

契約研究所が含まれる。

顧客支給品の管理：製造業者は顧客の添加物に取込まれている顧客支給品の保守、検証/保管の手順を設定、維持しなければならない。製造業者による検証（verification）は顧客へ合格品を供給する責務を軽減するものではない。欠損、損傷、その他使用には不適格な製品はいずれも記録し、顧客に報告しなければならない。この場合、手順は製品の処分及び交換の許容範囲が適切でなければならない。

製品の識別及びトレーサビリティ：原材料受領から中間製品を通り最終製品までの全ての項目を明確に識別し、文書化されたシステムで追跡できなければならない。本システムでは、製品の追跡が上流にも下流にもできなければならない。加工材料の製品に用いた原材料の確認はバッチ番号方式（batch numbering system）、又は他の適切な方式により追跡できなければならない。最終製品は顧客まで追跡できなければならないし、製品のリコールのために必要な場合に検索できなければならない。

表示：添加物包装のための表示要件は輸送及び安全性を含めて国内外で適用される規制要件に従うものとする。手順は包装時に添加物の品質と純度を保護するために用いられ、正しい表示を全ての容器に添付しなければならない。良い表示システムは少なくとも次の項目を守らなければならない：製品、製造業者、販売者の名称、ロットやバッチの完全な経緯を確認するためのロットやバッチ番号、基本表示ラベル(master label)（註：指定の個体は適切な基本表示ラベルに対して求めに応じて印刷されたラベルや新たなラベルを検閲しなければならない）、個別の容器や混同を防ぐ保管区画の表示、他の文書での請求による公式発行表示ラベル、正確なラベル発行数、十分な表示容器数、保存コピー、算出による残余量、もしあれば、ロット、バッチ数により生じた残余ラベルの廃棄と一緒に単位包装及び保存ラベル数と発行ラベル数の調整、適切な分割や管理なしに1つのロットやバッチより多くのラベルの廃止

添加物を包装ラインでラベル、印刷前バッグに包装、タンク車でバルクを出荷する場合、上記の要件を満たすような文書体系にしなければならない。

特別な保管条件（遮光、遮温など）の必要性がある場合には、そのような制約をラベルに表示しなければならない。

保存試料：添加物の返品試料は有効期限後1年間、出荷が完了後1年間、又はそれ以上保存しなければならない。試料の量は規格試験を実施するために必要な量の2倍としなければならない。

工程管理

建物及び施設：全ての建物、製造工程の包装、又は添加物の保存で使用される建物は掃除、維持管理、適切な管理業務を促進するために適切な広さ、建造様式、場所がなければならない。

交差汚染の防止：交差汚染は製造工程及び施設の設計で配慮がされなければならない。交

差汚染の程度の最小化は添加物の使用目的と安全性によって決めなければならない。

使用上の注意の程度は交差汚染の最小化のために製造施設の状態を適切にすることが望まれる。2つの異なるグレードの同じ添加物を同じ建物、又は同じ器具で製造する場合、前に製造したグレードの製品から今回の製品に微量な持ち越しが起こる可能性がある。この混入の拡散は添加物の官能性や安全性を変化を惹起しないことが明らかな場合、これは許容範囲内と考えられる。

この添加物の製品を最初に回収する時、きれいな環境で、粉じん、他の添加物、工業用化合物のような空中汚染物質に曝露されないようにしなければならない。最初の検討は建物と施設的设计であり、そのため内部で行われる操作は添加物の実際の汚染、又は汚染の可能性の原因とはならない。

空調：添加物工場の空調は交差汚染を防ぐように設計されなければならない。同じ添加物の処理工程とした専用領域では、排気の一部を同じ領域に再循環することは許される。特に数種の製品が同時に処理されている場合には、多機能な領域における操作システムの妥当性は注意深く分析しなければならない。

数種の製品が密閉容器と配管システムで完全に遮蔽されている多機能領域では、その状態が他の規制（環境、安全性等）と矛盾しなければ、吸気のろ過が及ぶ限り（新鮮な外気と再循環内気の混合）許される。しかし、空調システムの妥当性を示すデータがなければならない。処理工程により不活性ガスが必要な場合、同等の規定を適用しなければならない。

掃除及び衛生状態：適切な洗浄度は添加物製造施設的设计には重要な事項である。製造、処理、包装、添加物の保存に用いる全ての建物は清潔な衛生状態を適切に保たなければならない。建物及び施設の掃除に用いる物質、機器、方法、掃除計画について充分で詳細な記述並びに公衆衛生の責任者の任命に関する手順書を設けるべきであり、手順書は遵守され、定期的に検閲されなければならない。適合性について文書化しなければならない。

全ての建物はげっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫による進入を防がねばならない。廃棄物は適切な時期に適切な方法で収集し、廃棄されなければならない。しかし、多くの出発原料、特に植物はいくつかの避けたい汚染（げっ歯類や他の動物の汚物や進入）の可能性がある。製造業者は保管領域でそのような汚染や侵入の増加や他の工場の領域への拡散を防ぐ十分な管理方法を持たなければならない。

その他の施設懸案事項：製造、処理、包装、添加物の保管に用いられる全ての建物は修理についても良い状態で維持管理しなければならない。次の項目について特に考慮すること：

照明：適切な照明を全ての領域に施さなければならない。

配管設備：添加物と接する水は添加物の汚染に関与する問題がない配管システムで常に陽圧で供給しなければならない。配水管は適切な大きさで、下水管に直接接続し、逆流を防ぐために空気遮断、他の機械的装置を設けなければならない。

洗濯及び便所設備：温水及び冷水、石けん、又は洗剤、エアドライヤ、又は使い捨てタオ

ルを含め適切な洗浄施設を設け、清潔な便所施設は作業領域に容易に接続できなければならない。

機器：製造、処理、包装、添加物の保管に用いる機器は適切な設計、適切な大きさ、その操作、掃除、維持管理を行いやすい適切な場所にしなければならない。

屋外機器：一部の培養タンク、反応容器、他の一部の機器は建物内に据えることができず、処理工程のかなりの部分を屋外で行うことがある。そのような処理工程は閉鎖環境で行われれば許容される。

多目的機器：多くの添加物は多目的な機器を用いて製造される。一部の例外として、そのような多目的な使用のため有効な手順書に従って機器を適切に掃除して満足のいく結果が得られている。その手順計画では、製品、中間体及び前回製造した製品、中間体の安全注意事項に応じて個別の洗浄手順の必要性について考慮しなければならない。簡単には除くことができない残渣が残る製品は専用の機器で製造しなければならない。

多目的な機器を用いる場合、交差汚染、汚染の可能性を検討するには前回の使用法を決めることが重要となる。機器の洗浄及び使用記録は望ましい、多分好ましいのだが、前回の使用を決定する唯一の方法ではない。前回のロット、バッチを明確に識別し、機器の洗浄を明らかにする文書システムはいずれも許容される。

洗浄及び消毒手順を代表的な製品の取扱を通じて当該担当者により適切に可能であれば設定しなければならない。これらの手順は製品及び処理工程の特定の要求以上、又は満たすように計画しなければならない。従業員や管理者の指針となるよう文書化したスケジュールで規定しなければならない。有効で通常の洗浄計画は、汚染の供給源として微生物や役割を果たす製品残渣や塵を除去する場所に置かなければならない。

供給業者は洗浄の有効性と効率性、機器の部品毎に消毒の手順を示さなければならないし、機器の洗浄状態を記録しなければならない。検証データは洗浄手順が満足のいくものであることを証明しなければならない。評価には微量の汚染物が顧客に供給した製品に影響を及ぼす可能性があることを考慮しなければならない。汚染原材料に接触した全ての機器は徹底的に洗浄し、添加物と接触する前に消毒しなければならない。

管理環境：環境管理は細菌汚染、熱、空気、光曝露により惹起される劣化を避けるため必要になる可能性がある。予防に必要な程度は処理工程の段階に応じて変わる可能性がある。遠心機のバッグの解除、移送ホースの使用（特に粉末の移送に用いる）、乾燥機器やポンプ操作のようなオペレーターが直接接触することにより引き起こされる汚染を最小限にするように機器は設計しなければならない。移送の衛生設計や機器の処理工程を評価しなければならない。可動部分について製品の汚染を避けるために密封や充填剤の完全性を調べなければならない。

一部の処理工程で必要な特別の環境（不活性気体、遮光）は製品の品質管理を確実にするために常に監視しなければならない。不活性気体が必要な場所では、ガスは原材料として処理しなければならない。特別な環境で障害が起こる場合、障害が添加物の品質を落とす

ことはないことを示すために十分な事例や適切な根拠を文書化しなければならない。そのような環境に対する配慮は添加物の純度試験完了後に重要度が増す。

構造：処理工程における機器の接触表面は添加物の品質特性を変化させないように非反応性、無添加、無吸収になるような構造にしなければならない。滑沢剤や冷却剤のような作業に必要な物質は成分、添加物容器、密栓、中間体、最終添加物と接触してはならない。食品グレードの材料は製品の曝露や汚染の可能性のある場所で用いなければならない。

維持管理：機器及び器具は添加物の規準や特性の規定や設定、要件を超える不具合や汚染を避けるため適切な間隔で（必要な場所で）消毒、維持管理しなければならない。添加物の製造、処理工程、包装、保管で用いる器具を含めて重要な機器の維持管理を継続するために文書化した手順を定めなければならない。作業の前後で使用した機器の添加物のバッチやロット、実施した保守の状況、機器及び器具の予防的な保守管理の記録を保存しなければならない。

これらの記録はログ、コンピュータデータベース、又は他の適切な文書管理で行うことができるが、システムは各作業を実施した責任者を適切に確認することができるものでなければならない。給水設備及び飲料用水質水は添加物製造で用いられる可能性があるが、設定した水質基準が飲料水の規制要件に一致しなければならない。製造業者が規格やDMFで局方品質の水を指定した場合には、水は特定の局方規準に合致しなければならない。定期的試験の成績で病原微生物のないことを含めて化学的微生物学的基準を遵守していることを示すようにしなければならない。データは地方自治体の水道専門家から入手するなら、製造業者によって分析する必要はない。

飲用水は添加物の多くの処理工程で用いられるものの、純水も添加物の製造で広く用いられている。純水に用いられる脱イオン水、限外ろ過水、逆浸透水システムでは、微生物の繁殖の可能性があることが良く知られているため、このようなシステムは適切に検証して、管理しなければならない。

適切な管理方法として水質規格及び関連した作業レベル、微生物レベルが規定を越えた場合の救済処置、再生・消毒・殺菌のような適切な保守管理手順の設定が含まれる。

化学的、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しなければならない。そのような規格は水を用いる時の処理工程の時期や処理工程によって変動する。水質基準は添加物の対象とする用途に反映しなければならない。純水の微生物学的、化学的検査の頻度はその水を用いた処理工程の時期、検査結果を含めた種々の要因による。

上記の純水について論じたものと同様な原則が殺菌・パイロジェンフリーの添加物製造工程で用いられる注射用蒸留水にも当てはまる。注射用蒸留水（WFI）システムは微生物を監視し、最終製剤における要件として検証結果及び監視報告書を検閲しなければならない。

限外ろ過及び逆浸透システムを含めて最高の純水、注射用蒸留水システムでもエンドトキシンの発生の可能性がある。最終添加物製品がパイロジェンフリー、滅菌されたもので、注射用製品製造で用いられるものであった場合、エンドトキシンを管理するシステムの検

証を行い、処理水のエンドトキシン検査（LAL法を推奨）をルーチンで実施しなければならない。

無菌・滅菌製造：無菌、滅菌製造に用いる滅菌添加物の製造について技術的な課題を提起する。無菌操作ではヒトは汚染源となるので、処理工程では直接接触しないように設計しなければならない。これらの無菌添加物の操作は作業員の関与による適切な管理を行わなければならない。

添加物製造業者は重要な処理工程の機器の消毒について文書化しなければならない。機器の消毒に用いた処理工程について検証しなければならない。また、製造業者は製品との化学的相互作用のないことも検証しなければならない。

滅菌製品製造の詳細な手引きを提供する法令遵守規定及びガイドラインがある。これらの文書は滅菌添加物製造査察と共同で検閲しなければならない。

処理工程の検証及び管理手順：添加物製造業者は重要な全ての処理工程段階を一貫して実施するための文書化を適切に行うことが求められる。添加物のタイプ、工程管理の程度と関連する規格幅、及び他の要因が処理工程開発と必要な文書を決定する。

製品の品質保証における重要な要因として適切な設計と製造工程の管理が含まれるのは、製品検査だけでは惹起された変動を明らかにするには不十分なためである。添加物が設定した規格に合格するように製造工程の各段階を必要な範囲で管理しなければならない。処理工程の検証概念はこれら品質保証（quality assurance）の目標と一致する重要な要素である。処理工程管理に必要な工程反応、作業項目、精製、不純物、重要な検査の文書化を検証基準に基づいて作成しなければならない。

多くの製造業者は既に一貫した様式で実施している処理工程を検証するために必要なデータを保有している。例えば、反応や精製方法の限界は常に開発段階で確認されている。また、既知の不純物やこの濃度を調べるために用いる検査は、この開発段階で設定されている。従って、その処理工程が製品のロットやバッチ規模に拡大されるとき、開発ロットやバッチと比較することができる。純度プロファイルと一緒にスケールアップ及び開発報告書は適切な検証報告書ともなる。

安定性：多くの添加物製品は非常に安定で、添加物の安定性は最終剤型の安定性に寄与する重要な要因ではあるが、安定性を保証するための追加試験を要求される可能性はない。添加物の安定性は製造手順におけるわずかな変化や原材料規格における検出不能な変化によって影響を受ける可能性がある。また、添加物製品はその安定性に影響のある色々な異なる包装形態（金属やプラスチックドラム缶、プラスチックやガラスの袋や瓶、タンク車等）で出荷されることがある。

一部の添加物は異なるグレードのものがあり、いくつかは他の添加物との配合や混合物でもある。これらの添加物は製品グループ内では他の添加物と非常に類似したものであることが多い。成分の一部の非常に微量な差は一つの製品から他の製品への有意な変動となる可能性もある。この種の添加物では、同様な添加物の安定性を評価する上で代表的な製品

での試みは適切である可能性が高い。安定性試験では、評価する製品群の安定性をシミュレートするため代表的な製品数種の選択目的でもある。この選択は科学的に理にかなった説に基づいて行うべきである。これら代表的な製品の安定性試験成績は同様な製品の理論的安定性を決めるために用いることができる。

添加物の安定性特性の評価のための文書化した試験計画がなければならない。このような安定性試験の結果は適切な保存条件及び再評価や使用期限を決めるために用いなければならない。試験計画は実施中のはずで、次のことが含まなければならない：年間ロット数、試料数、試験間隔、試験用に保存する試料の保存条件、安定性を示すのに必要な試験方法、可能であれば篩状におけるこれらの状態と同じ容器及び保存期間のシミュレーション

長期間市場で保管される添加物のために背景データで保存期間や保存条件を設定することができる。また、試験計画は利用できる背景データに基づいても改定できる。

使用期限及び再評価：予想された保存条件では短い保存期間となることが試験で示された場合、添加物は使用期限をラベル表示するか、継続的な使用のために適合性を適切な間隔で再評価しなければならない。添加物が市場に長期間保管される場合、使用期限、又は再評価を適切な安定性試験、又は背景データで行わなければならない。一部の除外例として、使用期限は全ての添加物で一般的に必要と現時点では考え無くても良い。即ち、使用期限のないことがいけないことではない。

工程変更（変更管理）：添加物製造業者は同定、文書化、適切な検閲、製品工程の変更の承認のための手順書を作成し、維持管理しなければならない。規制関連、信頼性保証等の独立した業務グループは変更の最終認可並びに管理の責務及び権限を持たなければならない。重要な操作の変更は検証された添加物試験に基づかなければならない。変更の影響について内部及び外部顧客の両方と相談しなければならない。

ロット、バッチ生産記録：製造工程の開始、監視、調整、その他の管理にコンピュータシステムの使用が増加している。これらの作業は処理工程を通じて適切な間隔、又は連続的に重要なパラメータ（温度等）の表示を記録紙で行う。その他の方法では、主要な測定結果（pH等）を監視装置に刻々と表示することができるが、ハード・コピーはできない。両者共に、一般的なハード・コピーのロット、バッチ製品記録、例えば追加成分、識別可能な個体による実際の作業、一般的な記録にみられるその他の情報を生成することはできない。従って、添加物製造工程の文書には処理工程の説明書並びに製造記録が含まれていなければならない。

実際問題として、コンピュータやその他の先進的な機器を用いたとき、次のような検討が必要となる：機器やソフトウェアが所定の機能を実際に発揮していることを示すシステムや手順、適切な間隔での機器の較正や点検、プログラムやファイルのコピー等の適切なバックアップシステムの保有、プログラムの変更を文書化、検証し、任命された者によってのみ作られることの保証

中間調合、中間調合混合、バッチ均一化又は工程促進のための混合について適切に管理と文書化がなされていれば容認される。バッチの均一化を促進するために、全ての材料を可能な範囲で均質混合並びにバッチからバッチへの再現性は不可欠となる。規格に不合格のものと同格のバッチ、ロットとの混合（救済、不適合品の隠蔽）は受け入れられない行為である。

処理工程を推進するために行う中間調合、又は混合には貯蔵タンクの使用、再処理工程、再結晶化が含まれる。偶発的な残余は、しばしば起こりうる別途な種類の中間混合で、連続的ロット間、又は同じ添加物のバッチにおける完全なクリーンアップを通常は製品作業中に品質レベルでの維持管理のために求められない。

溶媒・母液・第二晶：多くの添加物は有機溶媒を用いて抽出や精製される。これら溶媒は通常は湿添加物の乾燥によって除かれる。添加物規格には残留溶媒試験や限度が含まれる。

溶媒は回収され、同じ工程、又は異なる工程で再使用されるが、回収溶媒は他の認可された材料との混合や再使用前に適切な基準に合格していなければならない。母液や添加物、反応生成物、中間体が回収可能な量では、ろ液をしばしば再使用する。このような添加物の回収手順は、回収した添加物はその規格に合格し、回収手順がロット、バッチ製品記録に示される場合には受け入れられる。反応生成物や中間体の回収手順は、回収材料が適切な規格に合格する場合に受け入れられる。

一度不合格の試験成績となった試料を再試験することは適切ではないし、再試験結果だけで材料を出荷することは適切ではない。検査書の初回の試験結果が間違いであることが明らかになった場合、唯一、これは適切となる。そうでなければ、全ての試験成績を統計的処理し、初回試験と再試験の両方についてロットの出荷の保証を行わなければならない。同じ原則は試料の代表例が疑われた時に適用する。添加物製造業者は製品特性及び工程能力を検証するため適切な統計的手法による同定手順を制定しなければならない。

試験状態：原材料、中間体、最終製品を含めて全ての材料の査察状態を確認するシステムを設けなければならない。適切に識別した場所で保存した材料は推奨されるのだが、試験状態が明らかに満足したものと確認されたものについてである。

受領時、原材料は検疫状態でなければならないし、合格前に使用してはならない。効率的な検疫には適切に識別されたラベルや署名、検証された文書システムが設定されている。検疫及び文書作成は頻繁になると物理的な保管管理システムの代わりにコンピュータシステムが広く採用されている。このシステム管理で未発売の材料の使用を適切に防ぐことができる場合に受け入れられる。

原材料試験：原材料は使用される前に試験、又は他の検定をしなければならない。検定には供給業者による分析証明、可能であれば、少なくとも確認試験が含まなければならない。各原材料の承認のために明確に制定されたガイドラインがなければならない。

原材料規格では、わずかな要件が特定されたとしても文書で記載されなければならない。

そのような規格は原材料の重大な特質、処理工程上の用途、製造の段階、試料採取に伴う偶然性などの種々の要因の繊細さや深さで異なる。規格はルーチンの試験と新規の供給業者からのものや頻度の低いものと分けて体系づけなければならない。

原材料は適切な規格に合格する場合、常に同一性試験や追加確認試験に供される。実験室内管理には、原材料が規定の規格に合格を実証できるよう企画した広範囲な一連の意義ある分析手順が含まなければならない。原材料の一部は危険が伴うため製造業者による試験が受け入れられない場合がある。これは安全性や他の有効な検討に基づく理由がある場合受け入れられる。このような環境下では、製造供給元からの各ロットの分析証明をファイルしなければならない。例え、容器の肉眼検査、ラベルの検査、ラベルからのロット、バッチ番号の記録であっても、添加物製造業者による同一性を規定する結果や事例が常になければならない。

工程検査：添加物では、製造工程が常に満足の行く状態での進捗を示すため種々の工程検査を実施しなければならない。そのような検査はしばしば製造実験室施設で製造担当者により実施される。処理工程の継続承認はしばしば製造部門内で発行されている。重要な検討事項として指定された試験は訓練を受けた従事者により実施され、記録、結果は指定限界内であることである。

工程の査察及び検査は規定した場所と時間で工程の監視、又は実際の試料分析に基づいて実施しなければならない。この結果は規定された処理工程パラメータ、又は許容範囲内で行われなければならない。作業指示書は工程を管理するために試験成績及び査察を活用する方法にしたがった手順が書かれなければならない。

最終製品検査及び出荷：最終製品検査は品質部門が実施しなければならないし、文書化した規格に従わなければならない。発送前に試験成績に加えて適切な製造文書の評価を確実にを行う手順でなければならない。

査察や試験に関連した全ての適切な記録を検閲に供しなければならない。処理工程を連続的に監視する場合に、処理工程の監視の承認と監視結果を利用できるようにしなければならない。

不適合品の管理：規格に適合しない全ての原材料、中間体、最終添加物を明確に識別し、誤った使用、又は販売出荷することを防ぐために隔離しなければならない。不適合品の記録は保存しなければならない。全ての不適合の頻度は根本原因を明らかにするために調べなければならない。この調査を文書化し、問題の再発を防ぐための改定をしなければならない。

手順には不適合品の評価と転帰がなければならない。最終結果を決める手順書に従って不適合品を検閲しなければならない。不適合品は規定要件に合致するよう再処理、再加工して顧客の合意を取り付けるか、他への応用のために廃棄、又は破壊する。

添加物の返品：添加物の返品はそれ自体を識別して保存しなければならない。返品前、返品期間中における製品の保存、保管、発送条件の状態、又は容器の外観の状態が、その

安全性、同一性、力価、品質、純度に疑念がもたれる場合、添加物が安全性、品質、純度の適切な基準に合致していることを証明する検査、試験、他の検査をしないならば製品を破壊しなければならない。

返品記録には、これらの製品の名称及びロット番号（又は管理バッチ番号）、返品理由、返品数、処理日、最終転帰を含めなければならない。製品の保存、試験、再加工は次のように文書化しなければならない。

修正及び予防処置：供給者は文書で制定し、次の手順を維持管理しなければならない。

- ・再発防止の是正措置に従って不適合品、返品、苦情の原因調査
- ・不適合品の原因の可能性を特定し、排除するために全ての工程、作業、許容範囲、品質記録、サービス報告書の分析
- ・遭遇するリスクと同等なレベルの問題を処理する予防措置の開始
- ・効果的な是正措置を確実に取るための管理の適用
- ・是正措置に起因する手順の変化の導入と記録

再処理、再加工：再処理、再加工した製品は手順書に従って再検査をしなければならない。添加物の再処理、再加工は容認される可能性が高い。しかし、規格の遵守の手段として再処理した添加物の最終試験成績を単に頼り、製造工程の調査及び評価の省略をすれば認可されない。

また、再処理材料のロット、バッチが原材料の設定した標準、規格、特性と同等となるように文書化され、評価もされなければならない。再処理添加物が少なくとも他の認可製品と同等であること、不適合が不適切な工程によるものでなかったことを示す十分な調査、評価、文書がなければならない。再処理の必要性が人的過誤に起因する場合、不適切な訓練、又は作業指示書のような他の不備が示唆される。

検証された工程が通常ではない再処理、再加工するには、規制関連業務部門、品質保証部門等の独立した部門の承認及び検閲なしに実施してはならない。

査察・測定・計測装置

実験室で用いられた計測装置と同様に品質に関する機器として特定された全ての工程中の装置の較正は認可された規準で追跡しなければならない。分光器、粘度計のような実験室機器や他の機器と同様に試薬、緩衝液、標準液も含まれる。

管理計画では、特定の指図、日程、精密や精度の限界、精密や精度の限界に不適合な場合、改善処置を定めた計画書に従って、適切な間隔で試薬、機器、器具、計器、記録装置の較正、標準化を含めなければならない。設定した規格に不適合な試薬、機器、器具、計器及び記録装置は使用すべきではない。

製品の規格検証に使用するコンピュータシステムでは、適格性を満足させるか検証しなければならない。

取扱、保管、保存、包装、出荷

取扱・保管・保存：添加物製品の間合体、原材料は同一性、力価、品質、純度に影響を与えない適切な温度、湿度、採光の条件下で保存、取扱を行わねばならない。保管及び取扱手順として、容器や蓋を汚染や品質劣化から守らなければならない、(異なる規格であるが、外観が同様な容器間の) 混同も防がねばならない。

原材料は溶媒を含めロットやバッチを正確に分けることが困難なサイロや他の大きな容器でしばしば保管されることがある。そのような材料を用いる場合、これは妥当な精度での在庫管理や他の記録で記載しなければならない。

原材料(酸、他の腐蝕性物質、爆発性物質)の野外保管は成分が適切に保護される容器で、読みやすい表示で識別し、容器を開封する前に適切な掃除が行われていれば問題はない。

包装形態：添加物の包装形態には少なくとも次の特性が含まれなければならない。

- ・文書化された規格、試験、試験方法、指示された洗浄手順
- ・特に添加物の無菌性やピロジェンフリーに対するクレームの場合、又は返品を在庫に戻す場合には「いたずら防止」を示す明らかなシール
- ・変質や汚染から適切に防ぐこと、添加物が規格を外れるような変質をしないことを証明する容器密封体系の評価
- ・返品された添加物を再使用する場合、全ての既存の表示ラベルの除去又は廃棄 容器を専ら同じ添加物に繰り返し使用する場合、全ての既存のロット、バッチ番号、表示ラベル全てを除去、完全に消し去らなければならない。

出荷：製造業者は最終査察及びテスト後に製品の品質を保護するための準備をしなければならない。契約で明記される場合、この保護を届け先まで配送を含めて拡大しなければならない。

全ての最終製品の発送を文書化して出荷記録を保存しなければならない。リコールを促進するため、必要に応じて、これらの記録は添加物のバッチやロットで製品が何処の誰に、どれくらい、どの運搬業者で、何日に発送されたかの身元確認をしなければならない。

品質管理記録

製造業者は品質管理記録の確認、収集、索引付け、ファイリング、保管、維持、廃棄手順を作成、管理しなければならない。品質管理記録は所定の品質の達成と品質管理の効率的な運営を明確に維持管理しなければならない。適切な請負業者の品質管理記録はデータの一部にしなければならない。

全ての品質管理記録は平易で製品に含まれる成分を識別できなければならない。品質管理記録は立法の規準に従い保存試料と同様にできるだけ長く保管しなければならない。こ

これらの記録は損失を避け、変質や破損を最小限にするため適切な環境を提供できる施設で保管されなければならない。また、それを迅速に復旧できる方法も維持管理しなければならない。

バッチ製造指図記録は添加物製造バッチ毎に作成しなければならない。製造及び各バッチの管理と関連する全ての情報を盛り込まなければならない。その記録には適切な基本製造（master production）、指図記録、精度の確認、日付及び署名の正確な複製、文書には製造の重要な各段階、工程、包装、バッチの保存を実施し、次のようなものを含めなければならない。

- ・日付
- ・使用したライン及び主な各々の装置の特定、使用した中間製品、バッチ毎の成分の特性の同定、使用した中間体
- ・一連の工程で用いられた成分の重量及び分析値
- ・中間工程管理及び試験室管理結果
- ・使用前後の包装及び表示区域の査察
- ・適切な時期における工程の実収量と論理収量率の明細
- ・用いた全ての表示の標本、コピーを含む完全な表示管理記録
- ・薬物製品の容器及び蓋の性状
- ・実施した全ての採取試料
- ・直接の監督者及び作業者の特定、又は作業上の有用な各段階におけるチェック
- ・過誤、不具合に対して行った全ての調査
- ・最終製品査察中における検査結果

内部品質管理監査

添加物製造業者は内部品質保証のための広範囲な体制を企画、文書化し、品質管理機能が計画した処置との適合を検証し、品質管理システムの効果を明らかにななければならない。監査は業務の重要度と状況で計画しなければならない。監査及び検証作業は手順書に従って実施しなければならない。

監査の結果を文書化し、その監査した部門の管理責任者が注意を払うようにしなければならない。その部門の管理責任者は監査によりみつかった不足に対して前向きな対応をしなければならない。

教育訓練

添加物製造業者は品質管理に関連する全ての従事者に教育訓練の機会を与え、その確認する手順を作り、維持管理しなければならない。適切な関連性のある教育訓練を維持管理し

なければならない。教育訓練は直接従業員の能力や特定の作業効率及びGMP（医薬品適正製造規準）と関連する。この教育訓練は有資格者により従事者が実際の製造規準の学習を推進し、継続的に、十分な頻度で実施されなければならない。

別紙1：用語集

有効成分 (Active Ingredient)：物質、又は医薬品バルクで、薬理活性、又は他の診断、養生、緩解、治療、病気の予防への直接作用の提供を意図し、組織構造、ヒトや他の動物の身体の機能に影響を与える。

不適格物質 (Adulterated Substance)：異物あるいはGMPに遵守しないもので汚染された材料。この定義は物理化学的特性に合致しない材料には適切ではない。

無菌 (Aseptic)：病原微生物のない環境。

バッチ (ロット) (Batch (Lot))：原材料、中間体、包装部品、均一になるよう見込まれた工程の最終製品の規定量。連続工程では、時間あるいは分量（反応容器量、1日あたりの製造量等）に基づいた製品の規定部分と一致するバッチ。

バッチ番号 (ロット番号) (Batch Number (Lot Number))：数字と文字との特定の組合せで、製造、工程、包装、コーディング、バッチの配送の全ての経緯を明らかにすることができる。

バッチ番号方式 (Batch Numbering System)：バッチ番号の指定方法の詳細を記載した標準操作手順書 (SOP)

バッチ記録 (Batch Record)：原材料の段階から最終製剤バッチ、ロットまでバッチの経緯の書かれた文書。

調合 (混合) (Blending (Mixing))：均一なロットに異なる適合グレードのものを混ぜること。

分析成績書 (Certificate of Analysis)：配送された物質からの代表試料の検査結果に特に関連する文書。

清浄区域 (Clean Area)：微粒子及び微生物汚染の環境管理を明確にした区域、区域内に汚染物質の導入、発生、残留を減少させるための方法として構築して用いる。

混入 (Commingling)：一般に連続工程によるものではあるが、添加物の1つのグレードから他のグレードへの微量な飛沫同伴物質の混入。

汚染物質 (Contaminant)：添加物に本来存在しない不純物で、不完全な洗浄や工程、適切な環境や製造工程中の人的管理の欠除による。

連続工程 (Continuous Process)：原材料の連続供給により添加物を連続的に製造する製造工程。

重要工程 (Critical Process)：品質特性にバラツキを起こす可能性のある製造工程段階。

交差汚染 (Cross-contamination)：原材料、中間体の製造、又は他の原材料と最終添加

物、中間体、製品の製造中の汚染。

ドラッグマスターファイル (DMF) : 特定の施設、工程、製品について米国食品医薬品局に申請した詳細な情報で、新薬申請書、適応症追加申請書、後発薬申請書 (ANDA)、治験薬申請書に文献として盛り込まれる。

添加物 (Excipient) : 有効成分、又は製剤以外の物質で、安全性が適切に評価され、製造中のドラッグ・デリバリー・システム処理目的、保護、安定性の向上/支援、患者の受容性、製品の識別向上、全体の安全性に関する全ての特性を向上、保存・使用時のドラッグ・デリバリー・システムの効率化を含む。

使用期限 (Expiration Date) : 製品がその特性に適合できない状態となる日。

最終剤型 (医薬品製剤) (Finished Dosage Form (Drug Product)) : 消費者適用のための最終医薬品で、添加物及び有効薬物を含む。

最終製品 (Finished Product) : 包装及びラベルを含めて、いずれの段階の製品にも当てはまる全ての医薬品。

最終工程材料 (Finished Process Materials) : いずれの段階の製品にも当てはまり、品質管理を通過した全ての材料。

均一材料 (Homogeneous Material) : バッチ内で均一な濃度と組成の材料。

不純物 (Impurity) : 製品に含まれる好ましい物質以外の物質。

工程検査 (In-Process Testing) : 製品が規格に従ったことを裏付けるために製造中に行う監視のための検査。

中間製品 (In-Process Material) : バルク製品になる前の製造中の全ての製品。

中間製品 (Intermediate Product) : バルク製品になる前の製造工程で用いる全ての製品。

ロット (Lot) : バッチの項参照。

製造業者 (Manufacturer) : 最終製造段階を実施し、製品を出荷する会社。

製造工程 (Manufacturing Process) : 原材料から最終製品まで製造する全ての工程。

製造基本標準 (製造基本標準記録) (Master Formula (Master Formula Record)) : 原材料からロット、又はバッチの完了までの添加物の製造を記載した文書。

再審委員会 (Material Review Board) : 不適合の可能性のある材料を審査するために選ばれた委員会、又はグループ。

モデル製品 (Model Product) : 一連の製品を想定した製品。

母液 (Mother Liquor) : 蒸発、凍結、結晶化により得られる製品の濃縮液。

再評価日 (Re-evaluation Date) : 医薬品添加物バルクが適切な再評価を行わずには使用できない期限日

代表試料 (Representative Sample) : 一般的、あるいは無作為に選択する適切な抜き取り方式に従って抜きとった試料。

再加工 (Reprocessing) : 基準、又は規格に適合しなかった製造品を再度工程に戻し、通常の製造工程の一部を再度行うこと。

- 不適合品 (Nonconforming Material)** : 製造業者の規格、又は適切なGMPに不適合な材料。
- 包装 (Packaging)** : 製品用容器への充填及び表示。
- 包装材料 (Packaging Material)** : 製品の包装に用いる容器、密閉器具、ラベル。
- 工程指図 (Processing Instructions)** : 製法全体について記述されている製造工程。
- 生産 (Production)** : 原材料の受領から最終製品の完了まで医薬品添加物の製造に関する全ての運用。
- 精製 (Purification)** : 物質から不純物を除去する工程。
- 品質 (Quality)** : 規定、又は暗黙の需要を満足させる製品の機能及び特性の全て。
- 品質保証 (QA)** : 製品、又は業務が品質の要件を満足することの保証を提供するための計画的で組織的な全ての行動。
- 品質管理 (QC)** : 測定、検査、試験、製品 (原材料を含む) の特性の1つあるいはそれ以上の計量、適合性を決める規定要求項目の所見との比較する全ての活動。
- 品質管理機器 (Quality Control Instruments)** : 製造工程、中間管理、最終添加物品の最終品質管理認定のために用いる測定機器。
- 隔離 (Quarantine)** : 物理的に隔離された全ての材料の状態、又はその他の有効な手段により使用の決定を待つ期間。
- 原材料 (Raw Material)** : 包装材料を除き製品の製造に用いられる全ての材料。
- 保存品 (Reserve (Retained) Sample)** : 品質管理分析を2回行うに必要な量と満足のいく品質の最終添加物バッチの代表試料。
- 返品 (Returned Products)** : 製造業者に送り返された最終製品。
- 再加工 (Reworking)** : 規格、又は基準と適合しない製品を通常の工程とは異なる工程段階により加工すること。
- 重要加工段階 (Significant Processing Step)** : 設定された物理化学的規準に適合する添加物の製造に必須な加工段階。
- 使用期間 (Shelf Life)** : 添加物の安定性が保証される期間。
- 規格 (Specifications)** : 品質評価のための基準として提供される量的パラメータで、製品、材料は適合しなければならない。
- 安定性 (Stability)** : 添加物の規格と継続的な適合。
- 標準操作手順書 (SOP)** : 製造あるいは試験を実施するときの指図を記載した手順書で認可されたもの。
- 検証 (Validation)** : 一貫して期待通りの結果となる操作、手順、工程、機器、材料の状態の文書化。
- 供給業者 (Vendor)** : 材料の供給、事業を行うことを契約した組織。

別紙2：一般監査事項

評価

汚染の防止: 工程中の材料汚染の防止基準を適正に評価するには、次の考慮が妥当となる。

- ・システム系（オープン方式、又はクローズド方式。化学プラントのクローズド方式は材料が充填される時、又は最終製品が出荷される時は閉鎖されないことがある。また、同じ反応容器が異なる反応に時々用いられる。）

- ・材料の剤型（ウエット、又はドライ）
- ・工程段階及び機器/設備の使用（多目的、又は専用）
- ・連続製造、あるいは定量（バッチ）生産

添加物プラントの評価で考慮しなければならない他の要因として、有害な環境状態への材料の曝露状況、原料との交差汚染の可能性、洗浄の相対的な簡便性と徹底、無菌操作と非無菌操作がある。

文書化: 添加物製造業者は原材料の工程を公表する前に、その検査手順及び適切な基準の適用及び適切な評価の必要性を認識しなければならない。また、化学処理が進展すると以下の項目について一連の文書を制定しなければならない。

- ・文書化した工程
- ・重要な工程段階の同定
- ・適切な製造記録
- ・初回及びそれ以降のロット、バッチ番号の記録
- ・使用した原材料の記録
- ・有意な基準における中間検査結果

添加物製造の一部では、化学的及び生化学的メカニズムが完全に解明されていない工程が含まれるので、製造に用いる方法と手順が最終剤型の製造に適用されるものと異なることがある。

全ての中間体が検査を求められているものではないことを認識しなければならない。しかし、添加物製造業者は監視工程として中間体の選択的サンプリングと検査を行う工程での重要、又は主要な点を確認するようにしなければならない。その記録は工程が終了に近づくときより完全にならなければならない。終了段階、包装段階は汚染、混同を避けるため適切な状態で行わなければならない、適切に文書化しなければならない。

検査

添加物工程の検査は監査の目的と添加物の使用目的に依存する。操作の限界と製造工程の重要な工程段階の検証は、工程が一貫して実施されることを確保するために製造業者は適切に各段階の管理をすること決めて検査しなければならない。一般的に、検査は研究目的に必要な規格製品、又は市販適用のための規格に一貫して合致する製品を供給するとこ

ろの添加物製造業者の能力を究明しなければならない。監査役、技術者、実験室分析者、購買部署、コンピュータ専門家、その他の適切な方々からなるチームは時間の許す限り査察に参加すべきである。製造工程の機密は外部監査役によって尊重されなければならない。添加物プラントの査察のための良好な第一歩は次のような領域の検閲である。

- ・ 不適合：規格に合致しないロットやバッチの廃棄、顧客の苦情、顧客からの返品、製品のリコールによる。不適合の原因は製造業者により究明され、調査結果報告書の作成、並びに引き続き行われる正しい対応を行い、文書化される。不適合は開発の遅れや矛盾した工程の結果でないことを担保するために記録や文書を検閲すべきである。
- ・ クレームファイル：顧客が使用目的に完全には適合しない一部の製品特性を報告するもの。これらは添加物製造工程中の不純物、又は不適合により惹起される可能性がある。
- ・ 変更管理ログ
- ・ 材料検閲委員会報告書、又は同等なチーム報告書
- ・ 製造基本標準及びロット、バッチ製造記録：改定数は添加物製造工程における問題を明らかにする可能性がある。
- ・ 非反応性中間体含量規格及び最終添加物における残留溶媒
- ・ 廃棄製品のための倉庫

重要加工段階

重要な工程段階は物理化学的設定基準に合致する添加物を製造するための段階である。これらの工程段階は添加物製造業者によって確認されなければならない。重要な工程段階は多くの単位操作、又は単位工程からなる。単位操作は分子の化学的変化を伴わないエネルギー伝達を含む物理的の工程段階である。単位工程は分子が化学変化を受ける工程段階を含む。

重要な工程段階は次を含むが、全てではない。

- ・ 望ましい分子、溶媒、不活性担体、又は媒体を含む相変化（溶解、結晶、蒸発、乾燥、昇華、蒸留、吸収）
- ・ 相分離（ろ過、遠心分離）
- ・ 望ましい分子を含む化学変化（水和物の水の除去、又は追加、塩の形成）
- ・ 分子を含む液体の調整（pHの調整）
- ・ 添加物追加成分、工程中の液体、回収材料の正確な測定（重量、容量測定など）
- ・ 複合成分の混和
- ・ 表面で起こる変化、粒子径、ロット、バッチの均一性（製粉、凝集、調合など）

文書化及び記録管理

工程の初期段階で求められる文書は一連の文書化を提供しなければならないが、工程の後期段階と同様な広範なものが必要としない。均一性を推進するために実施しなければならない添加物GMP査察のための最小の文書は次のようなものがある。

- ・固有のロット、バッチを提供、又は保証した添加物に割り付けること。
- ・ロット、バッチの作成を記録すること。
- ・該当ロット、バッチが添加物製造規準で実施した工程でGMPガイドラインを遵守して作成したことを保証すること。
- ・該当ロット、バッチが製造業者の規格内で均質なことを保証すること（工程管理がロット、バッチを通じて規格に準拠したことを示すことができる場合、これは連続工程の最終混合に該当しない。）。
- ・該当ロット、バッチは不適合バッチを希釈あるいは隠蔽の目的で他のロット、バッチから材料に混合されていないことを保証すること。
- ・該当ロット、バッチは抜取計画に遵守してロット、バッチの代表試料を収集したものであることを保証すること。
- ・該当ロット、バッチは製品の基準、規格、特性に合致していることが裏付けられる科学的に確立された検査・方法で分析されたものであることを保証すること。
- ・添加物は使用期間を裏付ける安定性データで保証すること（これらのデータは特定の添加物の実際の試験、又は特定の添加物の特性を無理なくシミュレートできるモデル製品の試験から得ることができる）。

文書の完備は以下の時期に行っていなければならない。

- ・添加物は分子が製造される工程中に定量、同定されるとき（この関連で、論理的収量は適切な限度により確立すべきで、実際の収量が限度内にならない場合には究明しなければならない）。
- ・汚染物質、不純物、純度又は分子構築に悪影響を与える他の物質を同定し、除去すること。
- ・通常の製造工程からの重要な逸脱が起こったとき。

文書の完備は添加物が包装され最終顧客に届くまで、全ての重要な工程段階で残余工程として継続しなければならない。

製品ロット/バッチの一貫性及び監査

添加物製造工場では実験用、又は試験的なロット、バッチをしばしば製造する。市販用製品への拡大には数々の段階が加わり、データでスケールアップ工程の妥当性を示して検討しなければならない。スケールアップはロットやバッチ間における整合性に重要な問題を持ち込む可能性がある。試験的なロットやバッチは工程及び最終製品の純度規格の設定根拠を提供しなければならない。

一般的に製造業者は開発及び製造工程の限界を検討した報告書を作成する。そのような報告書の概要では、工場が添加物を適切に製造する能力について検閲すべきである。報告書は適切な場合、工程が一貫して行われることを示す基礎的な文書と同様に製造及び管理工程の検証について提供する。

工程のフロー・チャートの検閲は種々の工程段階の理解に役立つ。工程管理記録の検閲の一部として、重要な段階及び試料採取時期を確認しなければならない。工程検査における通常の限度として製造業者による業務に沿って、規格に不適合なものを決められなければならない。例えば、工程検査は工程時間を延長しなければならないことを示唆する一部の不活性材料を見つけることもある。

The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline
for Pharmaceutical Excipients 2008 に関する研究報告

この文書は医薬品添加物のサプライチェーンを査察する会社へのツールを提供する為に書かれている。

この査察ガイドラインは IPEC Good Distribution Practices Guide と共に使用される。本ガイドライン中の注記は査察者が査察において最大の効果を得る事を助ける為に提供される。

このガイドラインは IPEC GMP Audit Guideline for Distribution of Bulk Pharmaceutical Excipients (2000) と置き換えるものである。

このガイドラインは下記の目次の通り構成されている全 33 ページに及ぶ文書である。

I.	Introductory Note	序文
II.	Scope	適用
III.	Pharmaceutical Grade Excipients	医薬品グレード添加物
IV.	Acknowledgements	謝辞
	1. Quality Management	品質マネジメント
	2. Organization and Personnel	組織並びに従業員
	3. Premises	施設
	4. Warehousing and Storage	倉庫保管並びに保存
	5. Equipment	設備
	6. Documentation	文書管理
	7. Repackaging and re labeling	小分け並びに再ラベリング
	8. Complaints	苦情
	9. Recalls	リコール
	10. Returned Goods	返品品
	11. Handling of non-conforming materials	不適品の扱い
	12. Dispatch and Transport	出荷と運送
	13. Contract Activities	委託業務
	14. Appendix Bibliography	別表 参考文献

I. 序文

The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC)は2000年に最初の GMP Audit Guideline for Distributors for Bulk Pharmaceutical Excipients を出版した。この質問集は医薬品添加物を販売、貯蔵、もしくは小分け（いずれの組合せを含む）を行う流通業者の基準並びに品質システムを評価する為のツールとされている。2001年と2006年に再び IPEC は GMP guidelines for manufacturers of excipients を改定し、添加物販売業者の為に、補完文書を出版することを決定した。

このガイドが目的とする流通業者とは、輸入・販売業者、再加工業者、小分け業者、運輸・倉庫業者、搬送業者、ブローカー、貿易業者並びに製造者以外の供給者を含む。

IPEC は他のガイドラインが既に広範に流通業界に適用されている事を認識している。これらを認識した上で、IPEC は Safety and Quality Assessment System Scheme (ESAD II, primarily Section F and Sub section G) 質問集に使用されている多くの質問を、整合性を担保するために採用している。

可能な限りオリジナルの ESAD II の質問を採用している。

しかしながら、IPEC GDP ガイドには ESAD II には掲載のない質問もあり、またその逆もある。それ故に、この質問集を使用することにより、他のガイドライン（もしくは両ガイドライン）に対する査察にも使用できる。

技術用語の定義に関しては IPEC Good Distribution Practices Guide [7]を参照の事。

SQAS Distribution System に関する更なる情報に関しては www.sqas.org ウェブサイトを参照の事。

混合、粉碎、微細化もしくは他の物理的な操作等の製造活動の査察に関しては、IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients [2]を参照の事。

II. 適用

この査察ガイドは IPEC Good Distribution Practice Guide (WHO Good Trade and Distribution Practice for Pharmaceutical Starting Materials をベースとしている)とリンクしており、それ故に同じ構成となっている。

この査察ガイドは、医薬品添加物が製造元の製品管理システムのコントロール下より出荷された時点如初めとして全ての流通・サプライチェーン ステップに適用される。この文書中の幾つかのセクション並びにサブセクションはこのステップ中の全ての業者に適用されるものではない。