

Responsibilities	Supplier	Customer	NA
<p>If Excipients are repackaged, processed or packaged from bulk, samples will be retained for a period of ____ years from _____ (specify).</p> <p>もし添加剤が小分け、加工もしくはバルクより梱包される場合、サンプルは _____ (規定する)より _____ 年間保存する。</p>	x		
<p>Agree upon special labelling requirements. 特別なラベリング要求に関し合意する。</p>	x	x	
<p><b>Documentation and Records</b> 文書作成及び記録</p>			
<p>Certificate of analysis will be supplied with each batch in accordance with the <i>IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients</i> or an agreed upon alternative that is defined in this agreement.</p> <p>IPEC Good Distribution Practice Guide for Pharmaceutical Excipients、もしくはこの契約に規定されている他の方法による取り決めに基づき、バッチ毎に分析表を提供する。</p>	x		
<p>Where applicable, the certificate of analysis will be prepared either according to the current <i>IPEC-Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients</i> or an agreed upon alternative that is defined in this agreement (an example COA may be attached).</p> <p>適用可能な場合には、分析表は、最新のIPEC-Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients もしくはこの契約に規定された代替様式のどちらかに基づき作成される。(分析表例を添付してもよい)</p>	x		
<p>Agree upon special certificate of analysis requirements. 特別な分析表に関する要望事項を取り決める。</p>	x	x	
<p>Where applicable, electronic signatures used on the Certificates of Analysis must conform to the requirements of the <i>IPEC-Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients</i> or an agreed upon alternative that is defined in this agreement.</p>			

<p>必要な場合には、分析表で使用される電子署名は、IPEC-Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipientsの要求事項又はこの協定で合意し規定された代替様式に一致しなければならない。</p>			
<p>Records required by the agreed upon quality system will be maintained for a period of _____ years from _____ (specify). 合意した品質システムにより要求される記録は _____ から _____ 年間保存する。(規定する)</p>	x		
<p><b>Storage and Distribution</b> 保管並びに販売</p>			
<p>Maintain and supply upon request documentation that supports the recommended storage and transportation conditions plus reevaluation ■ expiry dates. 再評価日又は使用期限を加えた推奨される保管及び輸送条件を支持する文書を保持し、求めに応じ供給する。</p>	x		
<p>Ensure that Excipients are stored and shipped in accordance with manufacturer's recommended storage conditions. 添加剤が製造業者の推奨する保管条件に従い保管及び出荷されることを保証する。</p>	x	x	
<p>Where applicable, agree upon requirements for reusable shipping containers. 必要な場合、再使用可能な運送容器に関する要件を取り決める。</p>	x	x	
<p><b>Change Control</b> 変更管理</p>			
<p>Changes will be evaluated and communicated based upon agreed criteria and timelines. Refer to the IPEC Americas <i>Significant Change Guide</i> or specified alternative that is defined in this agreement. 変更は合意された基準及び期限に基づき評価され、やり取りされる。IPEC-Americas Significant Change Guide又はこの協定で規定されたことを参照する。</p>	x		

Responsibilities	Supplier	Customer	NA
<b>Non-Conformance</b> 不適合			
All non-conformance should be investigated. Where applicable this includes the identification of the root cause, a risk analysis (including the risk to other lots and the impact to other test results) of the actions taken for correction of the problem, prevention of future occurrence and the formal conclusion by Supplier's Quality Assurance. If an investigation reveals that there is an impact to Excipients received by the Customer, Supplier shall inform Customer without unreasonable delay. 全ての不適合は調査されなければならない。適応可能な場合においては、根本原因の特定、問題の解決の為に取られた対策のリスク分析(他のロットへのリスク、並びに他の試験結果へのインパクトを含む)、将来的な防止策、並びに正式な供給者の品質保証部による結論を含む。もし調査で顧客の受け取った医薬品添加剤に影響があることが明らかになれば、供給者は遅滞なく顧客に知らせるものとする。	x		
<b>Out of Specification (OOS)</b> 規格外試験結果 (OOS)			
Out-of-specification (OOS) test results should be investigated and documented according to a documented procedure. 規格外試験結果(OOS)は、調査されそして手順書に従い文書化されるべきである。	x		
<b>Deviations</b> 逸脱			
If significant deviations from an established process are recorded, there should be evidence of suitable investigations and a review of the quality of the Excipients. もし規定された工程からの著しい逸脱が記録された場合、適切な調査を行った証明、並びに添加剤の品質の確認を行われなければならない。	x		
<b>Complaints</b> 苦情			
Have a written procedure to investigate and document quality related complaints. A root cause analysis, actions taken for correction of the problem, prevention of future occurrence and the formal conclusion will be provided to the	x		

Customer within a reasonable time after receipt of the complaint. 苦情に関する品質を調査し記録するための手順書を有する。根本原因分析、問題の解決のために行った対応策、将来の予防及び正式な結論を、苦情を受けた後、適切な時間内に顧客に提供する。			
Complaints made shall at least indicate the Supplier's batch number of the Excipients and complaint subject. The complaint shall be communicated to the Supplier within a reasonable time after receipt of the Excipients. Samples will be provided where appropriate and available. 受け付けた苦情は、少なくともその医薬品添加剤の供給者のバッチ番号とクレーム内容を記載する。その苦情は医薬品添加物の受領後、適切な時間内に供給者に伝えるものとする。 必要に応じて可能な場合にはサンプルを提供する。		x	
The parties shall cooperate in the exchange of information required to effectively conduct an investigation. 関係者は効率的に調査を行うのに必要である情報交換に協力するものとする。	x	x	
<b>Recalls</b> 回収			
In the case of a recall of the Excipients, Supplier shall inform Customer without unreasonable delay of the planned recall. 添加剤の回収の場合、供給者は回収計画を遅滞なく顧客に知らせるものとする。	x		
Have a written recall procedure. 書面の回収手順書を有する。	x		

<b>Responsibilities</b>	<b>Supplier</b>	<b>Customer</b>	<b>NA</b>
Customer shall notify Supplier of any finished product recall which has been investigated or is under investigation and has potential to be related to the quality of the Excipients, as soon as possible. 顧客は供給者に対し、添加剤の品質に関連する調査したか、調査中である最終製品の回収を速やかに通知する。		x	
The parties shall cooperate in the exchange of information required to effectively conduct a recall or recall investigation. 関係者は効率的に回収又は回収の調査を行うのに必要な情報交換に協力する。	x	x	
<b>Auditing</b> 査察			
Have the right to audit Supplier's facilities, systems and documentation, as they relate to the handling of Excipients, at mutually agreed upon times. お互いに合意した日程において、添加剤の取り扱いに関連する、供給者の施設、システム及び文書を監査する権利を有する。		x	
Allow Customer to audit facilities, systems and documentation, as they relate to the manufacture of Excipients, at mutually agreed upon times. お互いに合意された日程において、医薬品添加剤の製造に関連する供給者の施設、システム及び文書を査察することを顧客に許可する。	x		
Agree on requirements for auditing by the Customer the original manufacturer or other third parties. 製造者もしくはサードパーティーに対する顧客による査察に関する要求事項を取り決める。	x	x	
If required, a confidentiality agreement will be executed within a reasonable period of time prior to the audit 要求された場合、適切な期間が設定された秘密保持契約を、査察に先立ち締結する。	x	x	
Customer shall issue a confidential written audit report to the Supplier, which will include audit observations, within X days (mutually agreed upon timeline). 顧客は供給者に対し書面にて指摘事項を含む査察報告書 (confidential written audit report) を XX 日以内 (相互に合意した期限内) に発行する。		x	
Supplier shall issue responses within X days	x		

<p>(mutually agreed upon timeline) to all observations in writing to Customer Quality Assurance. Where the Supplier commits to a corrective action, a description and timeframe for completion will be included in the written response.</p> <p>供給者はx日以内(相互に合意した期間)に全ての指摘事項に関し、顧客の品質保証部門に対し書面にて対応書を発行する。</p> <p>供給者が是正措置をとる場合、完了までの詳細及び期限を対応書に含む。</p>			
---	--	--	--

**GLOSSARY**

**Active Pharmaceutical Ingredient (API)** - Any substance or mixture of substances, intended to be used in the manufacture of a drug product and that, when used in the production of a drug, becomes an active ingredient of the drug product. Such substances are intended to furnish pharmacological activity or other direct effect in the diagnosis, cure, mitigation, treatment or prevention of disease or to affect the structure or any function of the body of man or animals.

**Agreement** – Arrangement undertaken by and legally binding on parties.

**Batch (Lot)** – A specific quantity of material produced in a process or series of processes so that it can be expected to be homogeneous. In the case of continuous processes, a batch may correspond to a defined fraction of the production. The batch size can be defined either by a fixed quantity or by the amount produced in a fixed time interval.

**Batch Number (Lot Number)** – A unique combination of numbers, letters and/or symbols that identifies a batch and from which the production and distribution history can be determined.

**Certificate of analysis** – A document listing the test methods, specification and results of testing a representative sample from the batch to be delivered.

**Cefic** – The European Chemical Industry Council

**Commissioning** – The introduction of equipment for use in a controlled manner.

**Contract** – Business agreement for supply of goods or performance of work at a specified price.

**Corrective Action** - A change implemented to address a weakness identified in a management system.

**Critical** – A process step, process condition, test requirement or other relevant parameter or item that must be controlled within predetermined criteria to ensure that the excipient meets its specification.

**Customer** – The organization receiving the excipient once it has left the control of the excipient manufacturer; includes brokers, agents and users.

**Deviation** – Departure from an approved instruction or established standard.

**Distributor** – All parties in the distribution/supply chain starting from the point at which an excipient is transferred outside the control of the original manufacturer's material management system including parties involved in trade and distribution, (re)processors, (re)packagers, transport and warehousing companies, forwarding agents, brokers, traders, and suppliers other than the original manufacturer.

**Excipient** – Substances other than the API which have been appropriately evaluated for safety and are intentionally included in a drug delivery system.

**FECC** – European Federation of Chemical Distributors

**GDP** – Good Distribution Practice. GDP deals with the distribution of products, including requirements for purchase, receiving, storage and export. GDP regulates the movement of products from the premises of the manufacturer to the end user, or to an intermediate point by means of various transport methods.

**GMP** – Good Manufacturing Practice. Requirements for the quality system under which drug products and their ingredients are manufactured. Current Good Manufacturing Practice (cGMP) is the applicable term in the United States. For the purposes of this guide, the terms GMP and cGMP are equivalent.

**IPEC** – International Pharmaceutical Excipients Council

Copyright © 2009 The International Pharmaceutical Excipients Council

Page 24 of 25

**IPEC PQG** – International Pharmaceutical Excipients Council and the Pharmaceutical Quality Group.

**ISO** – International Organization for Standardization.

**Label** – The display of written, printed or graphic matter on the Immediate container of the excipient (inactive ingredient) product.

**Labeling** – All written, printed or graphic matter accompanying an excipient at any time while it

Copyright © 2009 The International Pharmaceutical Excipients Council

is in-transit to the customer or being held for sale after shipment or delivery to the customer.

**Lot** – see Batch

Lot Number – See Batch Number

**NACD** – National Association of Chemical Distributors

Manufacturer – A party who performs the final processing step.

**Original Manufacturer** – Person or company manufacturing a material to the stage at which it is designated as a pharmaceutical starting material.

**Packaging** – The container and its components that hold the excipient for storage and transport to the customer.

**Procedure** – Written, authorized instruction for performing specified operations.

**Quality Agreements** - Legally binding agreements that are mutually negotiated between users and suppliers. They are intended to be an agreement between quality departments. A quality agreement is intended to be a formalized, joint agreement on quality responsibilities and activities defining both the users and suppliers respective obligations as they relate to quality. They are intended to address quality commitments between the parties and are based on the quality procedures in place.

**Quality Assurance** – The sum total of the organized arrangements made with the object of ensuring all excipients are of the quality required for their intended use and that quality systems are maintained.

**Recalls** – A process for withdrawing or removing a pharmaceutical material from the distribution chain because of defects in the materials or complaints of a serious nature. The recall might be initiated by the manufacturer/importer/distributor or a responsible agency.

**Record** – Document stating results achieved and/or providing evidence of activities performed. The medium may be paper, magnetic, electronic or optical, photography etc. or a combination thereof.

**Retained Sample** – Representative sample of a batch/delivery that is sufficient quantity to perform at least 2 full quality control analyses and will be kept for a defined period of time.

**Site** – A location where the excipient is manufactured. This may be within the facility but in a different operational area or at a remote facility including a contract manufacturer.

**Specification** – The quality parameters to which the excipient, component or intermediate must conform and that serve as a basis for quality evaluation.

**Supply chain** – For the purpose of this guideline, supply chain is defined as all steps in the entire chain of distribution starting from the point at which an excipient is transferred outside the control of the original manufacturer's material a management system downstream to the final user of the excipient.

**Supplier** – Person or company providing pharmaceutical starting materials on request. Suppliers may be distributors, manufacturers, traders, etc.

**User** – A party who utilizes an excipient in the manufacture of a drug product or another excipient.

**USP/NF** – United States Pharmacopeia/National Formulary

Copyright © 2009 The International Pharmaceutical Excipients Council

Page 25 of 25

**Validation** – A documented program that provides a high degree of assurance that a specific process, method or system will consistently produce a result meeting predetermined acceptance criteria.

**WHO** – World Health Organization



## 製薬用水の品質に関するガイダンス・ノート

### 1. 緒言

水は製薬会社で用いられる主要な物質の一つである。それは添加剤でもあり、また合成中、最終製品の製造中に製品の再構築に用いられ、また反応釜、装置、一次包装材料等の洗浄剤として用いられる。

種々の製薬用途に応じて、いろいろなグレードの水の品質が要求される。水の品質管理、特に微生物学的な品質が重要な関心事であり、製薬企業は水の精製システムの開発とメンテナンスに大きな資源を投入している。

### 2. 背景

欧州薬局方 (Ph Eur) は、注射用水 (WFI) と精製水を含む製薬用水のグレードに基準を設けている。WFI 調製の方法として逆浸透膜 (RO) の使用は、長年にわたって欧州薬局方委員会内での継続した議論の対象であった。1999 年に、国家代表団から WFI 製造のために RO の使用を認めるようにとの要請に対する回答として、この件を議論するための主要国シンポジウムが組織された。委員会は、現時点では WFI を製造するために RO の使用を支持する根拠が不十分であること、及び安全性の見地から欧州薬局方に収載されるものとして WFI は蒸留によってのみ製造されるべきと結論した。

委員会は、欧州薬局方各条自身が特定のグレードが使用されるべきとのいくつかの見解を扱っていないので、別のグレードの製薬用水の使用に関する新たなガイダンスが企業にとって有用であるということで同意した。更にこの活動の結果として、‘高度精製水’ という名の新しい欧州薬局方各条が採用され、欧州薬局方に 2002 年 1 月 1 日から収載されるだろう。

CPMP/CVMP の品質検討部会及び査察検討部会は、最近 WFI 製造に RO 水を使用する件について再考した。彼らは有力な根拠に基づいて、RO による水の製造及び関連する技術は、蒸留の頑健性の欠落及び、例えば膜 (化学的及び生物学的) の汚染、膜の完全性の欠落及び有効なバリデーションの欠落に関する潜在的なリスクについて懸念が残ると結論した。それ故現在の見解は、高度精製水は WFI として認められていないということである。

### 3. 範囲

本書は、ヒト用及び動物用の医薬品有効成分及び医薬品の製造で、種々のグレードの水の製薬企業の使用に関して企業にガイダンスを提供することを意図している。

本ガイダンスは、例えば、医薬品が即席に製造される場合、または製剤が使用前に薬剤師により、あるいは動物用医薬品の場合 (例えば、sheep dips) は使用者により、

水で溶解／希釈される場合（例えば、経口抗生物質製剤）のような状況をカバーすることを意図していない。

#### 4. 欧州薬局方の要求

EP は以下のグレードの水の基準を提供している。

- ・ 注射用水
- ・ 精製水
- ・ 高度精製水

4. 1 飲料水は局方各条の範疇ではないが、所管当局で規定されている水の規制に従わなければならない。水の品質を確認するために、製造所で試験が行われるべきである。飲料水は化学合成で使用され、またもし高グレードの水としての特殊な技術的または品質上の要求がないならば、医薬品製造設備の洗浄初期段階にも使用される。飲料水は局方グレードの水の製造のために規定された起源水である。

4. 2 注射用水 (WFI) は、溶剤として用いられる場合（バルクとしての注射用水）、及び物質や使用時の非経口投与製剤の溶解または希釈のために用いられる場合（注射用滅菌水）の、非経口投与医薬品を調製するための水である。

##### 製造

WFI の化学的純度の管理にはほとんど大きな問題はない。重要な問題は、細菌及びエンドトキシンの除去に関する一定した微生物学的品質の確保である。蒸留は長い歴史を持つ信頼性のある方法で単位操作としてバリデートでき、それ故にそれは現在 WFI の唯一の公的な方法とされている。

バルクとしての WFI は、所管当局により規定されているヒト用の水に関する規制に適合した水から得られるか、または水と接触する部分が中性ガラス、石英または適切な金属で、連続的な滴下を防止するための効果的な装置が付属した設備での蒸留水による精製水から得られる。適正な装置のメンテナンスが基本である。製造及び保管中には、総好気性菌数が適切に管理され監視されていることを確認するために、適切な測定が行われる。

WFI は、精製水の試験とともにエンドトキシン (0.25IU/ml 以下)、導電率及び総有機炭素の追加要求の試験に適合する。

4. 3 精製水は、無菌及び／または無ピロジェン水の使用が要求されている場合以外の医薬品の製造用水である。エンドトキシン試験を満足する精製水は、透析溶液の製造に使用される。

##### 製造

精製水は、所管当局により規定されているヒト用の水に関する規制に適合した水から、蒸留、イオン交換またはその他の適切な方法により製造される。

4. 4 高度精製水は、注射用水に要求される以外の高度な生物学的品質の水が必要と

される製品の製造の使用を意図されている。

## 製造

高度精製水は、所管当局により規定されているヒト用の水に関する規制に適合した水から得られる。現在の製造法は、例えば二重限外ろ過膜と超ろ過及び脱イオンのような他の適切な技術を組み合わせたものである。高度精製水は WFI と同じ品質基準に適合するが、製造法が蒸留より信頼性が低いと考えられることから、WFI としての使用には不適合と考えられる。

## 5. 製薬用水の品質

水の精製、保管及び送付システムのバリデーション及び適格性評価が、GMP の基本的な部分であり、GMP 査察の重要な部分を形成する。

医薬品有効成分及び医薬品製造の種々の段階で使用される水のグレードは、医薬品承認書の中で論じられるべきである。使用される水のグレードは、最終製品への意図的な用途及び水が使用される段階を考慮すべきである。

次表に、ガイダンスとしていくつかの一般的な例を示す。

### 5. 1 最終製剤中に添加剤として存在する水

水は医薬品中に最も普通に使用される添加剤である：選択される水の最小品質は、製品の意図する用途に依存する。表1は無菌医薬品の主要なカテゴリーをまとめたものである。WFI は非経口投与製品に要求され、これには血液ろ過及び血液透析、腹膜透析のための溶液が含まれる。

便宜上、製薬企業はしばしば眼科用、無菌の耳鼻科用及び皮膚科用製品の製造に WFI を使用している。そのような場合には、高度精製水が大容量という企業の必要性を満足する付加価値を持つ有用な代替品とされる。

表1：無菌医薬品

無菌医薬品	水の最小許容品質
注射剤	WFI
眼科用製品	精製水
血液ろ過用溶液 血液透析用溶液	WFI
腹膜透析用溶液	WFI
灌注用溶液	WFI
耳鼻科用製品	精製水
皮膚科用製品	精製水

表 2 は非無菌医薬品の主要なカテゴリーをまとめたものである。いくつかの吸入剤を除いては、精製水が全ての非無菌医薬品用水のグレードとして許容される。

表 2：非無菌医薬品

非無菌医薬品	水の最小許容品質
経口製品	精製水
吸入剤溶液	精製水*
皮膚科用製品	精製水**
耳鼻科用製品	精製水
直腸用/膣用製品	精製水

\* 特定の病状、例えば嚢胞性繊維症では、吸入により投与される医薬品は無菌及び非パイロジェンが要求される。このような場合には、WFI か滅菌高度精製水が使用されるべきである。

\*\* 家畜病治療用乳首浸漬液のようなある医薬品では、化学的組成及び微生物学的品質の変動を考慮して正当と認められる場合には、飲料水の使用が許容される。

#### 5. 2 最終製剤中に添加剤として存在する水以外の医薬品有効成分及び医薬品の製造に使用される水

水の許容されるグレードは、ひとえに製造中でそれが使用される段階、その後の工程ステップ及び最終製剤の性質に依存する。表 3 及び 4 は医薬品有効成分、無菌及び非無菌医薬品の製造に許容される水の性質をまとめたものである。

表 3：医薬品有効成分 (API) の製造に使用される水

製造のタイプ	製品の要求	水の最小許容品質
最終単離及び精製ステップ 前の API 中間体の合成	API またはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水*
醗酵培地	API またはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水*
生薬の抽出	API またはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水**
最終単離及び精製	API またはそれが使用される医薬品に無菌または非パイロジェンの要求はない	飲料水*

最終単離及び精製	APIは無菌ではなく、無菌非経口医薬品ではない医薬品に使用される	精製水
最終単離及び精製	APIは無菌であり、非経口医薬品には使用されない	精製水
最終単離及び精製	APIは無菌ではなく、無菌非経口医薬品に使用される	エンドトキシン限度が0.25/ml及び特定微生物が管理されている精製水
最終単離及び精製	APIは無菌で非バイロジエンである	注射用水

\*より厳しい化学的純度の技術的要求がある場合は、精製水が使用されるべきである。  
 \*\*申請者は水の品質の潜在的な変動（特にミネラル組成に関して）が、抽出物の組成に影響を及ぼさないことを証明する必要がある。

表4：医薬品の製造に使用される最終製剤中には存在しない水

製造	水の最小許容品質
顆粒化	精製水*
錠剤コーティング	精製水
非無菌凍結乾燥前の製剤化に使用	精製水
無菌凍結乾燥前の製剤化に使用	WFI

\*例えば顆粒化された濃縮物のようなある家畜病治療用プレミックス製剤では、化学的組成及び微生物学的品質の変動を考慮して正当と認められる場合には、飲料水の使用が許容される。

### 5.3 装置、容器及び栓の洗浄／リンス用水

一般に、装置、容器／栓に使用される最終リンス用水は、APIの製造最終段階で、または医薬品の添加剤として使用されるものと同等の品質の水を使用すべきである。

表5：洗浄／リンス用水

装置、容器、栓の洗浄／リンス	製品のタイプ	水の最小許容品質
初回リンス	中間体及びAPI	飲料水
最終リンス	API	APIの製造に使用されるものと同等の品質の水を使用
適切な場合は、装置、容器及び栓のCIP*を含む初回	医薬品－非無菌	飲料水

リンス		
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む最終リンス	医薬品—非無菌	精製水、または精製水より厳しい品質であれば医薬品の製造に使用されるものと同等の品質の水を使用
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む初回リンス**	無菌医薬品	精製水
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む最終リンス***	無菌非経口医薬品ではない医薬品	精製水、または精製水より厳しい品質であれば医薬品の製造に使用されるものと同等の品質の水を使用
適切な場合は、装置、容器及び栓の CIP*を含む最終リンス***	無菌非経口医薬品	WFI****

\*CIP=定置洗浄

\*\*例えば目薬用プラスチック容器のようなある容器では、結果として微粒子が増加するので初回リンスは必要ではなく、実際にこの場合は逆効果になる。ブロー・フィル成形工程のようなあるケースでは、リンスは適用できない。

\*\*\*70%アルコールでリンス後装置が乾燥される場合は、アルコールは最終リンスで使用される水と同等の品質の水で希釈されるべきである。

\*\*\*\*後に脱ピロジェン工程がある場合は、高度精製水の使用は適切な正当性及びバリデーションデータにより許容される。

厚生労働科学研究「医薬品添加剤の海外における規制情報提供の在り方等に関する調査研究」

## Guidelines on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use (94/C 63/03) (Text with EEA relevance)

ヒト用医薬品の GDP ガイドライン (94/C 63/03) (欧州経済領域関係テキスト)

### (要 約)

本ガイドラインは、ヒト用医薬品の卸売販売に関する 1992 年 3 月 31 日の閣僚理事会指令 92/25/EEC 第 10 項に従って作成されたものである。

欧州共同体の製薬企業は、GMP 遵守により高度の品質を保証された医薬品を製造しているが、この品質レベルは販売網を通じて保持され、末端の小売店まで品質の劣化なしに販売されなければならない。このような卸売業者により提供される医薬品及びサービスの品質を保持するために、上記指令 92/25/EEC は卸売業者に、欧州共同体委員会により監修された GDP の原則及びガイドラインの遵守を求めている。この中で、医薬品の販売業者（卸売業者）により実施される品質システムは、以下の点を確保すべきこととされている。

- ・ 販売する医薬品は、欧州共同体の規制に従って保証されること
- ・ 輸送中を含めた全ての時間の保管条件が観察されること
- ・ 他の医薬品とのコンタミが避けられること
- ・ 保管されている医薬品の適切な回転（先入れ・先出し）が行われること
- ・ 医薬品は安全で堅固な場所に適切に保管されること

本ガイドラインは、これらを達成するための GDP について、以下の項目ごとに簡潔にまとめられている。

1. 職員
2. 文書（注文、手順、記録）
3. 構造設備（受領、保管）
4. 顧客への配送
5. 返品（欠陥のない医薬品の返品、緊急対応計画及び回収、偽せ医薬品、販売不可として分類される医薬品に関する特殊な規定）
6. 自己点検
7. 卸売業者の活動に関するメンバー国への情報の提供

ヒト用医薬品の GDP ガイドライン  
(94/C 63/03)  
(欧州経済領域関係テキスト)

## 緒言

本ガイドラインは、ヒト用医薬品の卸売販売に関する 1992 年 3 月 31 日の閣僚理事会指令 92/25/EEC 第 10 項に従って作成された。本ガイドラインは、医薬品の販売に関与する団体間の商業的関係にも業務上の安全性に関する疑念にも言及するものではない。

## 原則

共同体の製薬企業は、市場で規制を受ける医薬品を製造するために、GMP 遵守により高度の品質保証を実施し、医薬品の品質の目的を達成している。この方針は、販売のために出荷された製品が適切な品質を有していることを確実なものにしている。

この品質レベルは販売網を通じて保持されるべきであり、その結果として品質を保証された医薬品が、一般大衆に医薬品を販売する資格を持つ小売店の薬剤師やその他の人達に品質の劣化なしに販売される。製薬企業における品質マネジメントの概念は、医薬品 GMP の共同体ガイド第 1 章に記載されており、医薬品販売に関連する場合は考慮されるべきである。品質マネジメント及び品質システムの一般的概念は、CEN 基準 (29 000 シリーズ) に記載されている。

更に、卸売業者により提供される製品及びサービスの品質を保持するために、指令 92/25/EEC は、卸売業者が欧州共同体委員会により出版された GDP の原則及びガイドラインを遵守しなければならないことを求めている。

医薬品の販売業者 (卸売業者) により行われる品質システムは、以下の点を確保すべきである。

- ・ 販売する医薬品は、欧州共同体の規制に従って保証されること
- ・ 輸送中を含めた全ての時間の保管条件が観察されること
- ・ 他の医薬品とのコンタミが避けられること
- ・ 保管されている医薬品の適切な回転が行われること
- ・ 医薬品は安全で堅固な場所に適切に保管されること

これに加えて品質システムは、正しい医薬品が正確なあて先に満足すべき時間内で配送されることを確保すべきである。追跡システムは不良品を発見でき、効率的な回収法を持つべきである。

## 職員

1. 各販売所で管理責任者が任命され、彼は品質システムが実施され維持されることを



確保するために明確な権限及び責任を持つべきである。彼は自ら責任を果たすべきである。この人は適切な資格を有するべきである：薬学の学位が望ましいけれども、資格要求については卸売業者のある地域の欧州メンバー国により決められている。

2. 医薬品倉庫に関わる主要な職員は、医薬品や原薬が適切に保管され取り扱われることを保証するための十分な能力及び経験を有するべきである。
3. 職員は彼らに割り当てられた職務に関して教育・訓練を受け、教育・訓練項目が記録されるべきである

#### 文 書

4. 全ての文書は所管当局の要求に応じて開示できる形のものでなければならない。

#### 注 文

5. 卸売業者からの注文は、指令 92/25/EEC 第 3 項に従って医薬品を供給する権限のある人または指令 75/319/EEC 2 第 16 項に従って許可されている製造業または輸入業許可権者にだけ発送されるべきである。

#### 手 順

6. 文書化された手順には、医薬品または販売活動の品質に影響を及ぼす種々の対応方法を記載すべきである：例えば、配送品の受領及びチェック、保管、構造設備の清掃及びメンテナンス（防虫・防鼠管理を含む）、保管条件の記録、在庫品及び輸送中の積送品の安全性、販売可能な在庫品の引き取り、顧客の注文記録を含む記録、返送品、回収計画等。これらの手順は、品質システムの責任者により承認され、署名され、日付が記載されるべきである。

#### 記 録

7. 記録は各対応がなされた時点で、また全ての重要な活動または出来事が追跡可能な方法で行われるべきである。記録は明瞭ですぐに閲覧できるべきである。それらは少なくとも5年間保存すべきである。
8. 購買または供給日、受領または供給された医薬品名及び品質、及び供給業者または荷受人の名前及び住所を示す記録は、購買及び販売毎に保持されるべきである。製造業者と卸売業者間及び卸売業者間の処理のために（すなわち、公衆に医薬品を供給する権限を持つ人への出荷を除いて）、記録は、例えばバッチ番号を用いることにより、医薬品の販売元及び販売先についての追跡可能性を確保すべきである。その結果、全ての医薬品供給業者または供給された業者が確認できる。

## 構造設備

9. 構造設備は、医薬品の適切な管理及び販売を確保するために適したものであること。  
監視装置は校正されること。

## 受領

10. 荷受場所は、荷降ろし作業中に悪天候から配送品を保護できる構造であること。  
受け取り領域は、保管領域から分離されていること。配送品は、容器包装が損傷されていないこと及び積送品が注文通りであることを確認するために、受け取り時に検品されること。
11. 特別な保管制限の対象となる医薬品（例えば、麻薬、特別な保管温度が必要とされる医薬品）は、記載された指示及び関連する法規制に従って、区分され保管されること。

## 保管

12. 医薬品は普通、他の製品から区別して、また光、湿気、または温度による劣化を避けるために、製造業者により指定された条件下で保管されること。温度は監視され、定期的に記録されること。温度記録は定期的にレビューされること。
13. 特定温度の保管条件が必要とされる場合は、保管領域には特定温度が保持されなかった時にそれを示す温度記録計または他の装置が設置されること。管理は、関連保管領域の全ての部分が特定温度範囲内に保持されるのに適切なものであること。
14. 保管施設は清潔で、ゴミ、ほこり及び害虫がないこと。漏出や破損、微生物汚染及び交差汚染に対して、適切な予防手段が講じられること。
15. システムが正確に作動していることを、定期的及び随時チェックできる保管ローテーション（“先入れ先出し”）を確保できるシステムであること。品質保証期日または保証障期間の切れた医薬品は、使用可能な医薬品から分離し販売も供給もすべきではないこと。
16. 封緘破れ、包装の破損またはコンタミの可能性のある医薬品は、販売可能な在庫から回収すべきであり、それらがもし即座に廃棄できないなら、明確に区分して保管されるべきで、その結果間違って販売されたり他の製品に混在することがなくなる。

## 顧客への配送

17. 配送は、関係する欧州メンバー国内の公衆に医薬品を販売する権限のある他の卸売業者または人にだけ行われるべきである。
18. 公衆に医薬品を供給する権限のある、または資格のある人への全ての供給品に対して、日付け、医薬品の名前及び剤形、供給された品質、供給業者及び受け取り手の名前及び住所の確認を可能にする文書が同封されるべきである。

19. 卸売業者は、公衆に医薬品を供給する資格のある人に定常的に供給している医薬品を、緊急の場合には直ちに供給できる状態にしておくべきである。
20. そのような場合には、次のような方法で輸送されるべきである：
  - a) 確認票が失われない
  - b) 他の製品や原料とコンタミしたり、されたりしない
  - c) 漏出、破損及び窃盗に対して適切な予防が行われる
  - d) 安全であり、また許容できない程度の暑熱、寒冷、光、湿気またはその他の好ましくない影響に曝されず、また微生物や害虫の汚染を受けない
21. 管理された温度での保管が必要とされる医薬品も、特別な方法で適切に輸送されるべきである

## 返 品

### 欠陥のない医薬品の返品

22. 返品されてきた欠陥のない医薬品は、処分に関して決定が行われるまで、再販売を防止するために販売可能な在庫から切り離して保管すべきである。
23. 卸売業者の注意下に置かれた医薬品は、以下の場合にだけ販売可能な在庫に戻すべきである：
  - a) 商品が元の未開封の容器に入っており状態が良好な場合
  - b) 商品が適切な条件下で保管され取扱われていたことが分かる場合
  - c) 残存使用期限が受け入れられるものである場合
  - d) それらが権限のあるヒトにより試験され評価される場合。この評価は、製品の性質、要求される特殊な保管条件及び出荷後の経過時間を考慮すべきである。特殊な保管条件が必要とされる製品には、特に注意が払われるべきである。必要であれば、製品の製造販売承認保有者や製造業者の有資格者（QP）のアドバイスを請うべきである
24. 返品の記録が残されるべきである。責任者は、在庫に戻されるべき商品を正式に出荷すべきである。販売可能な在庫に戻された製品は、先入れ先出しのシステムが有効に機能するように配置されるべきである

### 緊急対応計画及び回収

25. 緊急回収及び非緊急回収方法のための緊急対応計画が、文書で記載されるべきである。回収の実施及び調整の責任者が指定されるべきである。
26. 回収が行われた時点で回収作業が記録されるべきであり、記録は製品が販売された地域の欧州メンバー国の所管当局に公開されるべきである。
27. 緊急対応計画の有効性を確実なものとするために、販売記録のシステムは即座に医薬品販売先の確認及び連絡を可能にすべきである。回収の場合には、卸売業者は全ての回収対象の顧客または回収されるバッチを受け取った顧客だけに情報伝達する

ことを決定する。

28. 同じシステムは、卸売業者の許可を行ったメンバー国及びその他のメンバー国の出荷に対して同様に適用すべきである。
29. バッチ回収の場合には、バッチが販売された全ての顧客（卸売業者、小売業者または病院薬剤師及び公衆に医薬品を販売する資格のある個人）は、適切な緊急度で情報伝達を受けるべきである。これには卸売業者の許可を行ったメンバー国以外のメンバー国の顧客も含まれる。
30. 製造販売承認保有者により、また適切な場合には所管当局により承認された回収通知は、回収が小売業者レベルにも行われるべきかどうかを指示すべきである。通知は、回収された製品が直ちに販売可能な在庫から収去され、それらが製造販売承認保有者の指示に従って返送されるまで、嚴重な場所に区分して保管されることを要求すべきである。

#### 偽せ医薬品

31. 販売網で見つけられた偽せ医薬品は、混乱を避けるために他の医薬品から分離して保管すべきである。それらは販売されないように明確に表示されるべきであり、また所管当局及び元の製品の製造販売承認保有者に速やかに伝達されるべきである。

#### 販売不可として分類される医薬品に関する特殊な規定

32. いかなる返品、拒絶品及び回収の実施、また偽せ医薬品の受領も、それが行われた時点で記録されるべきであり、記録は所管当局に公開されるべきである。各々のケースで、これらの医薬品の廃棄に関する正式な決定が行われるべきであり、この決定は文書化され記録されるべきである。卸売業者の品質システムに責任のある者が、また関連する場合は、製造販売承認保有者が決定を行うプロセスに含まれるべきである。

#### 自己点検

33. 本ガイドラインの実施及び遵守を監視するために、自己点検が行われ（記録されるべきである）。

#### 卸売業者の活動に関するメンバー国への情報の提供

34. 販売許可されたメンバー国以外のメンバー国に医薬品を販売しようとする、または販売する卸売業者は、その他のメンバー国の所管当局の要求に対して、元のメンバー国での販売許可、いわゆる卸売業者の活動の性質、保管及び販売拠点の住所、適切な場合には販売領域に関する情報に対処すべきである。適切な場合には、この（これらの）その他のメンバー国の所管当局は、彼らの地域での卸売業者での活動に関してあらゆる公共サービス義務を課せられた卸売業者に情報伝達するであろう。