなければならない。 トレーニングの範囲はその企業の企業活動に基づく。全ての従業員は添加剤に関わる業務の潜在的な影響に基づいて、初期並びに定期的なフォローアップトレーニングを受けなければならない。
2.4	従業員は業務に関連する初期並びに継続したトレーニングを得なければならない。全ての従業員は品質基準を確立し保持するための支援を行うための動機を持たなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
2.5	危険品 (高活性物質、毒性、感染性、感作物質等) を扱う従業員は特別なトレーニングを受けなければならない、そして必要な防護装置を使用しなければならない。	添加剤のサンプリング、バルク扱い、並びに梱包等の業務を遂行する際に、梱包されていない添加剤を取り扱う等の業務による汚染から添加剤を保護するために、作業員は下記を遂行しなければならない。 ・必要に応じ、頭、顔、手、腕カバー等の清潔な保護服を着用しなければならない。 ・装飾品並びに紛失しやすいものは取り外すかカバーする。 ・食べ物、飲み物、タバコ製品並びに類似のものは適切に規定した場所にて保存し、消費する。 ・良好な公衆衛生並びに健康習慣を行うために、適切かつ継続的・個人的な衛生トレーニングを受ける
2.6	開封容器からの物質に暴露するおそれがある作業員は良好な健康状態を維持し、外傷がなく、手袋、マスク並びにゴーグル等の適切な防護用具を使用しなければならない。	

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	<ul style="list-style-type: none"> ・添加剤に悪影響を及ぼすと思われる健康状態を管理者に報告することを徹底する。
3	施設
3.1	<p>施設は行われる作業に適合するように設置、指定、建設、用いられ、保持されなければならない。レイアウトとデザインはエラーのリスクを最小限にすることを目的とし、一般的に製品の品質に悪影響を与える、二次汚染、取り違え、塵もしくは汚れの蓄積を回避するために効果的な清掃と保守ができなければならない。</p>
3.2	施設に権限のない者の侵入を防ぐ対策を実施しなければならない。
3.3	施設は昆虫、げっ歯類並びに他の動物の侵入を最大限に防御するための設計をし、装備しなければならない。
3.4	適切な支援施設並びに設備（空調、証明、換気等）を作業が適切に行われるために設置しなければならない。
3.5	通常、医薬品原料に関しては、環境コントロール下で、サンプリングエリアは別の場所に設置する。もしサンプリングが保管所でなされた場合、汚染もしくは二次汚染を防御する対策を講じなければならない。適切な清掃プロセスがサンプリングエリアに関し行われなければならない。
4	倉庫保管並びに保存
	GSP は品物が保管される全ての場所の全ての環境に関して適用される。
4.1	<p>品物の受領、保管、販売に関する全ての作業を記載する承認された手順がなければならない。</p> <p>GSP Good Storage Practice [3]</p> <p>書面の手順には添加剤の受領、保管並びに出荷を記入しなければならない。 幾つかの考察は（全ての状況には当てはまらない）は下記の通りである。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・受領：包装容器（梱包品、バルク品）の外観目視検査、書類に対しラベル上の記述との製品の確認、納入証明 ・製品保管場所の清潔度、保管表示方法の正確さ ・出荷：運搬車の清潔度、取引記録、添加剤に関し出荷書類とラベルによる
IPEC PQG GMP ガイド 2006 [2] 6章 6.3.1 より抜粋 （製造を、取り扱いと読み替える） 建物と設備	<p>製造工程と施設の設計において、特に添加剤が保護されていない状況においては汚染からの防御策を検討しなければならない。</p> <p>添加剤の製造、加工、梱包、試験もしくはは保管に供する建物と設備は良好に補修された状態で保持され、工程の種類に適した適切な規模で、建設され、清掃・保守並びに工程の修正が容易になされる場所に設置されなくてはならない。高感作物質もしくは毒性物質（例 除草剤、殺虫剤等）の製造に関連する製造工程は添加剤の製造に使用される施設とは別の専用施設・設備の中に設置する。これができない場合は、適切な対応策（例 清掃、不活化）を二次汚染を防ぐために導入し、その対応策の有効性を検証しなければならない。</p> <p>原料、包装資材、中間物質、並びに最終添加物の試験に適した施設がなければならない。</p>
	説明を要しない (self explanatory)
IPEC PQG GMP ガイド 2006 [2] 6章 6.4.4 より抜粋 有害生物防除	<p>建物はげっ歯類、鳥、昆虫、並びに他の害虫の侵入があってはならない。いくつかの原料、特に植物由来に関してはげっ歯類、動物の汚物もしくは動物の侵入等、が避けられない場合がある。製造業者は保管場所にこれらの汚染もしくは侵入が増加を防止するための適切な管理対策を講じるか、もしくはは、保管場所を工場から分離しなければならない。</p>
	説明を要しない (self explanatory)
	説明を要しない (self explanatory)

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	製品照合、容器並びに運搬装置の清潔度、添加剤は品質並びに包装、ラベリングを保護するように保管しなければならぬ。施設は特定の品物を容易に選別できるように体系化されなければならぬ。添加剤は安全性要求項目に合致するように保管されなければならぬ。	
4.2	製剤は品質並びに包装、ラベリングを保護するように保管しなければならぬ。施設は特定の品物を容易に選別できるように体系化されなければならぬ。添加剤は安全性要求項目に合致するように保管されなければならぬ。	4.2 受荷・出荷区画は天候から品物を保護するための処置がされなければならぬ。受付場所は、もし必要があれば、入庫品の保管の前に汚れを落とすことが可能なように、デザインし設備しなければならぬ。
4.3	悪条件からの保護策を最低条件として（例 屋根もしくは避難場所）検討しなければならぬ。しかし特定の保管条件要求事項がある場合にはそれを満たさなければならない。	4.3 不良品、回収品・返品並びにこれらを含む包装破損品の保管場所を用意しなければならない。
4.4	4.2を参照	4.4 保管場所並びに品物は適切に特定しなければならない。
4.5	分別保管は物理的もしくは保持する適切なコンピューター管理によって達成することができる。	4.5 品物に適した保管条件は必要な限度内で保持されなければならない。
4.6	4.2を参照	4.6 保管場所は清潔で乾いていなければならない。
4.7	特定の条件に合致しているか確認を行うために、評価を行わなければならない。継続して特定の条件に合致していることの記録を行わなければならない。このような場合、記録機械を設置しなければならない。必要な場合、分離した空調エリアを検討すべきである。	4.7 特別な保管条件が必要な場合（例 温度管理もしくは湿度管理用の特殊な装置）これらを設置しモニターし、記録しなければならない。
4.8	説明を要しない（self explanatory）	4.8 高活性物質、麻薬、悪用の特別なリスク、引火、爆発の恐れのある他の危険な薬物・物質は金庫、特定の安全な場所に保管しなければならない。さらに国際協約、国の法令が適用されるであろう。
4.9	5.1を参照	4.9 特別な注意を、タンク、サイロ等バルクハンドリング・保管用の全ての機器のデザイン、使用清掃並びに保守に関し、私わなければならない。
4.10	説明を要しない（self explanatory）	4.10 漏出物は二次汚染並びに危険を防止するために、速やかに清掃しなければならない。
4.11	セクション 4.4, 4.5 並びに 4.8 を参照	4.11 廃棄待ちの処分品の適切かつ安全な対策を講じなければならない。毒性物質並びに可燃性の物質は国の法令を考慮し、適切に指定され、分離した密閉容器中にて制限された場所に保存しなければならない。
4.12	説明を要しない（self explanatory）	4.12 先に有効期限が切れるものから先に販売・流通させることを確実に行うためのシステムを導入しなければならない（先の期限/先出し）有効期限が規定されていない品物に関しては、先入れ・先出しの原則を適用しなければならない。
4.13	害虫の発見の記録並びに全ての害虫駆除活動を含む検査が何時行われたかを示す記録を保持する。害虫駆除に使用される物質は添加剤に悪影響を及ぼしてはならない。	4.13 保管場所は清潔で廃棄物を蓄積せず害虫がいてはならない。施設及び保管場所の清掃に適用される清掃の頻度並びに清掃方法を記載した書面での衛生プログラムがなければならない。
5		5 設備
5.1	IPEC PQG GMP ガイド[2] 6章 6.3.2より抜粋 装置 製造、加工、包装、試験もしくは添加剤の保管に使用される装置は良好に	5.1 設備は行われる作業に適合するように配置し、建設し、使用され、保持されなければならない。欠陥のある装置は使用してはならない、また欠陥がある旨のラベルを付け撤去しなければならない。装置はこのようにして誤用を防止

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

<p>するため廃棄しなければならぬ。</p>	<p>補修され保守され、工程の種類によって（例バッチ 対 連続）、適切な規模で建設され、また清掃と保守並びに工程の修正が容易に行われる場所に設置されなければならない。 目的の機能を果たすことを確実にするために使用の前に据付なければならない。屋外に装置を設置する場合、環境が添加剤の品質に及ぼすリスクを最小限にするための、適切な管理をおこなわなければならない。</p> <p>装置の建設</p> <p>製造装置は、接触面に反応性がなく、添加性がなく、吸収性がなくいようように建設されなければならない、それ故、添加剤の品質を変化させない。</p> <p>潤滑剤や冷却剤等、製造に用いられる物質は、原料、包装資材、中間物もしくは最終添加剤に移行し接触しないようにしなければならない。</p> <p>接触がある場合には、食品用途に適する物質を使用しなければならない。</p> <p>装置は遠心分離バッグからの取り出し、移送ホースの使用（特に粉体の移送に使用される）並びに装置・ポンプの乾燥作業等、直接作業員の接触による汚染の危険性を最小限にするようにデザインされなければならない。</p> <p>ならない。 移送並びに製造装置の衛生デザインを評価しなければならない。脱着部品を有する装置は混入の危険性を管理するために完全な部品のシール・固定に関して評価を行わなければならない。</p> <p>装置の保守</p> <p>手順は書面化し、添加剤の製造、加工、梱包もしくは取り扱いに使用される重要な装置の保守は、これに従わなければならない。</p> <p>重要装置の状態と保守の記録を残さなければならない。</p> <p>これらの記録はログ形式、コンピュータデータベースもしくは他の適切な書類でよい。</p>
<p>5.2 レイアウト、デザイン並びに装置の使用はエラーの危険性を最小限にし、二次汚染、ごみ・汚れの蓄積を防ぎ、製品の品質に悪影響を与えないために効果的に清掃し保守できることを目的としなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.3 固定された配管は、内容物、何処に適用されるか、可能な場合は方向を明白に記入する。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.4 全ての作業、配管、機器は適切に明示し、危険なガス、危険な液体並びに他の危険物質に関する、交換できな接続部もしくはアダプターには特別な注意を、はらわなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.5 適切な幅と精度を持つ秤量並びに他の測定装置がなければならない、また定期的に補正を行わなければならない。</p>	<p>補正と補正状況を確認する方法に関する手順を導入しなければならない。</p>
<p>5.6 装置の運用と保守に関する手順を導入しなければならない。</p> <p>製品に直接接触する表面に使用される潤滑剤や他の物質は適切なグレードでなければならない。例 食品グレード油</p>	<p>5.1 を参照</p>
<p>5.7 洗浄並びに清掃装置は汚染の原因にならない物を選択し、使用しなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>5.8 医薬品原料を取り扱いまたは/もしくは加工する場合、可能である場合は</p>	<p>添加剤の取り扱い (例 保存タンク、バルクトラック、パイプ、ホース、</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	<p>専用装置を使用する。非専用装置を使用する場合には洗浄バリデーションを行わなければならない。</p>	<p>再包装装置（7.7を参照）に使用され製品に直接接触する非専用装置を使用する場合は適切な洗浄手順並びに適切な洗浄スケジュールを保持し、記録しなければならない。多目的装置は洗浄の効果を確認した後に再稼動する。</p> <p>洗浄の効果は例のように確認される。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・先に使用した製品残留物の洗浄後のゆすぎ水の試験 ・先に使用した製品残留物の洗浄後の装置の確認、もしくは変わりにバッチ毎に、同じ装置を使用した前の製品の残留物の試験による ・先に製造した製品の混入ならびに残留を防ぐ
6	<p>文書管理</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.1	<p>特に製品の品質に影響を与える可能性のある作業に関連する指示手順に関する文書は注意をもって企画し、作成し、見直し、配布されなければならない。文書は作成され、承認され、適切に任命された担当者により日付とともにサインされなければならない、また権限なく改定してはならない。</p>	<p>文書の変更履歴が容易にすぐにご利用できる。</p>
6.2	<p>文書は明白な内容を持つ： 文書名、本質並びに目的が明白に記載されなければならない。これらは整然と保管され容易に確認できなければならない。</p>	<p>流通業者は分析表のオリジナルと並べにデータもしくは他の品質データを変更してはならない。可能な限り、オリジナルの製造業者の書類を使用しなければならない。またデータの書き換えには証明をお行わなければならない。オリジナルの製造場所に関しては、分析表もしくは顧客と同意した他の書類上に、名称もしくは認定名称を記載しなければならぬ。流通業者の分析による追加データは、明白なデータの出典とともに記載されなければならない。品質書類は製造メーカーまでの流通履歴とともに追跡可能でなければならない。ロットの混合を行った場合、製造業者の分析表は有効ではなく、流通業者が自社の試験室もしくは認定された契約試験会社の名称の基に分析を実施しなければならぬ。さもなければ流通業者は遵守証明書 (Certificate of compliance : COC) を発行することにより、全ての再梱包並びに保管がこれらのガイドラインに基づき行われたことを示すことができる。</p>
64	<p>品物を販売もしくは流通させる前に、供給者は分析表ならびに分析結果が入手可能であり、またその結果が要求される規格内にあることを確認しなければならない。あるいは顧客にその結果を遅滞なく、結果が得られ次第報告する。医薬品製造業者への出荷毎に、その分析表を送信しなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.5	<p>オリジナル製造者並びに流通業者による製品の取り扱い扱いは常に追跡可能であり、情報は当局並びに最終使用者、上流、下流に提供可能でなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
6.6	<p>製造業者と顧客間の品質、もしくは申請上の情報、並びに規制当局からの要望による情報の移転を含む情報の移転のための仕組みを持たなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	<p>ならない。</p> <p>6.7 容器に用いられるラベルは、明瞭であり、明白であり、恒久的に会社の決めた様式に従い作成されなければならない。 ラベル上の情報は消去できないようにしなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>6.8 個々の包装容器は最低限、下記情報を記載したラベルで識別されなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・グレードを含む医薬品原料の名称 並びに関連する薬局方への参照 ・可能な場合は、世界的一般名 (International Nonproprietary Names : INNs) ・数量 (重量もしくは量) ・オリジナル製造業者により設定されたバッチ番号、もし製品が小分けもしくは再ラベルされた場合には小分け業者に設定されたバッチ番号 ・再試験日並びに有効期限 (可能な場合) ・特別な保存条件 ・必要の場合は、安全上の注意 ・オリジナル製造場所の明記 ・供給者の名称と連絡先 	<p>ラベル作成システム並びに手順は管理され、書面化されなければならない。適切な検証と記録を続けなければならない。製造場所に関する情報は他のもし、製薬企業と合意がある場合には、製造場所に関する情報は他の方法もしくは他の書類によって提供することができる。</p>	
<p>6.9 関連する保存、取り扱い並びに安全性データシートが入手可能でなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>	
<p>6.10 GSP[3]に基づき、記録は保存され、求めに応じ入手可能でなければならない。</p>	<p>それらのデータのファイル保管、並びに修復に関する保安並びに方法を検討しなければならない。</p>	
<p>7 小分け習いに再ラベリング</p> <p>7.1 均一バッチの調整、小分け、並びに再ラベル等の作業は製造工程であり、これらの作業はGMPに従わなければならない。</p>	<p>添加剤を容器から他の容器に移す等 (例 パルク容器から保存タンク・サイロへ、もしくは保存タンク・サイロから容器へ) 添加剤が環境にさらされる工程は製品品質にとって重要である。これらの状況下において、添加剤は他の製品、潤滑剤、洗浄剤 もしくはその他の異物に汚染される可能性がある。このようならスクを最小限にするために、IPEC PQG, GMP 原則を適用しなければならない。</p>	
<p>7.2 下記の点に関しては、特別に注意しなくてはならない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・汚染、2次汚染並びに取り違えの防止 <p>・ラベルの保管、ラインの点検確認、オンライン検査、余剰バッチ印刷ラベルの廃棄の保障。</p>	<p>下記の点に関しては、特別に注意しなくてはならない</p> <ul style="list-style-type: none"> ・汚染、2次汚染並びに取り違えは、本文書第5章の提言に従い、適切な機器並びに洗浄工程並びに適切なラベリングにより防止されなければならない。 ・環境状態並びに小分けの手順は、小分け並びに再ラベリング作業中に汚染並びに2次汚染を回避するようにデザインされなければならない。 ・小分けエリアでの空気浄化は製品への必要性に応じ検討されなければならない。その作業における防護服は明白に規定されなければならない。 <p>ラベルは全ての必要な記載事項が正しいことを保障するための、管理システムによって印刷される (6.8を参照)</p> <p>データの転写を確実にするために、適切に照合をおこなわなければならない。</p>	

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

<ul style="list-style-type: none"> ・適正な公衆衛生並びに衛生基準 (Good sanitation and hygiene practices) ・バッチの基準（通常、同一の固体物質の異なるバッチの混合は行ってはならない） ・バッチ記録の一部として、作業中にオリジナル容器より除去された全てのラベル並びに新しいラベルのサンプルは保管されなければならない。 ・もし1バッチ以上のラベルが一つの作業で使用される場合には、それぞれのバッチサンプルを保管しなければならない。 ・製品の同一性並びに基準を保持しなければならない。 	<p>ならない。ミスラベリングを防止するための手順を導入しなければならない。それ故、印刷並びにラベルの使用は制限されたプロセスでなければならない。全てのラベリング作業（例、作成、印刷、保管、使用、廃棄）は常に記録されなければならない。ラベルされた容器は検査され、余剰なラベルは誤用を防止するため廃棄されなければならない。もしラベルが要時印刷されないのであれば、安全在庫を管理し、限定されたアクセス権を設定しなければならない。</p> <p>小分け並びに際ラベル工程は汚染を防止するために十分に清潔な環境で行われなければならない。何処でどのようにその添加剤が小分けされ再ラベルされるのか明白に定義しなければならない。</p> <p>小分け作業に従事する作業員は、頭、顔、手並びに「腕カバー等の清潔な防護衣を着用しなければならない、もし必要であれば適切な個人衛生（例、手の消毒、健康要件の遵守、健康管理、装飾品のカバー）を実施する。作業員は特別な公衆衛生要件に関する訓練を受けなければならない。訓練は記録されなければならない。小分け場所は定期的に清掃され消毒されなければならない。</p> <p>新しいバッチ番号を割り当てられる場合は、オリジナルバッチ番号との生産履歴管理を適切な書面によって保障しなければならない。</p> <p>1つのバッチ番号を同じ規格を有する異なるバッチ容器に割り当てることは許容できない行為である。（7.3並びに7.4を参照）</p> <p>説明を要しない（self explanatory）</p> <p>説明を要しない（self explanatory）</p> <p>全ての小分け並びに再ラベリング工程は、混合並びに持ち越しを防止するようにデザインされ、かつ実施されなければならない、またオリジナル生産者まで遡る全ての生産履歴並びに最終顧客まで遡る履歴管理を保障しなければならない。全ての工程は担当者「により適切に記録されなければならない。全ての工程の作業員の名前、日付並びに時間を同様に記録する。コンピューターシステムが使用される場合はに於いても保障されなければならない。</p> <p>全ての小分け並びに再ラベリングに関する要求事項は書面での手順にて規定する。</p> <p>それぞれ規格に合致しない添加剤と、他の規格に合致しているバッチもしくはロットとの混合は（不適合な製品を教うもしくは隠すような試みにおいて）</p>
7.3 同一製造所からの異なるバッチの製品を販売業者が受け入れ、混合し均一なバッチを作成する場合、個々のバッチとそらの規格との適合性を事前に	

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	確認しなければならぬ。	許容できない行為である。パッチは適用品を十分に混合した場合にのみ均一化できる。均一パッチを形成する混合は製造工程であり、書面にて規定されなければならない。混合工程は常に管理され、均一性は検証され記録されなければならない。
7.4	同一製造所から製品を販売業者が受け入れ、同一規格に適合した場合のみ混合することができる。もし同一製品の異なるパッチを混合し均一パッチを形成する場合には、それは新しいパッチとして規定され、試験され、顧客にパッチ分析表と共に供給されなければならない。このような場合には、顧客に供給される商品が製造者パッチの混合品であることを報告しなければならぬ。供給される製品は規格との合致証明を供給日において所持していないなければならない。	7.1を参照 混合工程は、添加剤の品質に影響を与えないことを保障するために検証されなければならない。混合された添加剤は規格に合致していることを保障し、分析表 (COA) のデータを準備するために試験されなければならない。適合証明 (Certificate of Conformity : COC) は所定の適切な管理により確立される環境下において、適切なものになるであろう。
7.5	全ての場合に於いて、オリジナル製造者のオリジナル分析表 (COA) を提供しなければならない。もし再テストが行われた場合、オリジナル並びに新しい分析表 (COA) の両方を提供しなければならない。新しい分析表 (COA) に関連するパッチはオリジナル分析表 (COA) との履歴管理が可能でなければならない。	供給に伴う品質書類は販売業者と最終顧客との契約条件による。再テストの場合、オリジナル製造者の分析法並びに・もしくは薬局方試験方法を適用しなければならない。他の試験方法を適用する場合には、両者間で合意しなければならない。
7.6	製品の小分けは、品質と適合性が確立されている1次包装材と同等もしくはそれよりも良い包装材を用いて行わなければならない。供給者の許可を、小分けに使用する包装材に関する必要がある。	本来の包装材規格を確立し、書面の手順にて、各々個々の添加剤の安定性に応じ、1次包装材を明白に規定しなければならない。もし同様のタイプの包装材が小分けに用いられる場合、それはオリジナル製造者で使用されている物と同等でなければならない。このような場合において、小分け業者ならびに販売業者は製造業者の安定性試験に基づき添加剤に対し、同様の有効期間を設定する。もし1次包装材がオリジナル製造業者の1次包装材と一致しない場合もしくは上部隙間が著しく増加するような場合には、添加剤製造者により確立された保存期間 (再テストもしくは有効期限) に関し、確立された規格を越えた劣化並びに汚染を適切に防止するための、容器並びに密封手段の検討を行わなければならない。さもなければ製造業者により設定された安定期間は小分け包装材に適用できない。安定性試験の必要性を確認しなければならぬ。保存並びに取り扱い手順は、容器並びにその密閉性を保護し、汚染、破損もしくは劣化並びに取り違え (例： 違う規格でありながら類似した容姿において) のリスクを最小限にするために導入されなければならない。
7.7	容器の再使用は、その容器が検証された工程によって洗浄されていない場合を除き行ってはならない。リサイクル容器は、包装される商品に悪影響を与えないことの証明がある場合を除き、使用してはならない。	返却された容器は、使用目的外の不明な残留物が残存することがあるであろう。それ故、添加剤には新品の容器の使用が推奨される。しかしながら、もし容器が再使用される場合、特定の添加剤に並びに異なる規格の容器に関する洗浄手順を理由づけの手順を、実践しなければならない。(5.8を参照) 販売業者と顧客の間で、再使用に関する特定の条件 (例： 取り扱い、封印、洗浄) を規定する契約を行うべきである。もし添加剤の通い容器が再使用される場合、先のラベルは除去するか消去しなければならない。

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

7.8	<p>製品は、汚染、2次汚染、劣化、物理化学変化並びに・もしくは取り違えの可能性がないことを保障できる適切な環境管理ができる場所でのみ、小分けできる。 その場所に供給される空気の質は行われる作業に適していなければならない。 例、適切な浄化</p>	<p>環境管理は、温度、湿度並びに空気に機器の清潔性が、添加剤の汚染並びに劣化を適切に防止することを保障するものでなければならぬ。 個々の添加剤の小分けに関し、必要な環境条件を確立することが推奨される。 環境管理は専門分野であり、専門家に相談すべきである。(2.6を参照)</p>
7.9	<p>厳密なラベル管理を保障する、適切な手順に従う</p>	<p>正確な数のラベルが印刷・発行され、ラベルが必要な情報を網羅していることを保障する手順を導入しなければならない。 その手順は、ラベルの帳尻が一致し、余剰ラベルは即座に破棄もしくは管理された保管庫に返却され適切に記録されることを保障するものでなければならない。 小分け並びに再ラベリング施設は、使用に先立ち即座に、次回の小分け作業に必要な全ての物が撤去されていることを保障するための検査を、行わなければならない。</p>
7.10	<p>小分け製品容器並びに再ラベルされた容器には、オリジナル製造場所並びに販売業者・小分け業者の名称の両方を付けなければならない。</p>	<p>製薬会社と同意がある場合、オリジナル製造場所に関する情報は他の方法もしくは他の文書で提供することができる。</p>
7.11	<p>作業の前後において、適切な方法により製品の固有性と品質の保持を保証する手順を行わなければならない。</p>	<p>これらの手順には流通の上流・下流への書面での履歴管理を盛り込まなければならない。</p>
7.12	<p>GMPに基づきバッチ出荷手順を導入しなければならない。</p>	<p>小分け品の適切な試験を、添加剤の品質の一貫性を立証するために実施しなければならない。 この場合、全ての規格に関する試験は必要ない、しかしながら、小分け工程によって影響を受ける幾つかの明白な主な品質要因は、試験しなければならない。 これらの試験が行われるまでは、小分け品は、表示とともに隔離し保管されなければならない。 販売のために出荷される前に、製品は規定する規格に合致しなければならぬ。 添加剤の試験並びに出荷は品質部門により、書面での規格並びに分析方法に合致してから、行われなければならない。 小分けもしくは移動された添加剤の出荷前に、試験結果が記録され検証されたことを保障する手順がなければならない。</p>
7.13	<p>局方に準拠した方法もしくは検証された試験方法のみ、試験に使用することができる。</p>	<p>添加剤の小分け並びに・もしくは全ての再試験における重要な要因の管理に関しては、局方に準拠した方法もしくは局方の方法に対し検証された方法を用いなければならない。 しかしながら、オリジナル製造者の分析方法が推奨される。 使用される試験法は、添加剤に添付される分析表もしくは、顧客に提供される他の書面に記載されなければならない。 これらの書面では、分析を行う契約研究機関を参照しなければならない。 分析表は、個々のバッチにおいてどの試験が実施され、どの試験がロットのスキップ試験により実施されたのかを特定しなければならない。</p>
7.14	<p>適切な数量の医薬品有効成分並びに添加剤のサンプルを、有効期間もしくは再試験日の最低1年後、もしくは販売後1年間、保存しなければならない。</p>	<p>もし添加剤が小分け、加工、バルクより梱包される場合は、添加剤のバッチを代表する保持サンプルを有効期間もしくは再試験日の最低1年後、もしくは販売後1年間、保存しなければならない。</p>
7.15	<p>小分け業者もしくはラベルの張替え業者は、製品の安定性が小分けもしくはラベルの張替えによって悪影響を受けないことを保障しなければならない。</p>	<p>添加剤の安定性並びに有効期間の設定は、主に添加剤製造者の責務である。 もし添加剤が、販売業者により他の容器に移し替え、もしくは小分け</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

	<p>規定された有効期間もしくは再試験日を証明する安定性試験を、もし医薬品原料がオリジナル製造業者が使用する容器と異なる容器に小分けされる場合には実施しなければならぬ。幾つかの添加剤は製造元を必要としないことが認識されている。幾つかの添加剤は追加の安定性試験を必要としないことが認識されている。</p>	<p>された場合、安定性並びに保存期間（再試験、有効期間）の検討を考慮しなければならぬ。 小分け場所で使用される、容器のタイプ、1次包装材料、並びに保存条件は、保存期間（再試験もしくは有効期間）が添加剤に規定される場合に、考慮されなければならぬ。 オリジナル製造業者により提供される推奨有効期間は、延長する有効期間（再試験もしくは有効期間）を証明できる安定性を保証しない限り延長すべきではない。 このような場合、容器の種類並びに保存条件は明白に規定されなければならぬ。もし特別な保存条件が必要な場合には（例：遮光、熱等）、このような制限はラベル上に明記されなければならない。</p>
8	<p>苦情</p>	<p>顧客の苦情並びに不良品の可能性に関する情報は、書面での手順に基づき、担当者により体系的に書面化され、調査されなければならない。</p>
8.1	<p>全ての苦情並びに不良品の可能性に関する他の情報は、対応策並びに製品のリコールの判断基準を含む書面での手順に基づき、注意深く検討しなければならない。</p>	<p>調査を公式に行い、苦情が確認された場合、原因の特定、初期対応並びにフォローアップ並びにコミュニケーション手段をタイムリよく記録しなければならない。例：顧客に対し、オリジナル製造業者、当局等 苦情記録は保存され、さらなる改善策もしくは防止対策を確立する為に、苦情の傾向、頻度並びに重大性に関して、定期的に検討しなければならない。</p>
8.2	<p>製品の不良に関する如何なる苦情も、記録し、原因もしくは苦情に関する理由（例：小分け製品、オリジナル製造工程、等）を十分に調査しなければならない。</p>	<p>調査により報告された不良が単一バッチ製品に限定されるものなのか、もしくは医薬品原料に不良が発見されるかもしくは疑われる場合、他のバッチも確認すべきかどうか考慮しなければならない。</p>
8.3	<p>もし医薬品原料に不良が発見されるかもしくは疑われる場合、他のバッチも確認すべきかどうか考慮しなければならない。</p>	<p>調査により報告された不良が単一バッチ製品に限定されるものなのか、もしくは医薬品原料に不良が発見されるかもしくは疑われる場合、他のバッチも確認すべきかどうか考慮しなければならない。</p>
8.4	<p>必要な場合、リコールを含む適切なフォローアップアクションを、苦情の調査並びに評価の後に、取らなければならない。</p>	<p>商品のリコールに関しては9章を参照</p>
8.5	<p>製造業者並びに顧客に、製造上の欠陥、梱包、劣化もしくは医薬品原料に関する他の重大な品質問題に対応する対応が必要な場合、連絡を行わなければならない。</p>	<p>製品の品質に関する重大な問題が確認された場合、同一バッチを入手した可能性のある上流の製造者並びに下流の使用業者に連絡しなければならない。</p>
9	<p>リコール（回収）</p>	<p>米国においては回収は規制上特別な意味を持ち添加剤には直接適用されない；それ故、retrieval（回収）が米国では用いられる</p>
9.1	<p>迅速に、かつ効果的に市場より不良品もしくは不良が疑われる商品を回収する体制がなければならない。</p>	<p>サブライチエインに関する機能は、書面の手順にて添加剤の回収（回収：retrieval）が迅速にかつ効果的に運用できるように実施されなければならない。 その手順は下記の通りでなければならない： ・含有されるリスクに応じ回収（回収：retrieval）がどのようなプロセスで実行されるかを記載する。 ・明白な責任と共に意思決定プロセスの記載 ・プロセスにおける機能の確立（例：品質保証、販売、物流、所轄官庁、等） ・連絡プロセス並びに文書化 ・製品を回収（retrieval）為に必要な段階の確立</p>

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

9.2	オリジナル製造者に回収の連絡を行わなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
9.3	如何なる回収活動の体系化に関する書面での手順を、確立しなければならない。 これらは定期的に調査し、更新されなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
9.4	回収された製品は安全に隔離された場所に結果が判定されるまで保存 しなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
9.5	重大もしくは生命を脅かす状況に於いては、全ての顧客並びに製品が販売 された全ての国の所轄官庁に対し、製品の回収の意思を速やかに報告 しなければならない。	9.1 を参照
9.6	全ての記録は、任命された回収担当者が直ちに入手可能でなければならない。 これらの記録は顧客に供給された製品（輸入品を含む）の情報を十分に 包含しなければならない。	9.1 を参照
9.7	回収に関する実効性の効果を定期的に、評価しなければならない。	説明を要しない (self explanatory)
10	返品	
10.1	供給者に返品された製品は、指定された手順に従い、適切に指定し、取り扱い 最低でも指定された領域に隔離し、指定された担当者により評価され処分 されなければならない。製品の品質を超える疑いが持たれる場合は、製品の 再供給並びに再使用を検討してはならない。	返品された製品は、判定が審査中として扱わなければならない。 取り扱い、ラベリング、試験並びに如何なる返品された添加剤の処理に 関する手順は書面での手順に従わなければならない。 返品された製品は添加剤の名称とロット番号（もしくはバッチ番号）、 返品の原因、返品された数量、処理日、最終結果を記載しなければならない。
11	不適合品の取り扱い	説明を要しない (self explanatory)
11.1	不適合品の取り扱いは、手順に従いその不適合品が市場に出荷、もしくは 再出荷されることを防止しなければならない、 処理、廃棄、返還、並びに再分類等の全ての活動を記録しなければならない。	調査はその問題の再発防止策と共に、書面化されなければならない。
11.2	他のバッチに影響があるかどうか確認するための調査を行わなければ ならない。	
11.3	他の用途へのダウングレードを含む、製品の処置は書面化されなければ ならない。	説明を要しない (self explanatory)
11.4	不適合品は規格を満たす為に、他の製品と決して混合してはならない。	説明を要しない (self explanatory)
12	出荷と運送	
12.1	製品は、管理条件がある場合には、その条件を担保する方法に従い 運送されなければならない。（例：温度、環境からの保護） 運送手順は製品に悪影響を与えてはならない。	運送条件並びに使用される装置は、製品の特性に従い決定されなければならない。 ならない。特別な運送条件は、モニターし記録しなければならない。
12.2	特別な運送、並びに、もしくは保管条件の要求事項は、ラベル上に記載され なければならない。もし医薬原料を、製造者の製品管理システムの管理外 に移動しようとする場合には、製造業者の名称、住所、成分の品質、 特別な運送条件並びに特別な法的要求項目をラベル上に記載しなければ ならない。	配送に伴う書類には、保管・運送に関する特別な条件を記載しなければならない ならない。製薬企業と同意がある場合、オリジナル製造業者に関する情報は 他の方法、もしくはラベルとは別の他の書類にて供給できる。
12.3	製品の供給者は、製品の運送契約請負者が適切な保管、運送条件を認識し、 行うことを保障しなければならない。	供給者は、契約請負者に適切な保管並びに運送条件に関する必要な特別な 条件に関する情報を提供しなければならない。契約請負者の要求事項 の遂行能力を評価しなければならない。

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline - attachment -

<p>12.4 液体（タンク）並びにバルクもしくは梱包された製品を運搬する場合には、適切な清掃方法、2次汚染の防止に関する手順を備えなければならぬ。</p>	<p>バルク品の運送に関する最善の方法は、専用機器を使用し、取り扱いは手順を取り決めることである。もしこれができない場合は、運送機器のタイプ並びに適切な供給機器（例：シーラー、接合部、ホース、ポンプ）を特定しなければならぬ。使用される材質は、運送される添加剤に適していないからではない。封入材、もしくはホースと運送される製品の不具合に起因しては、特に溶剤の場合を考慮するべきである。洗浄手順並びにその頻度を証明する書類は、異なる製品の積み込みを行う場合（切り替え）に際し、使用しなければならぬ。制限貨物も、もしくは、その前に受け入れた貨物のリストを連絡し、運送会社と確認しなければならぬ。バルク運送機器並びに供給機器の変更は適切に管理され、評価され最終的に契約者により承認されなければならぬ。</p>
<p>12.5 医薬品原料のバルク輸送の場合は汚染並びに2次汚染を防止するための多くの予防策が必要である。最善策は専用の機器、タンク、もしくは容器を使用することである。</p>	<p>12.4 を参照</p>
<p>12.6 包装資材並びに輸送容器は輸送中に医薬品原料の破損を防止するために適切でなければならぬ。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>12.7 バルク輸送に関しては、承認された洗浄手法が荷積みと荷積み間に行われなければならない、また先の制限貨物のリストを輸送会社に提供しなければならない。</p>	<p>12.4 を参照</p>
<p>12.8 輸送中の製品に対する、許可されていないアクセスを防止する手段をとらなければならない。</p>	<p>保安上の見地からの考察が、なされるべきである。例えば、バルク添加剤の輸送には、封ろうシステムが用いられるべきである。コンテナは開封防止封かんを備えていないからではない。</p>
<p>12.9 保安上の見地に関する一般的な国際的な要求事項（例：防爆、環境汚染、等）に注意をはらわなければならない。</p>	<p>説明を要しない (self explanatory)</p>
<p>13 委託業務</p>	
<p>13.1 GMP 並びに GTDP ガイドラインに関連して行われる活動を他の団体に委託する場合には書面での契約書にて合意しなければならない。</p>	<p>それらの活動の権限は契約もしくは技術契約によって委託されなければならない。</p>
<p>13.2 契約を行うものは、契約受託者の GTDP 遵守事項を契約前に評価しなければならない。</p>	<p>その評価には、契約受託者の施設並びに品質システムを含めなければならない。</p>
<p>13.3 全ての契約受託者は、これらのガイドラインの要求事項を遵守しなければならない。2次汚染並びに履歴管理に特別な考慮を行わなければならない。</p>	<p>12.4 を参照</p>
<p>13.4 契約を行うものと契約を請け負う者の間には、責任、GDP 並びにどちらの団体がどの品質対策に責任を持つかが詳細に規定し、委託したことを示す書面にて確認された契約もしくは正式な契約書がなければならない。</p>	
<p>13.5 下請けは特定の条件下では、契約者との合意を条件として特にサンプリング、分析、小分け並びに再ラベリング等の活動に関しては許容される。</p>	



**The IPEC
Excipient
Composition
Guide
2009**

この書類は医薬品添加剤産業のための自主的なガイダンスであり、その内容は規制要求事項と解釈すべきでない。本ガイドに述べられている事項のための別の取り組みが実施されるかもしれない。

目 次

1.1	Purpose	1
1.2	Scope	1
1.3	Principles Adopted	1
1.4	Layout	2
2	General Guidance	2
2.1	Differentiation of Excipients and APIs	2
2.2	Definition of Excipients	2
2.3	Intended Uses of Excipients	3
3	Types of Excipients	3
3.1	Standard Excipients	3
3.2	Mixed Excipients	3
3.3	Co-processed Excipients	3
4	Assessment of Composition Profile	3
4.1	Types of Components and Physico-Chemical Characterization of Excipients	4
4.2	Concomitant Components	4
4.3	Additives	5
4.4	Processing Aids	5
4.5	Degradants	5
4.6	Residual Solvents	5
4.7	Other Components	5
4.7.1	Unreacted Starting Materials	6
4.7.2	Residual catalysts or metal reagents	6
4.7.3	Reaction By-products	6
4.7.4	Raw Material Components	6
4.8	Components having Exposure Concerns	6
5	Establishing an Excipient Composition Profile	7
6	Process Change	7
7	Communication of Excipient Composition	7
7.1	Regulatory Requirements	8
7.2	Information Disclosure	8
8	Confidentiality Agreements	8
9	Glossary	ii
	APPENDIX	12

1 はじめに

1.1 目的

本ガイドは添加剤製造業者が医薬品添加剤の組成プロファイルを確立するための手引きを提供するものである。組成プロファイルは添加剤供給業者或いはユーザーによる規制の目的、品質の一貫性、製造工程のモニタリングや変更管理、製品規格設定或いは安全性評価に使用することができる。

1.2 範囲(スコープ)

このガイドラインは既存及び新規の化学物質の両方を含むすべての添加剤をカバーするように意図されている。本ガイドは添加剤の全般的な組成の評価のための方針とその情報をどのようにユーザーや規制当局に開示するかを添加剤製造業者に提供することを意図したものである。また、それは添加剤ユーザーに添加剤の組成が影響するもの及びこれが医薬品に如何に影響を与えるかを理解する手段を提供することができる。しかしながら、ガイドは各適用のためのケースバイケースで評価しなければならない添加剤の投与ルートや機能を考慮していない。さらに、本ガイドはそれらがたとえ薬効成分としての機能を有するものであっても、本ガイドは添加剤として使用される物質にのみに適用される。

このガイドを導入する際に、各製造業者はこれをいかに特定の製品及び工程に適用するかを考慮しなければならない。さらに、組成プロファイルの開発がある添加剤には技術的に適していないかもしれない。本文中の“should”や“it is recommended”は“must”を意味するものではなく、本ガイドの適用においては常識的に判断されなければならない。

本ガイドは一般の添加剤製造業者固有の情報をつくることを意図したものではない。添加剤ユーザーへの適切な情報提供の仕方に関する助言のためのものであり、7章及び8章を参照すること。ある添加剤組成情報の秘密事項はユーザーによって認められなければならない。規制要求に適合するためや、製造業者の知的財産を保護するために、秘密保持契約などのもので適切に扱われなければならない。これはドラッグマスターファイルなどの手段を通して添加剤製造業者によって規制当局に直接、添加剤組成情報を提供することになる。

1.3 採用した理念

本ガイドは添加剤がしばしば医薬品用途以外の使用があることを念頭に置きながら、国際的に適用すべきである。さらに、医薬品添加剤は広範囲の薬物やさまざまな投与剤形に使用されている。国際的なガイドラインとして、本書は法的要求事項を定めるものでもなく、またすべての添加剤の個々の特性を定めるものでもない。ICH Q3A (R2) Impurities for New Drug Substancesのような現行のガイドラインは本質と定義によって不活性成分である既存或いは新添加剤のどちらにも適用しないし、これらの基準に支配されるべきでない。

1.4 レイアウト

本ガイドはいくつかの項に分かれている。はじめにガイドライン概要の項では医薬品添加剤に見られる成分の本質と起原を考えるための背景議論の必要性を規定する。次の項は成分のタイプとソース、成分プロファイルの構築及び添加剤ユーザー或いはまた規制当局へのそれらの情報の伝達方法を含む。最後の項には定義やその他の書類への参照及び成分プロファイル作成に有用なウェブサイトを含む。

2 ガイドライン概要 General Guidance

2.1 添加剤と薬効成分の違い

薬効成分と医薬品製剤との関連で、不純物は以下のように定義された：

- 不純物：新薬として定義された化学物質ではない新薬物質中の成分（ICH Q3A (R2)）
- 不純物：製剤原料或いは医薬品中の添加剤ではない新医薬品のすべての成分（ICH Q3B）
- 不純物：望ましい物質ではない中間体或いは薬効成分中の成分

添加剤は、それらがしばしば多成分であるので状況はより複雑であり、あまり良く定義されていない。添加剤の機能は表示物質以外の成分の存在に依存することがある。したがって、上記の“不純物”の定義を添加剤に適用すると誤りを導くことになる。それらの成分と真の不純物を区別するために、添加剤を論議する際の適当な表現は“マイナー成分“或いは”共存成分“である。例えば、最適な滑沢効果のために必要なステアリン酸マグネシウム中の結晶水のように。

添加剤には薬効成分としても使われることがある。しかしながら、本ガイドで採用したアプローチは添加剤に限定し、薬効成分として使用した場合の要求事項を満足しないことがある。

2.2 添加剤の定義

医薬品添加剤は安全性を適切に評価された薬効成分以外の成分であり、薬物送達システムに意図的に含有されるものである。例えば、添加剤は：

- 薬物送達システム製造工程の補助
- 保護、支持或いは安定性、バイオアベラビリティの向上及び患者の受容性
- 製品の識別性を助ける
- 全体的な安全性、有効性或いは保存や使用時の薬の搬送などの特性の向上

動物、植物或いはまた合成からの複雑な混合物を含む医薬品添加剤の多様性のため、それらの特性を示すためには異なったアプローチが必要である。生物学的な方法により製造されるより複雑な添加剤については、その組成を理解するためには広範囲な物理化学的な特性を示す必要がある。

2.3 添加剤の使用目的

上述したように、医薬品添加剤は極めて広い範囲の入手可能な医薬品に使用されているさまざまな物質である。異なった投与ルートに使用される添加剤は組成プロファイルの異なった理解が必要であるかもしれない。添加剤製造業者はそれがどのように使用されるかを想定しようとするべきである。しかしながら、商業目的のために、この情報をユーザーから必ずしも入手できないものである。

3. 添加剤の種類

3.1 標準的な添加剤

標準的な添加剤は混合添加剤(3.2 参照)やコプロセス添加剤(3.3 参照)ではない公定書或いは非公定書記載の物質として定義される。それらは共存物質、残留工程助剤や添加物などの他の成分を含むことがある（Appendix 1 参照）。

3.2 混合添加剤

混合添加剤は低～中程度のせん断工程により製造された2種類以上の公定書或いは非公定書記載の物質の単純物理的混合物として定義される。個々の成分は混合されているが、個々の化学

的物質は残っているもの、即ち、成分の本質は化学的に変化していない。混合添加剤は固体或いは液体である。単純物理的混合は一般的には短時間である。混合の延長や高エネルギーの付与に関しては、この種の組み合わせはコプロセスングと見なされなければならないかもしれない。

3.3 コプロセス添加剤

コプロセス添加剤は単純な物理的混合では得られないような性質を物理的に修飾するように設計した2種類以上の公定書又は非公定書収載の物質の組成物であり、著しい化学的な変化のないものである。しかしながら、場合によっては必要な成分の形成が起こることもある、例えば、in-situの塩形成のような。コプロセスングの方法には、造粒、スプレードライ、溶融押し出し、粉碎等の多くの異なった標準的な単位操作が用いられる。特別な操作の選択は使用する物質やその形状（例えば、乾燥粉末或いは液体）及び目的とする特定の物理的性質に依存する。同様に成分の比率は目的とする性能により変わる。

4. 組成プロファイルの評価

本章において論じるいくつかの情報は、所有者或いは所有者の企業秘密を考慮されるかもしれない。そのような所有者の情報は秘密開示契約のもとでユーザーに開示される（8章参照）か、米国や日本のような国では添加剤ドラッグマスターファイル（DMF）を介して規制当局に直接提供される。欧州においては同様の添加剤DMFはないが、欧州薬局方（Ph.Eur）に各条をもつ添加剤に対してはその秘密事項は自主的な適合性証明（Certificate of Suitability）によってカバーされることができる。

4.1 成分の種類と添加剤の物理化学的性質

医薬品添加剤の成分プロファイルは定められた製造工程により製造された代表的なロット中に存在する成分と定義される。添加剤の主成分はそのほとんどの場合、それが使用される医薬品中で機能を果たすことができるものである（また、それは‘名称上の’（Nominal）添加剤として知られている；Appendix 1を参照）。また、その他の必要成分、即ち、共存成分、添加物及び工程助剤が存在するかもしれない。未反応の出発物質、反応副生成物、分解物及び残留溶媒もまた添加剤製造工程の必然的な結果として存在するかもしれない。これらの成分は添加剤工程の別の段階で生じることもあり、添加剤成分プロファイルの一部と考えられる。これについては4.3章以降で詳細に論じる。

最後に、混入物質が存在するかもしれない、即ち、添加剤の製造工程（合成および精製）からの直接的な物質ではなく、環境（例えば、人、装置、包装、他の製品）のような外部因子からの物質である。混入物質は組成プロファイルの一部とは見なされない；しかしながら、それらは製造管理及び品質管理基準（GMP）を通して管理されるべきである。

添加剤は一般的には更なる精製なしに使われるので、添加剤製造業者は必要に応じて成分の確認と適当な限度を設定すべきである。これらの限度は適当な安全性データ、公定書に記載された限度或いはその他の要求事項や妥当なGMP考慮に基づいたものであるべきである。好ましくない成分が設定した限度を超えないために、製造工程は適切に管理されるべきである。

多くの添加剤において、すべての成分を分別し、定量することができないことがある。その成分に関連した方法と規格については妥当化されるべきである。従来からの使用により認められ、その地位を確立している多くの添加剤があるが、それらについては、もしそうでないことを示唆するような科学的な証拠が現れないならば、安全性の目的のためにすべての成分を同定し、その安全性を再評価する可能性や必要性はない。組成プロファイルの作成において、各成分の確認、分類及び定量化（幅で表示）を含むべきである、或いは、もし確認できないならば、保

持時間などの定性的な記述を含むべきである。妥当な報告の基準は ICH Q3A(R2)ガイドラインを利用することができる。

4.2 共存成分 (Concomitant Components)

しばしば添加剤成分と機能性の間にはバランスがある。添加剤はしばしばそれが共存成分（主成分に付加している物質）を含むことにより機能することがある。これらの成分は組成プロファイルの一部として考えるべきであり、したがって、好ましくない成分や添加成分（添加物、工程助剤或いは他の成分）と混同すべきではない。注意：水はその医薬品添加剤中の役割に依存して共存成分として、或いは好ましくない無機成分のどちらにも分類されることができる。

4.3 添加物 (Additives)

添加物は物理的・化学的性質を改善するために、例えば、抗酸化剤、安定化剤、pH調整剤或いは流動化助剤など、その添加剤に意図的に加えられた化学物質である。通常、添加物は添加剤の製造時に単純混合により組み込まれ、それらの意図された効果を付与するために必要な量だけを添加する。添加物は公定書グレードである必要は無いが、意図した用途に対して適当な品質であるべきであり、その安全性はその提示用途に対して適切であるものとして評価されなければならない。したがって、添加物は添加剤の機能や最終製剤の有効性・安全性に有害な影響をもたらしてはならない。

4.4 工程助剤 (Processing Aids)

工程助剤は必要な特定の工程や、添加剤の製造工程にプラスになる、例えば、製造工程中の安定性を与えたり、化学合成反応を促進したり、化学的或いは物理的プロセスの改善（例、ろ過助剤）又は、添加剤の収率を上げるために使われる化学物質である。添加物と同様に、工程助剤の安全性は評価されなければならないし、対象とする用途に対して適当であることを示さなければならない。工程助剤は添加剤の製造工程中で取り除かれるかもしれないし、或いは工程の除去能力によるが、最終添加剤中に低レベルの残留物として残るかもしれない、その場合にはその添加剤が使用される最終医薬品製剤の安全性と有効性を損なうべきではない。

4.5 分解物 (Degradants)

いくつかの添加剤は種々の要因により経時的に分解することがある、例えば、熱に不安定、湿度の高い環境での空気中の水分との反応、酸素、残留の触媒、原料／包装材料或いは添加物や処方中の API(薬効成分)や他の添加剤との反応など。そのような反応の副産物は総称して分解物として知られている。新規の化学的添加剤には、実施可能であれば、分解物は強制劣化／過酷試験などを使って同定されるべきである。

4.6 残留溶媒 (Residual Solvents)

残留溶媒は製造工程中の不完全な除去によって添加剤中に残った有機或いは無機溶媒（その起原に関係なく）である。注意：残留溶媒はまた共存成分として分類されることができる。添加剤中の残留溶媒について直接的に指定したガイドラインはない。医薬品中の残留溶媒は ICH Q3C(R3)に述べられている。添加剤は医薬品の一部であるので、医薬品中の残留溶媒の全含量への寄与は評価されなければならない。いくつかの添加剤は ICH Q3C(R3)の限度値を超える残留溶媒レベルを持つであろう。これは容認されるが；ICH Q3C(R3)オプション 2 が当該ケースに使用されなければならない。

4.7 その他の成分 (Other Components)

上記の成分に加えて、存在するかもしれない他の成分として、添加剤の定義した構成要素（主成分／共存成分）だけでなく、添加剤の製造工程の変化の直接的な結果として存在する有機或いは無機成分がある、例えば、

- 重合に用いられるモノマーのような未反応の出発原料

- 残留触媒或いは金属試薬
- 反応副生成物（例えば、異性体や副反応物）
- 原料成分（特に天然物原料物質）

4.7.1 未反応出発原料 (Unreacted Starting Materials)

製品の製造に必要な化学量論を超えた過剰の反応物質があり、その反応物質が次工程で充分に取り除かれない場合、未反応出発原料が残ることがある。それらはまた反応が完全に進まなかった結果として原料があるレベルで残ることがある。例えば、多くの合成ポリマーにおいて未反応ポリマーは一般的であり、それ故、許容限度内で適切に管理されるべきである。

4.7.2 残留触媒或いは金属試薬 (Residual catalysis or metal reagents)

添加剤の製造工程に触媒が使われることがあり、定量する必要のあるかもしれない最終添加剤中の残留触媒の可能性を導く。最近、EMEA は医薬品製剤中の残留金属触媒と金属試薬についてのガイドラインを公示した。もしこれらの金属が添加剤中に存在する場合、それらは適当な方法で管理されるべきであり（例えば、供給業者の適格性或いはまた適切な管理）、添加剤の規格に含まれるべきである。

4.7.3 反応副生成物 (Reaction By-products)

ある成分はプロセス化学の副反応が起原であることがある。実際、多くの反応はいくつかの副反応を有する。これらの副反応には望ましい製品の異性体の形成を含む。もし副生成物に毒性の可能性があれば、その副生成物は確認、定量され、限度値を設定されるべきである。

4.7.4 原料成分 (Raw Material Components)

添加剤の製造に使用される多くの原料、特に天然物由来のものはさまざまな組成を示す。これは地理的、気候或いはまた種変動の結果としてのこれらの物質の起源に固有である。さらに、原料物質の不純物が工程の最期まで持ち越されたり、最終の添加剤中に存在することがある。もしこれらに毒性の可能性があれば、確認、定量及びこれらの不純物を管理することが重要である。

4.8 汚染懸念のある成分 (Components having Exposure Concerns)

可能であれば、添加剤製造業者は汚染の懸念のある成分、例えば、外因性内分泌かく乱化学物質（環境ホルモン）、アレルギー、遺伝毒性物質、非経口用途のための添加剤中のエンドトキシン（内毒素）などを特定し、適切な限度値を設定すべきである。

例えば、遺伝毒性の可能性を持った成分（遺伝毒性不純物）が医薬品添加剤中に存在することがある。もし遺伝毒性不純物が添加剤中に検出された場合、それらの毒性の可能性を評価し、許容限度値を設定すべきである。添加剤中の汚染懸念のある成分に対する特別なガイドラインはないが、EMEA の遺伝毒性不純物ガイドラインが新規の添加剤の限度値を設定するために役立つかもしれない。（安全な使用の確立した歴史をもつ既存の添加剤に対しては、新しい知見が得られないならば、許容レベルを超える更なる管理は必要ない。）

5 添加剤組成プロファイルの設定 (Establishing an Excipient Composition Profile)

可能であれば、添加剤製造業者は添加剤の主成分が確認され、それらの通常の濃度範囲が決定される組成プロファイルを設定すべきである。状況によっては、許容限度は健全な科学を用いてリスクアセスメント（危険性評価）に基づくべきである。