

	39. 記録とは
	40. 再評価とは
	41. 再加工とは
	42. 修正とは
	43. 改定とは
	44. 規格とは
	44. 安定性とは
	45. 経営陣とは
	46. トレーサビリティとは
	47. バリデーションとは

The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL

EXCIPIENTS 2006 は細かい言葉の定義をしいる。しかしこの部分は APPENDIX B として本文外の説明となっている。

一方医薬品添加剤 GMP 自主基準においては Q&A において条文の詳細が解説されている。

② 適用の範囲

	医薬品添加剤 GMP 自主基準	The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006
適用の範囲	GMP ソフト及びハード（構造設備）に関して適用される。	このガイドは医薬品に使用する目的の添加剤の製造に適用される。この指針は品質管理監督システムに対する製造に不可欠な GMP の範囲を含んでいる。査察者と製造者の両者の支援をする

4. その他の部分の比較

(1) 医薬品添加剤 GMP 自主基準は GMP ソフトを構成する各論について条文で分類している。したがって GMP ソフト全体が一つの章となるような構成をとっている。各条文の詳細な内容は Q&A 及びその解説により明確にされている。

<2> The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006 は

- ・品質管理監督システム－医薬品添加剤品質システム
- ・経営責任
- ・資源管理
- ・製品実現
- ・測定、分析と改良

と管理の目的ごとに分類されそれぞれの分類の中でより細かく説明がなされている。

それぞれの各論は基準自身が同じ構成からなっていないため、単純に対比させることが出来ない。

そこで、品質管理システムについて設定されている、The Joint IPEC - PQG GMP の項目の中に、医薬品添加剤 GMP 自主基準に対応すると思われる項目とを比較した。

① 品質管理システム

	The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006	医薬品添加剤 GMP 自主基準
品質管理監督システムー医薬品添加剤品質システム	一般要求事項	第7条 製品標準書
	文書要求機構	第8条 手順書等
	一般事項	
	品質マニュアル	
	文書管理	
	記録の管理 変更管理	

② マネージメント

	The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006	医薬品添加剤 GMP 自主基準
経営責任	経営コミットメント	第5条 製造管理者
	顧客中心	
	品質方針	
	義務、権限、連絡	
	経営監査	

③ 資源について

	The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006	医薬品添加剤 GMP 自主基準
資源管理	資源の提供	第5条 製造管理者
	人的資源	
	業務運営基盤	
	作業環境	

D. 考察

日本の医薬品添加剤 GMP 自主基準と The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」との比較をおこなった。日本の場合は GMP を正しく運用するために条文だけでは理解しにくい部分を Q&A において詳しく事例をあげて説明がなされている。さらに、Q&A において解説した「答え」の部分の背景となる考え方を「解説」「補足」としてきめ細かに説明がなされている。IPEC-GMP においては、医薬品添加剤を製造するに当たり、原料の購入から、製造する人の問題、作業環境の問題、顧客への対応など幅広い観点から構成されている。また ISO-9001 と調製されていることも大きな特徴でもある。日本の場合は ISO は別に運用されており、企業の方で両者がうまく適合するように調整している事が特徴的であると思われる。また、IPEC-GMP においては経営者のマネジメントが規定されていることも特徴として上げることが出来る。

E. 結論

国の間での品質管理の重点のとらえ方は異なる事は当然であるが、対比することで良く理解が出来る。今回は対比とそれぞれの基準の特徴を拾い上げた。この比較においても GMP による品質管理の考え方の違い理解できた。さらにそれぞれの条文がいみずる内容を詳しく調べてひかくする、グローバルないみでの品質管理となるものと考えられ今後も検討を続けていく。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

JOINT IPEC - PQG GOOD MANUFACTURING PRACTICE GUIDE FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006

この文書は医薬品添加剤業界の為に自主的なガイダンスであり、その内容は規制上の要件として解釈されるものではない。同等な添加剤の品質保証レベルを達成する為に、本ガイドに代わる方法を使用してもよい。

1. 緒言

1.1 目的及び範囲

この文書は、添加剤製造業者の為に、適切な製造及び品質管理に関する基準(GMP)原則の適用範囲並びにポイントを明確にした国際的に同意されたガイドである。

このガイドは製剤に使用されることを目的とした添加剤の製造業者に適用される。

これは、バッチ工程並びに継続的の工程どちらに係わらず、生産全体を通じた品質マネジメントシステムと、GMPの必要要件の範囲を網羅する。

これは、監査者並びに製造業者双方に、添加剤生産に用いられている施設並びに管理が適切であるかどうか、また添加剤が目的とする品質並びに純度を有し、目的用途に適しているかどうかを規定するために役立つ。

専門的な用途に使用される特定の添加剤の製造は、このガイドの範囲外でのさらなる取り組みを提起する。

例えば、下記の用途の医薬品添加剤を含む

- 非経口、眼科、吸入、開放創への使用
- 滅菌もしくはパイロジェンフリー

これらの場合、関連する製剤の製造に関する詳細なガイダンスを規定するガイドライン並びに遵守プログラムは当該添加剤の必要性に応じ助言を求めた上で適用することを推奨する。

このガイドは Good Trade and Distribution practices (GTDP)に関連する特定のGMPには対処していない。販売業者へのGMPに関する更なるガイダンスに関しては、医薬品出発物質に関するWHOの Good trade and distribution practiceを参照されたい(付属書Cを参照)

1.2. 採用された原理

1.2.1 ガイド及びその使用

医薬品添加剤は多様性であり、しばしば医薬品用途以外に使用される。

それぞれの製造業者はいかにこのガイドを自社製品並びに工程に適用できるか検討すべきである。(例 バッチ工程対継続的の工程)

添加剤は非常に多様性であるので、このガイドの幾つかの原則は、特定の製品並びに製造工程には適用することができないこともある。

このガイドの目的においてGMPという言葉は current Good Manufacturing Practice (cGMP)と同等である。Should の用語は適用できない事がない限り、もしくは、少なくとも同等に添加剤の品質保証レベルを達成する為の他の方法により代替することができない限り、適用されることが期待される推奨を意味する。

注釈 すべきである(should)はしなければならない(must 義務)しなければならない(shall)の意味ではない。

1.2.2. 適用

本文は添加剤の製造に関し必要なガイダンスを規定するが全ての詳細について言及するものではない。国際ガイダンス文書として、各国の法的必要要件を規定するものではなく、全ての添加剤の特殊な特性をカバーするものではない。

1.2.2 品質システム標準

このガイドに関し、枠組みとして採用された品質管理システム標準はISO9001で

あり、これは製造施設に適している。製造業者はISO標準を、認証の有り無しにかかわらず適用しても良い。しかしながら、これは経営判断であり、このガイドの推奨ではない。しかしながら、ISO

認証は添加剤製造者の品質マネジメントシステムが独立して検証されていることの保証を顧客に対し提供する利点がある。

多くの添加剤製造業者はすでにこの標準を品質マネジメントシステムの基盤として採用しているので、この文書

中の見出しは ISO 条項番号に対応している。

現在の ISO9001 条項でカバーされず、GMP に関する追加のガイダンスの導入が必要なものに関し、追加の見出しを導入した。

IPEC 並びに PQG は医薬品添加剤製造に関する GMP 原則の ISO9001 品質マネジメントシステムへの統合は品質マネジメントだけではなく、組織の運営手順に関しても向上させることと考えている。

1.3 文書構成

本ガイドは、世界保健機関(WHO)の添加剤に関する GMP ガイドライン、IPEC Good Manufacturing Practice Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 2001、IQA PQG PS9100:2002 Pharmaceutical Excipients 並びに国際標準化機構(ISO)により策定された国際品質マネジメントシステム要求事項にある現状の GMP 原則の概念を一体化している。

医薬品産業のグローバル化の拡大並びに医薬品登録要求事項の調和を考慮して、これらのスキーム中に詳しく述べられている製造コンセプトに関連する部分は本ガイド全般に採用されている。

セクション3 一般ガイダンスは添加剤の生産に適用可能な GMP 基準の概要並びに添加剤 GMP の適用のポイントを提供する。

セクション4から8は添加剤生産に適した GMP 原則並びに品質マネジメントシステムの実施に関するガイダンスを提供する。例えば、これらのセクションは添加剤の汚染を制限する方策を推奨している。特別な添加剤への詳細な細目は含めていない。

個々の製造業者は自社製品並びに工程に適用するために、これらの取り組みを行うべきである。

付属書は定義及び用語集並びに文献と共に、監査に関する留意事項(添加剤製造施設の監査時に考慮すべき主な基準を記述する)を含む添加剤 GMP に関する関係ガイダンスをカバーする。

2 定義

(付属書 B を参照)

3 一般ガイダンス

医薬品を統制する国際規制は GMP に基づいて医薬品を製造、加工、包装並びに保管することを求めている。医薬品、医薬品有効成分と異なり、医薬品添加剤の生産に具体的に組み込んだガイダンスはかつてほとんどない。

3.1 医薬品添加剤

医薬品添加剤は医薬品有効成分以外の成分であり、これらは安全性が適切に評価され、薬物送達システムに意図的に用いられる。

例えば添加剤は

- 薬物送達システムの製造中における加工処理を助ける。
- 安定性、パイオアベイラビリティ、もしくは患者の受容性を保護し補助もしくは高める。
- 製品の識別性を助ける
- 保管ならびに使用時において、医薬品の全体の安全性、有効性または送達性を高める。

3.2 医薬品 GMP 施行

GMP は化学物質が医薬品の成分としての目的に使用されることが確定された時点より適用される。添加剤生産はこのガイドに沿った GMP コンセプトに基づいて行われるべきである。添加剤 GMP の目的は、添加剤の生産が、要求される品質特性に合致した原材料等をもたらすことを保証することである。

添加剤の GMP で重要なことは、製品の完全性を保証し、製品の汚染を防止し、記録が保持されていることを保証することである。

添加剤の生産工程の進捗につれて、製品の品質に関する保証のレベルは上がらなければならない。製造工程は管理され文書化されなければならない。しかしながら、製造業者により決定された、いくつかの加工処理ステップにおいては、本ガイドに記述されているように GMP は適用され、維持されなければならない。リスク分析、並びに工程の十分な知識に基づく判断により、どの加工処理ステップから GMP を実施すべきか決定することがもとめられる。これは通常、最終工程の前で良く、例えば、HACCP, FMEA の様な方法もしくは詳細な工程系統図を

用い特定しても良い。バッチ 対 連続工程、専用 対 共用装置、オープン工程 対 クローズド工程等、他の要素に関しても考慮する。（更なる例に関しては、付属書 A を参照）

4 品質マネジメントシステム—添加剤品質システム

4.1 一般要求事項

本ガイドに概説されている原則は、医薬品添加剤の生産に用いられる品質マネジメントシステムの包括的な基礎を提供するものである。添加剤製造業者は、添加剤の品質を確実なものとするために必要な品質マネジメントプロセスを明確にすること。

品質に影響を及ぼす生産、試験またはその他の業務が外部に委託される場合、品質に対する責任は添加剤製造業者にあり、管理項目を明確にしておくこと。（7.4.2 も参照）

4.2 文書化に関する要求事項

4.2.1 一般

添加剤製造業者は、品質マネジメントシステムの要求に関連する文書及びデータを管理するために適切なシステムを持つこと。

4.2.2 品質マニュアル

添加剤製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及び本ガイドにある適切な GMP 及び品質マネジメント標準を適用する添加剤製造業者のコミットメントを記載した品質マニュアルを作成すること。このマニュアルは、品質マネジメントシステムの適用範囲、手順を支援するための参照情報及び品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含むこと。

4.2.3 文書の管理

添加剤製造業者は、品質マネジメントシステムの一部である外部文書を含む管理文書の識別、収集、分類、ファイリング、保管、維持及び廃棄の手順を確立し維持すること。

添加剤製造業者で用いられる手順は、文書化し、実行し、維持すること。更に、手順の承認、改訂及び配付に関する正式な管理を行うこと。これらの管理により、全作業区域で最新の手順が使用され、旧版の文書は回収されているということが保証される。

文書及びその後の文書の変更は、適切な部門への発行前に、文書中に明記されているように、あらかじめ指定された適任者がレビューし承認すること。製品の品質に影響を及ぼす文書は、品質部門がレビューし承認すること（5.5.1 も参照）。

管理文書には最新の文書の識別を容易にするために、固有な識別記号、発行日及び改訂版数を含めることができる。文書発行の責任部門を明確にすること。実施にあたっては、変更及び変更の理由を文書化すること。電子文書は上記の文書管理システムの要求に適合すること。もし文書に電子署名が用いられる場合は、手書き署名の場合と同等のセキュリティが保てるように管理すること。電子文書及び署名は、また地域の法規制要求を満たす必要がある。

4.2.4 記録の管理

添加剤製造業者は、記録の識別、収集、分類、ファイリング、保管、維持及び廃棄の手順を確立し維持すること。記録は、要求品質の達成及び品質マネジメントシステムの効果的運用の証拠を示すために維持すること。記録は読みやすく関連製品ごとに識別可能であること。関連する下請け業者の品質データは、これらの記録の一部であること。

記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業実施直後に（実施順に）行い、記入者が署名し、日付を記載すること。記入の修正は、元の記入を見えるように残し、署名及び日付を記載すること。

記録は決められた期間保存すること。この期間は添加剤の使用期限または再評価期間に対して適切なものであること。記録はすぐに検索可能な方法で、劣化や損傷を最小にする適切な環境を保つ施設内に保存し維持すること。

4.3 変更管理

添加剤製造業者は、添加剤の品質に影響を及ぼすかもしれない変更を評価し承認するための手順を確立し維持すること。例えばこのような変更には以下のようなものが含まれる：

- ・ 原料または包装及びこれらの供給元

- ・ 原材料等の規格
- ・ 試験方法
- ・ 生産設備及び分析機器
- ・ 製造工程
- ・ 生産または包装場所、等

製造部門から独立した(薬事部門、品質保証部門のような)機能が、変更の最終承認に対して責任と権限を持つこと。

決められた製造及び工程管理の方法の中で、添加剤の品質に影響を及ぼすかもしれない重要な変更については、顧客及び、もし必要なら、規制当局(例えば、ドラッグマスターファイル(DMF)または欧州薬局方への適合証明書(CEP))に通知すること(7.2.3 及び付録書Cも参照)。IPEC-Americas の *Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients* は、予定している変更が、製品に影響を及ぼす可能性に基づいて、いつ製薬会社に伝えるかを定めるために添加剤製造業者が使用できる基準を提供する。

5. 経営者の責任

5.1 経営者のコミットメント

トップマネジメントは、組織に顧客満足と適切な法規制及び基準の遵守に対応する重要性を実証すること。これは、品質方針の制定及び品質目標の確定を通して達成すること。文書化された品質目標の進捗は、定期的にレビューすること。

5.2 顧客重視

顧客の要求を決定しこれに確実に適合させることが、トップマネジメントの責任である。添加剤製造業者は、顧客またはその代理人が品質マネジメントシステム、生産工程、構造設備を確認するために監査を行うことを許容すること。

5.3 品質方針

トップマネジメントは、共有する品質方針へのコミットメントを実証し、それが運営単位内で実行されていることを確実にすること。品質方針は品質マネジメントシステムの継続的改善を支援するものであること。マネジメントは会社の品質方針の策定に参画し、その展開、維持及び配置に必要な資源を提供すること。

5.4 計画

5.4.1 品質目標

トップマネジメントは、添加剤製造業者がその能力を維持し改善することを確実なものとするために、GMP を遵守するための目標を設定すること。目標は組織全体に展開すべきであり、測定可能でかつ品質方針と一致していること。

5.4.2 品質マネジメントシステムの計画

トップマネジメントは、本ガイドの規定に適合させるために適切な資源を提供すること。GMP 遵守のために必要な資源の確認のためのプロセスを設けること。社内の要員、顧客、規制当局または外部の委託業者による監査に基づいたギャップ分析及び本ガイドが、必要な資源の確認のために用いられる。トップマネジメントは、変更が計画され実施されたときに、品質マネジメントシステムが完全に整っている状態を維持していることを確実にすること。

5.5 責任、権限及びコミュニケーション

5.5.1 責任及び権限

トップマネジメントによって責任及び権限が明確に定められ、組織全体に周知されていること。

以下の事項は、品質部門のように製造部門から独立した部門の責任とすること。

- ・ 品質上重要な作業を明確にして行うことを確実にすること
- ・ 品質上重要な原材料及びサービスの供給者を承認すること
- ・ 原料、包装材料、中間体及び添加剤最終製品の承認または拒否を行うこと
- ・ 過失がないこと、または過失があった場合はそれが十分に調査されていることを確認するための製造記録のレビューが行われていることを確実にすること
- ・ 品質に大きな影響を及ぼす工程、規格、製造法及び試験法の変更(4.3 も参照)のレビュー及び承認、並

びに失敗及び苦情の調査に参画すること

- ・ もし添加剤が別の製造委託会社で製造され、包装され保管されていても、その承認または拒否の責任を保持すること
- ・ 品質マネジメントシステムの自己点検プログラムを開発し実施すること

もし適切な管理が行われるなら、添加剤製造業者は、品質部門の業務のいくつかを他の職員に委託してもよい（例えば、定期監査、教育訓練及び文書化）。

機能別の組織図は、会社のトップマネジメントに対する関係と同様に部門間の関係も示すこと。添加剤の品質に影響を及ぼす要員は、業務を文書化すること。

5.5.2 管理責任者

添加剤製造業者は、管理責任者に、本ガイドの項目が適切に実施されることを確実にするために十分な権限を約束すること。管理責任者は、顧客及び法規制要求の変更を含む品質マネジメントシステムへの適合について、定期的にトップマネジメントに報告すること。

5.5.3 内部コミュニケーション

添加剤製造業者は、組織全体に GMP 及び法規制要求、品質方針、品質目標及び方法を伝達するために確立された適切なシステムを確実にものにする。コミュニケーションは、品質マネジメントシステムの有効性に関する情報も提供すること。

トップマネジメントは、製品回収のような品質上重要な状況について、文書化された手順に従って適時報告を受けること。

5.6 マネジメントレビュー

5.6.1 一般

会社のトップマネジメントは、組織が継続して本ガイドに適合していることを確認するために、品質マネジメントシステムについて定期的にレビューを行うこと。

レビューは記録され、その中に改善の機会及び品質マネジメントシステムの変更の必要性の評価を含むこと。

5.6.2 マネジメントレビューへのインプット

マネジメントレビューへのインプットには、例えば以下のような内容を含めること

- ・ 内部及び外部監査の結果
- ・ 会社の能力に対する顧客からのフィードバック
- ・ 製品の適合度及び工程能力
- ・ 前回のマネジメントレビューからの対策事項
- ・ 顧客からの苦情
- ・ 是正または予防処置の状況
- ・ 品質マネジメントシステムに影響を及ぼしうる変更

5.6.3 マネジメントレビューからのアウトプット

マネジメントレビューでは、品質マネジメントシステムの改善並びに顧客及び規制当局への製品の適合度の改善のために必要な資源及び提示された機会を確認すること。推奨された処置及び執られた処置について記録を作成すること。

6. 資源の運用管理

6.1 資源の提供

品質マネジメントシステムを実施し、維持し、改善するための、また本ガイドの方法に従い各添加剤を製造、包装、試験、保管及び出荷するための十分な有資格者及び資源（例えば、装置、原材料及び構造設備）を提供すること。

6.2 人的資源

6.2.1 一般

添加剤の品質に影響を及ぼす作業を行う要員は、割り当てられた仕事に適切な教育、訓練及び経験の組み合わせを受けること。

添加剤のデザイン、製造、包装、試験または保管について指導を行うコンサルタントは、それらが維持される項目

について指導するための十分な教育、訓練及び経験またはそれらの組み合わせを持つこと。コンサルタントの氏名、住所、及び資格並びに彼が提供するサービスのタイプを記載した記録を保存すること。

6.2.2 力量、認識及び教育・訓練

添加剤製造業者は、添加剤の品質に影響を及ぼす作業に従事する要員に対して教育・訓練のニーズを明確にし必要な教育・訓練を提供するための方法を定め維持すること。教育・訓練の適切な記録を保存すること。教育・訓練には、社員が行う特定業務及び社員の機能に関係する GMP を取り入れること。社員が該当する GMP の原則をよく理解することを確実にするために、資格者は十分な時間をとって GMP 教育・訓練を指導すること。マネジメントは、原材料を取り扱う要員に対して、添加剤のコンタミネーションを防止するために注意が必要であることを理解させるために、適切で継続した衛生教育を確立すること。

教育・訓練プログラムは、要員に手順からの逸脱が顧客の製品品質に大きな影響を及ぼすことを確実に理解させるものであること。

6.2.3 要員の衛生

添加剤の汚染を防止するために、実施義務として、頭部、顔面、手及び腕カバーのような保護具を着用すること。ポケットの中のものも含めて、宝石やその他の落ちやすいものは取り除くかカバーをすること。権限のある要員だけが、制限されたアクセス領域として区画された建物及び施設の中に入ること。

要員は、良好な衛生及び健康状態を保つこと。添加剤の安全性または品質に悪影響を及ぼす可能性のある明確な病気または外傷(医学的な検査か監督者の観察のどちらかによる)のある者は、その状態が改善するか資格者により添加剤の安全性または品質に危害を及ぼさないことが決定されるまでは、原料、包材、中間体及び最終添加剤と直接接触する作業から排除すること。要員は、添加剤に悪影響を及ぼす可能性のある健康状態を監督者に報告するように指導を受けること。

食品、飲料、医薬、タバコ製品または類似の品目の保管及び使用は、生産区域から離れ明確に区分された場所に制限すること。

6.3 インフラストラクチャー

インフラストラクチャーは、添加剤の品質を確実なものとし汚染を避けるために、GMP の原則に従って管理され、操作され、清掃され、維持されること(添加剤の品質に重要な異物の管理、微生物管理及び水質の管理を含む)。

6.3.1 構造及び設備

特に添加剤が開放状態にあるところでは、生産工程と設備を設計する際に汚染の防止を考慮すること。添加剤の製造、加工処理、包装、試験または保管に使用される構造及び設備は、良好な状態に維持されるべきであり、加工処理のタイプに適した清掃、保守及び正しい操作を容易にするのに適した大きさ、構造及び場所であること。

感作性や毒性の高い製品(例えば、除草剤、殺虫剤など)の製造に関連する生産工程は、専用の設備を設置する、あるいは添加剤の生産に用いるものとは別の装置を使用すること。もしこのことが不可能であれば、交差汚染をさけるために適切な措置(例えば、洗浄、不活化)を行うこと。これらの措置の有効性を明らかにすること。原料、包装材料、中間体並びに添加剤最終製品の試験に十分な設備があること。

6.3.2 装置

添加剤の製造、加工処理、包装、試験または保管に使用される装置は、修理の良好な状態に維持され、加工処理のタイプ(例えば、バッチ 対 連続)に応じて、清掃、保守及び正しい操作を容易にするのに適した大きさ、構造及び場所であること。

目的どおりに機能することを確認するため、使用前に装置の試運転を行うこと。

装置が屋外にある場合には、添加剤の品質に対する環境からのリスクを最小にするための適切な管理(例えば、閉鎖システム内での加工処理)を行うこと。

6.3.2.1 装置の構成

接触面に反応性、付加性あるいは吸収性がなく、かつ、添加剤の品質を変更しないように装置を構成すること。潤滑剤や冷却液のような操作に必要な物質は、原料、包装材料、中間体または添加剤最終製品と接触しないようにすること。接触する可能性がある場合には、食品用途に適した物質を利用すること。

遠心バッグの取外し、輸送ホース(特に粉末の移送に用いられるもの)の使用、乾燥機やポンプの操作のような

作業を直接行う作業者により引き起こされる汚染の可能性を最小にするように装置を設計すること。移送や加工処理装置の衛生面の設計を評価すること。可動部品を有する装置は、汚染のリスクを管理するためにシール材とパッキングの完全性について評価すること。

6.3.2.2 装置のメンテナンス

文書化された手順を確立し、添加剤の生産、加工処理、包装、試験あるいは保持に使用される重要な機器のメンテナンスに用いること。品質上重要な装置の使用と保守の記録があること。これらの記録は、ログ、コンピュータ・データベースあるいはその他の適切な文書の形式にすることができる。

6.3.2.3 コンピュータシステム

添加剤の品質に影響を及ぼす可能性があるコンピュータシステムは、操作や保守のため、並びにコンピュータソフトウェア、ハードウェアあるいはデータへの不正アクセスや変更を防ぐために以下を含む十分な管理を行うこと。

- ・装置とソフトウェアが目的どおりに機能していることを示すシステムと手順
- ・適切な間隔で装置をチェックするための手順
- ・プログラムとファイルのコピーなどの適切なバックアップまたはアーカイブシステムの保持
- ・変更が検証され、文書化され、指定された担当者のみによって行われていることの保証

6.3.3 ユーティリティ

添加剤の品質に影響を与える可能性があり、原材料等の製造、保管あるいは輸送に使用されるユーティリティ（例えば窒素、圧縮空気、蒸気等）を、評価し、汚染や交差汚染のリスクを管理するために適切な処置をとること。

6.3.4 水

添加剤の製造に使用される水は、目的とする用途に適した品質であることを証明すること。そうでない場合は、工程用水は、最低でも、WHOの飲料水水質ガイドラインを満たしている必要がある。

飲料（飲用）水が、品質を保証するために不十分な場合や、厳しい化学的および/または微生物学的水質規格が要求される場合には、例えば、物理的および化学的特性、全微生物数、特定微生物および/またはエンドトキシンの限度といった、適切な管理と規格を設定すること。

規定した品質に到達するため製造業者によって工程で使用される水が処理される場合には、適切な処置基準値で処理工程を規定し、モニターすること

添加剤と接触する水は、添加剤が汚染するリスクの管理に欠陥のないシステムで常に陽圧（または逆流を防止する他の手段）の下で供給されること。

6.4 作業環境

製造時に添加剤が開放状態にある場合には、汚染を最小にするために適切な環境であること。製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。

6.4.1 空気処理

添加剤を保護するために空気処理システムが導入されている場合には、添加剤の製造業者はその有効性を実証すること。

添加剤製造装置の空気処理システムは交差汚染を防止するように設計すること。同じ添加剤を処理する専用のエリアでは、同じエリアに排気の一部を循環させることが許容される。多用途エリア、特に幾つかの製品を同時に処理する場合には、潜在的な交差汚染についてそのようなシステムの妥当性を評価すること。

6.4.2 環境管理

環境管理は、汚染あるいは、熱、空気や光への暴露による劣化を避けるために必要なこともある。必要となる保護の程度は、処理の段階に応じて異なる。

製品の品質を保証するためにいくつかの工程が必要とする特別な環境（例えば、不活性な雰囲気または遮光）を監視すること。不活性な雰囲気が要求される場合には、そのガスは原料として扱うこと。特別な環境に障害がおこった場合には、そのような障害が添加剤の品質に影響を与えないことを示すために、十分な証拠と適切な根拠を文書化すること。このような環境に関する配慮は、添加剤の精製以降でますます重要になる。

6.4.3 清掃及び衛生条件

添加剤の製造設備の設計において、十分な清浄度が重要な考慮事項である。添加剤の製造、加工処理、包装、または保管に使用される構造は、行われる加工処理のタイプ（例えば開放系/閉鎖系システム）に応じて、

適切に清潔で衛生的な状態に維持すること。

清潔で衛生的な状態の維持が添加剤の品質に重要である場合には、文書化された手順書に、構造や設備の清掃のスケジュール、方法、装置および材料を十分詳細に記載し、清掃と衛生のための責務を割り当てること。これらの手順が実施され、清掃の記録を行うこと。

廃棄物は、適宜適切な方法で分別・処分すること。廃棄物が直ちに処分されない場合には、適切に識別すること。

6.4.4 防虫管理

構造はげっ歯類、鳥、昆虫や他の害虫の侵入がないこと。

特に植物など、一部の原料には、げっ歯類や他の動物の汚物や侵入のような避けられない汚染があることもある。製造業者は、そのような汚染や侵入の保管エリアでの増加と、工場の別のエリアへの拡散を防止するための十分な管理方法を持つこと。

6.4.5 照明

清掃、保守、適切な作業を容易にするために十分な照明が提供されること。

6.4.6 排水

添加剤が環境に対して開放状態にある場所では、排水管が十分なサイズであること、さらに、下水道に直接接続している場所では、空気を遮断する、あるいは、逆サイフォンを防止するための他の機械装置を備えること。

6.4.7 手洗い及びトイレの設備

温水と冷水、石鹸や洗剤、エアドライヤー又は使い捨てタオル、作業エリアに容易にアクセスできる清潔なトイレを含む十分な個人用手洗い設備が提供されること。必要に応じて、シャワーや更衣のための設備が提供されること。

7 製品実現

7.1 製品実現の計画

添加剤の製造業者は、製品の生産に必要な工程や管理を計画し、開発すること。

これらの計画と管理は、製品の生産に使用される製造工程、添加剤の規格、装置及び設備に適したものであること。

適切な工程とその管理の計画の重要な側面には、必要に応じて次の事項を含めること：

- ・品質上重要な原材料(添加剤を含む)について、適切な規格、サンプリング計画、試験とリリース手順を含む文書化された試験プログラム、
- ・これらの計画が意図したとおりを実現されていることを示す証拠を提供し、トレーサビリティを実証することができる(7.5.3.1 参照)記録の作成と管理(4.2.4 参照)、
- ・これらの計画を実行するためのリソースの提供、
- ・汚染を最小限に抑えるための環境、衛生管理プログラム。

7.2 顧客関連のプロセス

7.2.1 製品に関連する要求事項の明確化

添加剤の製造業者は、添加剤の品質、ラベリング、デリバリーに関する顧客の要求事項を明らかにすること。追加の要求事項が、顧客に特有、法律あるいは規制(例えば、薬局方の各条)かどうかについて、双方が合意すること。顧客から言及されていない場合、特定のあるいは意図された用途に対して必要な要件が知られている場合には、考慮すること。

7.2.2 製品に関連する要求事項のレビュー

添加剤の製造業者と顧客は、供給の開始までに、7.2.1 で確認された要求事項に相互に合意すること。製造業者は相互に合意した規格に一貫して適合するための設備と工程能力を有していること。7.2.1 で明確化された要求事項が変更される場合には、供給の再開までに、この評価を繰り返すこと。

7.2.3 顧客とのコミュニケーション

顧客に正確かつ適切なコミュニケーションを提供するための規定を設けること。規格や技術レポートのような文書のマスターコピーは、管理された文書であること。顧客の問合せに対する回答、契約、注文処理の要件に対する規定を設けること。顧客からのフィードバックや苦情は、文書化すること。重要な変更(4.3 参照)を顧客に通知

すること。変更通知に関する追加情報は、IPEC-Americas Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients を参照すること。

7.3 設計及び開発

ISO 9001 には設計及び開発活動の管理を確実に行うための要件が含まれている。そのような活動に関与する企業は、ISO9001 の要求事項に従うことが推奨される。新添加剤の設計及び開発及び/又は製造工程の設計及び開発段階では、完全な GMP が必ずしも適用されているとは限らない。ただし、医薬品に使用することが意図されている添加剤の開発バッチは、このガイドの適用できる規定に基づき製造すること。

7.4 購買

7.4.1 購買プロセス

添加剤製造業者は、品質上重要な原材料等及びサービスの供給者（例えば、下請製造業者及び外部試験機関）の選定及び承認する体制を有すること。品質部門による供給者の承認には、供給者が合意した要求事項に一貫して合致することを示す適切な根拠を含め、品質マネジメントシステムの評価が必要である。これには供給者の生産施設の定期監査が必要である。これらの活動の記録を保管すること。

原材料等は、合意した規格に基づき、承認された供給者から購入すること。

7.4.2 購買情報

購入契約書には、注文する原材料等またはサービス、添加剤の品質に重要な場合、以下の内容を記載すること。

- 原料および包装規格をトレースできる名称、タイプ、クラス、様式、グレード、アイテムコード番号また、その他の正確な識別情報。
- 図面、工程要件、検査指図およびその他関連技術データ。製品、手順、工程装置および要員の承認または適格性評価の要件を含む。
- 関係する受託製造業者及び外部試験機関における、本ガイドの該当セクションへの順守
- 品質上重要な原料における重要な変更を添加剤製造業者に通知する旨の陳述

7.4.3 購買製品の検証

品質上重要な原材料等に関する承認およびリリースの手順を設けること。

受領後、品質上重要な原材料等は区分保管され、使用が許可される前に使用されないこと。効果的な区分保管は、適切な識別ラベルまたはサイン、その他マニュアルの文書システムにより構築可能である。物理的な在庫管理の代わりにコンピュータシステムを用いて区分保管および在庫管理を行っている場合、システム管理により使用が許可されていない原材料等の使用を防止すること。

区分保管はパイプラインを通して供給される原材料には不適切である。これらの場合、規格に適合しない原材料等について通知されるよう、添加剤製造業者は供給者と契約を締結すること。

定められた条件下で規定されたサンプリング方法に従い、汚染と交叉汚染を防止するよう設計された手順を用い、サンプリングを実施すること。添加剤の生産において使用される品質上重要な原材料等は、使用前に試験または検証を行うこと。検証においては、供給者の試験成績書の有無とその確認、実行可能であれば、少なくとも確認試験を含めること。まれにまたは新しい供給者のみに実施される試験と日常的に実施されるものを分けて、系統的に試験の計画を行うこと。

バルク輸送では、原材料等の純度並びに汚染がないことを保証するために追加の管理を設けること（例えば、専用タンク、不正開封防止シール、洗浄証明書、分析試験及び/または供給者の監査）。

これらの手順、活動および結果を記録すること。

製造及びサービスの提供

製造及びサービス提供の管理

製造活動は、管理された条件下で実施されること（セクション7.1を参照）。

全ての添加剤製造業者には適用されないかもしれないが、重要な管理の具体的な例は次のセクションにおいて解説する。

7.5.1.1 製造の指図及び記録

例えばバッチに対し連続工程など、作業の種類により異なるかも知れないが、製造指図および記録が必要である。添加剤の製造方法を記載した管理文書を作成すること（例えば、製造指図書原本、製造管理記録原本、

工程の定義、その他) バッチ工程では、製造指図書原本の正確なコピーを製造エリアに配付すること。連続工程においては、進行中の処理の運転記録が確認できること。

製造される添加剤の各バッチについて記録があり、各バッチの製造および管理に関連する情報が完全に含まれていること。連続工程においては、バッチおよびその記録が明確であること(例えば、時間または規定された量による)。記録は異なる場所にあってもよいが、即座に検索できること。

添加剤の品質に重要な場合、バッチおよび連続処理の両記録に以下の内容を含むこと:

- ・ 各工程が完了した日/時間、または重要なパラメータの日/時間の記録
- ・ 各重要工程、作業または管理パラメータを実施した者および直接に監督又はチェックした者の特定
- ・ 使用される主要な装置およびラインの特定
- ・ トレーサビリティを可能とする原材料等の情報、例えば、バッチ番号および原料または中間体の量、それを添加した時間、その他
- ・ 工程内および試験室の管理結果
- ・ 特定のバッチの製造量及び定量可能ではない場合を除き理論収量に対する百分率に関する記述(例えば、連続工程において)
- ・ 使用前後の包装および表示の場所
- ・ 表示に関する管理記録
- ・ 添加剤製品の容器と封緘の記述
- ・ 実施されたサンプリングの記述
- ・ 不良、逸脱およびそれらの原因調査
- ・ 最終製品の検査結果

7.5.1.2 装置の洗浄

製造業者は、洗浄および消毒の手順を設計し、妥当性を示し、その効果の根拠を示すこと。多目的な工場においては、最適な手順の妥当性を示すために、“モデル製品アプローチ (model product approach)” (類似製品のグループ)を使用することができる。

洗浄および消毒の手順は文書化されていること。手順書には、作業員が、再現性のある、かつ、有効な方法で各種の装置を洗浄できるよう十分に詳細な内容が含まれていること。

添加剤の品質に重要なところにおいては、添加剤の汚染や交叉汚染を防ぐために適切な間隔で装置及び器具類は洗浄し、消毒すること。装置の洗浄状況は適切に記録すること。

多目的の装置が使用される場合、交叉汚染や汚染の可能性を調査する際に、以前の用途を特定できることが重要である (7.5.1.7も参照)。

製造キャンペーンの間、偶発的なキャリーオーバーがしばしば起こるが、品質レベルを維持するために、同一添加剤の連続したバッチ間の清掃は一般的に求められないので、通常そのキャリーオーバーは許容できる。効果的に取り除くことができない残留物が残る製品は専用装置にて製造されること。

連続工程においては、製造業者は装置の洗浄の頻度を定め、妥当性を示すこと。

7.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収

溶媒を回収し、同じ工程又は別の工程で再使用する場合、再使用または他の承認された原材料と混合する前に、当該溶媒が適切な基準に適合すること。

回収可能な量の添加剤、反応物または中間体を含む母液または濾液が頻繁に再使用される。そのような工程は、トレースが可能となるよう製造記録または運転記録に記載されること。

7.5.1.4 工程内配合または混合

バッチの均一性を保証するためまたは処理を容易にするため、工程内配合または混合は管理され、記録されること。作業の目的がバッチの均一性を保証することである場合、実行可能な範囲で原料等の均質な混合を保証するために作業が行われ、バッチ間で再現性があること。

7.5.1.5 工程内管理

定められた場所と時間で行われた工程のモニタリングまたは実際の検体の分析に基づき、工程内検査および試験が実施されること。サンプリング方法は、検体が代表的なものであり明確に表示されることを確実にするため、文書化されること。

工程内サンプルは最終バッチの製造に戻さないこと。

工程内試験の結果は、記録され、定められた工程パラメータまたは許容幅に適合すること。作業指示書において、従う手順および工程管理に利用できる検査および試験データについて明示すること。規定された限度値を外れる結果であった場合の措置を定めること。

工程を継続する承認が製造部門内で出される場合、訓練を受けた従業員が規定された試験を実施し、結果を記録すること。

7.5.1.6 包装及び表示

添加剤が包装される際、その品質および純度を守り、すべての容器に正しい表示が行われたことを保証するための手順が用いられること。包装および表示の作業は混同を防止するように策定されること。

正しいラベルが印刷、発行され、正しい情報が記載されていることを保証するための手順を実施すること。この手順には、余剰ラベルが直ちに廃棄若しくは管理された保管場所に返却されることも規定すること。バッチナンバーを有する余剰ラベルは廃棄すること。次の包装作業に必要なない原材料等が排除されることを保証するために、包装および表示の施設を使用する直前に検査すること。

添加剤が包装ライン上でラベルされる場合、事前に印刷されたバッグに包装される場合、またはタンク車でバルク輸送される場合、上記手順の目的を満たすために用いられるシステムを文書化すること。

7.5.1.7 装置の使用記録

品質上重要な装置の使用記録を保管すること。一連の洗浄、メンテナンス及び製造活動の決定にこれらの記録を使用すること。

7.5.2 製造及びサービス提供のプロセスバリデーション

製品の試験のみでは起こりうる変動を明らかにするには十分ではないため、製品品質の保証において重要な因子として生産工程の適切な設計と管理を含むこと。添加剤が設定された規格に合致することを保証するため、生産工程の各段階を、必要な範囲で、管理すること。

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的が満たされることを保証する際に重要な要素である。工程管理に必要とされるプロセス反応、オペレーティング・パラメーター、精製工程、不純物および重要な試験は、文書化されること。これにより、バリデーションの基礎が提供される。

主として製薬業界で実施されるフル・バリデーション・プログラムは、添加剤製造業者では必ずしも実行されなくてもよい。しかしながら、添加剤製造業者は、例えば、工程能力試験、開発時やスケールアップの報告書等を通して、各生産工程の一貫した作業を実証すること。

7.5.3 確認とトレーサビリティ

7.5.3.1 トレーサビリティ

品質上の重要品目、例えば、原料、包装材料、中間体及び最終添加剤は記録を通して明確に確認され、また追跡できるようにしておくこと。それらの記録はその添加剤の上流及び下流の両方のトレーサビリティが取れること。バッチの製造工程で使用した原料の確認はバッチナンバリングシステム或いはその他の適当なシステムにより追跡可能であること。連続処理によって製造される添加剤に使用される原料の確認は原料のある特定バッチが工場で処理された期間を示すこと。

溶媒などの原料は時にバルクタンクやその他の大きな容器に保管されることがあり、正確なバッチの区別が困難な場合がある。それでもなお、そのような原材料等の使用は製造記録に記録すること。

7.5.3.2 検査及び試験の状況

原料、包装材料、中間体及び最終添加剤を含む品質上の重要な品目の検査状況を確認するシステムがあること。識別された場所に原材料等を保管することが好ましいと同時に、試験の状況を明確に確認できる手段は更に望ましい。

連続的に供給される原材料等はこれらの要求事項を満たすために特別な配慮が必要である。

7.5.3.3 表示

添加剤の包装表示は国及び国際規制要求に従わなければならない、そしてそれは輸送と安全対策を含むことがある。最低限、ラベルには以下の項目を含むこと：

- ・添加剤の名称及び該当する場合はそのグレード
- ・添加剤の製造業者或いは/また販売業者名

- ・完全なバッチ履歴を究明することのできるバッチ番号
- ・該当する場合は、特別な保管条件

7.5.4 顧客の所有物

添加剤製造業者は顧客の添加剤中に組み入れるために、顧客からの支給原材料等の検査、保管及び維持に関する手順を制定し、維持すること。製造業者による検査は基準にあった原材料を供給するという顧客の責任を取り除くものではない。紛失、損傷或いはその他の使用に不適切な物質は記録し、顧客に報告すること。この場合、容認できる処分法及び交換手順を整えること。また、製造業者は顧客によって供給されたその他の固定資産及び知的財産(例えば、試験機器、試験方法及び規格)を守る規定を設けること。

7.5.5 製品の保存

7.5.5.1 取り扱い、貯蔵及び保存

添加剤、中間体及び原料はそれらの同一性、品質及び純度に影響しないように適切な温度、湿度及び光条件下で取り扱い、貯蔵すること。原料(例えば、酸類、その他の腐食性物質或いは爆発性物質)或いは添加剤の戸外で貯蔵は、その容器が内容物の劣化や汚染から適切に保護でき、表示が判読可能で、開封または使用する前に十分に清掃されるならば容認される。

貯蔵条件が原材料の規格に継続して適合するために重要であるならば、その貯蔵条件の記録を保存すること。

7.5.5.2 包装システム

添加剤の包装システムは以下の事項を含むこと:

- ・文書化した規格及び検査或いは試験方法。
- ・容器を再利用する場合の清掃手順。
- ・不正開封防止シール。
- ・輸送及び推奨する貯蔵時の添加剤の劣化及び汚染防止効果のある容器。
- ・添加剤と相互作用しない或いは汚染させない容器。
- ・容器と封栓を保護し、汚染、破損或いは劣化のリスクを最小限にし、また取り違い(例えば、異なった規格であるが外観の似ている容器間)を避けるための保管及び取り扱い手順。

返却可能な添加剤容器を再利用する場合は、以前のラベルを取り除くか読めなくすること。

その容器を繰り返し同じ添加剤にだけ使用する場合は、以前のバッチ番号を或いは全ラベルを取り除くか完全に見えなくすること。

7.5.5.3 配送及び流通

品質上重要な外観の確認とトレーサビリティは添加剤製造業者に要求される。添加剤出荷の配送記録を保存すること。これらの記録は必要に応じて検索を容易にするために、添加剤のバッチごとにその添加剤が出荷された場所と相手先、出荷量及び出荷日を特定すること。添加剤が一連の異なった販売業者によって取り扱われた場合は、単に前の供給業者だけではなく、製造元にまでさかのぼれるようにすること。

製造業者は最終検査と試験の後、製品の完全な状態と品質を維持すること。契約により指定されている場合、この保護は最終の送り先までの配送に適用されること。

添加剤はその使用期限或いはまた再試験期間内に供給されること。

7.6 測定及びモニタリング装置の管理

品質上重要であると確認されたコンピューターシステムを含む測定及び試験装置は校正と保守をすること。これには試験室で使用する装置と同様に工程機器も含む。管理プログラムは制定された文書化プログラムに従って適当な間隔で機器及び装置の標準化とキャリブレーションを含むこと。このプログラムには個別の指図、スケジュール、真度と精度の限度値及び真度或いはまた精度限界が適合しない場合の是正措置のための規定を含めること。キャリブレーションの標準は必要に応じて認定された国或いは公定書標準へトレースできるものであること。設定した規格に適合しない機器装置は使用しないこと、また前回適合したキャリブレーション以降の結果の有効性を決定する検討を実施すること。品質に重要な装置の最新のキャリブレーション状態は使用者に分かり、検証できるようにすること。

8 評価、分析及び改善

8.1 一般

組織はその添加剤が顧客要求に適合していることを実証するため及び本ガイドの品質マネジメントシステムに適合することを保証するために必要なモニタリング、評価及び改善の行動を計画し、実施すること。

組織は製品と工程トレンドの測定と分析を通して改善のための機会を評価すること。

8.2 モニタリングと評価

8.2.1 顧客満足度

添加剤製造業者は顧客満足度を評価する調査活動を規定すること。そのような調査には顧客の苦情、添加剤の返品及び顧客からのフィードバックを含めることが出来る。この情報は継続的な顧客満足度の改善を目指す活動を推進すること。

8.2.2 内部監査

添加剤製造業者は計画した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ること。これらにより品質活動が計画的な準備と品質マネジメントシステムの有効性に適合しているかどうかを決定すること。監査は活動の状況と重要性をベースに予定を決めること。監査とフォローアップアクションは文書化した手順に従って実行されること。

監査結果は文書化し、その監査領域に責任をもつ経営幹部と議論すること。監査領域に責任をもつ経営幹部は指摘された不適合について是正措置を講じること。

Appendix A、監査に関する考慮すべき事項 は内部監査プログラムを規定するための助けとなるであろう。

8.2.3 工程のモニタリングと測定

添加剤製造業者は製造と品質マネジメントプロセスを適切に管理するのに必要な試験と測定を特定すること。添加剤の品質にクリティカルな場合には、工程が制御されているということを検証するために用いられる技術を確立すること。

計画した結果からの逸脱が起こったとき、添加剤を要求事項に適合させるための是正措置が取られること。

工程の品質特性や工程不良のような重要な指標の定期的な点検は改善の必要性を評価するために実施されること。

8.2.4 製品のモニタリングと測定

添加剤製造業者は製品が常に規格に適合していることを保証するための試験方法と手順を定めること。

分析法は目的にかなっていること。その分析法は最新版の薬局方またはその他の認められた品質基準に含まれているものでもよい。しかしながら、その方法は非公定書のものでもよい。

添加剤製造業者は自社の製品が局方または公定書に適合することを主張するならば、その際は、：

- ・非公定書の分析試験が公定書の方法と同等であることを示すこと
- ・それは適用される通則や通知に適合すること

8.2.4.1 試験室の管理

試験室の管理は以下に含まれる規格及び基準との一致を保証するために必要な試験から得られる全データを含むこと：

- ・サンプル名、バッチ番号或いは独自のコード及びサンプル採取日と一緒に試験のための受け取ったサンプルの記述
- ・使用した各試験方法の参照記述
- ・試験機器からのグラフ、クロマトグラム、チャートに試験した物質及びバッチを特定することを含む各試験を担保する生データの記録
- ・試験に関連して実施した計算の記録
- ・試験結果とそれらをどのように確立した規格と比較するか
- ・各試験実施者および試験日の記録

試験室の試薬及び溶液の調製に関する文書化した手順があること。購入した試薬及び溶液は適切な名称、濃度及び使用期限を表示すること。溶液の調製はその溶液の名称、調製日及び使用した物質の量に関する記録を保存すること。滴定液は内部法或いは認められている基準にしたがって標定すること。その標定記録は保管すること。

使用する場合、一次参照試薬と標準品が適切に保管されていること、また供給業者からの分析証明書が有効であるならば、受け入れ試験をする必要は無い。二次参照標準品は適切に調製、確認、試験、承認及び保

管すること。一次参照標準品に対する二次参照標準品の適格性については文書化した手順があること。再評価期間は二次参照標準品に対して設定し、各バッチは文書化した計画書及び手順に従って定期的に再適格化すること。

8.2.4.2 添加剤最終製品の試験及び出荷

添加剤が製品規格書に適合していることを確認するために、添加剤最終製品の試験は、ロットごとに実施すること。試験結果に加えて、適切な製造文書は添加剤最終製品の出荷判定よりも前に評価される手順であること。品質部門は、添加剤最終製品の出荷に責任を負うこと。

連続工程によって製造される添加剤に関して、その添加剤が製品規格書に適合していることの保証は、工程内試験の結果又はその他の工程管理記録を通じて行われてもよい。

8.2.4.3 規格外試験結果

規格外(OOS)の試験結果は手順書に従って調査し、文書化すること。

オリジナル試験結果が調査書に基づいて誤りであることが証明された場合に限り、オリジナル結果から再試験試料の結果に置き換える事ができる。

統計分析を実施する際は、オリジナルと再試験の両方のデータを含めなければならない。OOSの手順は、どの統計的手法を用い、どのような状況下であったかを明確にすること。

これらの原則は、採取された試料が原材料を代表していないと疑われる場合に適用される。

8.2.4.4 保存試料

差し支えなければ、ロット毎に添加剤の代表試料を保存すること。その保存期間は使用期限又は再試験日に対して適切であること。保存試料は適切な環境を提供する施設で容易に回収可能な方法で維持保管すること。サンプルの大きさは、製品規格試験全てを少なくとも2回実施できる量とすること。

8.2.4.5 試験成績書

組織は、添加剤のロットに必要な製品規格に対する試験成績書を提供すること。試験成績書の適切な内容についての詳細は、*IPEC-Americas Certificate of Analysis Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients*と*the UK Guidance on Certificates of Analysis from The Rules and Guidance for Pharmaceutical Manufacturers and Distributors*に記載されている。

8.2. 不純物

可能であれば、添加剤製造業者は不純物を同定し、適切な限界を設定すること。その限界は、適切な安全データ、公定書又はその他の要求事項に記載された限界及び適切なGMP考慮事項に基づくこと。不純物が設定した限界を超えないように製造工程を適切に管理すること。

多くの添加剤は有機溶媒を用いて抽出や精製が行われている。これらの残留溶媒は、通常、乾燥によって除去される。添加剤の規格には、残留溶媒の試験と限界を含めることが重要である

8.2.4.7 安定性

多くの添加剤製品は安定しており、安定性を保証するための広範なテストを必要としない一方で、添加剤の安定性は製剤全体の品質に寄与する重要な要素である。長期間販売されている添加剤については、ヒストリカルデータを安定性に用いることができる。

ヒストリカルデータがない場合には、添加剤の安定性を判断するために設計された試験や評価プログラムを文書化されたもので実施すること。上記の安定性試験や評価の結果を適切な保管条件及び再試験日或使用期限の決定に用いること。試験プログラムには、以下を含めること。

- ロット数、サンプルの大きさ及び試験間隔
- 試験のための保存試料の保管条件、
- 安定性評価に適切な試験方法
- 可能であれば、市場の容器を再現した容器で添加剤を保管

添加剤の安定性は、原材料中の検出されない変化又は製造手順あるいは貯蔵条件のわずかな変化によって影響を受けることがある。添加剤は、その安定性に影響を与え得る様々なタイプの包装で出荷されることがある(例えば、プラスチック又はガラス製のボトル、金属又はプラスチック製のドラム、バッグ、タンク車、他のバルクコンテナ等)。一部の添加剤は、異なったグレード(例えば、様々な分子量の重合体又は異なる単量体比、異なる粒子径又はかさ密度等)が市販されており、他の添加剤との混合物もある。これらの添加剤は、製品グループ

内で他の添加剤と非常に似通っていることがある。一部の成分のわずかな量の違いが、ある製品では、他の製品との唯一の重要な差異になることがある。これらの種類の添加剤では、類似の添加剤の安定性を判断には、“モデル製品”アプローチが適切な場合がある。この種の安定性試験では、評価製品群における安定性の再現を期待されるいくつかの“モデル製品”を選択すること。この選択は、科学的に適切であり、文書化されていること。これらの“モデル製品”の安定性試験から得られたデータは類似製品における理論上の安定性の決定に使用できる。

8.2.4.8 使用期限／リテスト期間

使用期限又はリテスト期間は、それぞれの添加剤毎に設定し、顧客に通知すること。使用期限よりむしろ、リテスト期間を使用することが一般的である。

8.3 不適合品の管理

規格に適合しない原料、中間体又は最終製品は、明確に区別し、不注意な使用又は販売のための出荷を防ぐよう管理すること。不適合品の記録を保存すること。その原因を特定するために不適合の発生を調査すること。調査結果は文書化され、再発防止策を講ずること。

流通から添加剤の回収を実施し、記録する方法を定義した手順書があること。

不適合品の評価とその後の処理の手順があること。不適合品について、次の項目の可能性を判断するために手順書に従って再検討すること。

- 特定の要求項目に適合するための再加工/再処理
- 顧客の同意による受入れ
- 他用途へのグレード変更
- 破棄

8.3.1 再加工

製造工程の通常部分の作業を繰り返すこと(再加工)は、その方法で添加剤が製造されてもよい旨を既に文書化されている場合にのみ行うこと。それ以外の全てのケースでは、再処理に関する指針に従うこと。

8.3.2 再処理

製造工程の通常部分ではない作業(再処理)は、品質部門による添加剤の品質に対するリスクについて文書化されたレビューと承認を受けた後にのみ、実施すること。必要に応じてリスクアセスメントを行う際に、次のことを考慮すること。

- 再処理の結果として生じる新たな不純物
- 再処理を管理するための追加試験
- オリジナルロットへの記録とトレーサビリティ
- 再処理された添加剤の適切な許容基準値
- 安定性への影響又は再評価期間の妥当性
- 添加剤の適格性(性能)

添加剤を再処理する必要があると確認された場合、原因の調査と評価が要求される。

そのロットが設定された製品規格と特性に適合することを保証するために、オリジナルの物質と再処理した物質との品質の同等性についても評価し、文書化すること。

品質の悪い、又は基準に満たない物質を隠すために、個々に製品規格に適合しないロットの添加剤を他の適合したロットに混合してはならない。

8.3.3 返品添加剤

返品添加剤は、品質部門がそれらの品質評価を完了するまで特定して隔離すること。返品添加剤を保管、試験、再加工又は再処理するための手順があること。返品された製品の記録は保存し、記録に添加剤の名称とロット番号、返品理由、返品量並びに最終的な処理を含めること。

8.4 データの解析

添加剤製造業者は、その品質マネジメントシステムの有効性を評価するための手法を開発し、それらのデータについて改善する機会を特定するために使用すること。それらのデータは顧客からの苦情、製品レビュー、工程能力試験、内部及び顧客の監査から得られる。それらのデータの分析はマネジメントレビューの一部として使用できる(5.6も参照)。

製品の品質特性、顧客からの苦情及び製品の不適合のような重要な指標の定期的なレビューは、改善の必要性を判断するために行うことができる。

8.5 改善

8.5.1 継続的改善

添加剤製造業者は、製造及び品質マネジメントシステムのプロセスを継続的に改善するために積極的な処置を取ること。継続的な改善の機会を特定するために、次の稼働性能指標の分析を考慮するとよい。

- 不適合品の原因
- 内部及び外部監査の結果
- 顧客からの返品及び苦情
- 工程及び運転上の不具合

8.5.2 是正処置

添加剤製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して保存すること。

- 不適合の根本原因の究明
- 是正処置の実施及び効果の確認
- 是正処置に起因する手順変更の実施及び記録

8.5.3 予防処置

添加剤製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して保存すること。

- リスクに対応したレベルで問題に対処するための予防処置の開始
- 予防処置に起因する手順変更の実施及び記録

付属書 B 定義と用語

本ガイドを通して用いられているように、以下の用語は次の意味をもつ。可能な限りICHで用いられている定義をこの用語集の基本としている。

判定基準

試験結果を許容するための数的な限界値、範囲又はその他適切な措置

医薬品有効成分(原薬)(API)

医薬品の生産に使用することを目的とする物質又は物質の混合物で、医薬品の製造に使用された時に医薬品の有効成分となるもの。そのような物質は、疾患の診断、治療、緩和、手当又は予防において直接の効果又は薬理活性を示すこと、又は身体の構造及び機能に影響を与えることを目的としている

不良原材料 (後で見直す)

異物あるいはGMPで製造されていない原材料に汚染されている原材料。単に、物理的又は化学的規格に適合していない原材料に関連するものではない。

参考

原材料等(原材料、中間体、原薬等)

原料(出発物質、試薬、溶媒)、助剤、中間体、原薬及び包装材料・表示材料を示すのに使用する一般的な用語。

(参考)原材料等:原材料、中間体、原薬、助剤、ガasket等。

原材料:原料、資材。

原料:原薬出発物質、試薬、溶媒。

資材:表示材料、包装材料。

バッチ(ロット):日本版はバッチで統一する

規定された限度内で均質と予想できる、一つの工程又は一連の工程で製造された原材料等の特定の量。連続製造の場合には、バッチは製造の規定された画分に相当する。バッチサイズは、特定の量又は特定の時間内に製造された量と定義される。

バッチ番号(ロット番号):日本版はバッチ番号で統一する

バッチを識別する数字、文字又は記号の固有の組合せで、これにより製造及び流通の履歴が判定できるもの。

バッチ工程

反応完了前に、原料を個々に供給することにより添加剤を製造する工程。

バッチレコード

添加剤のバッチの生産履歴を提供する文書。

校正

特定の計器又は装置が、適切な測定範囲において、ある対照品又は追跡可能な標準品との比較によって、規定した限界値内の結果を示すことを実証すること。

CEP(欧州薬局方への適合証明書)

特定の添加剤あるいは有効成分が欧州薬局方各条に適合していると判断される場合に、欧州医薬品品質部門(EDQM)から個々の製造者に与えられる証明書。