

111 **Ⅱ．資料**

112 別紙 1 バリデーション実績

113 【解説：プロセスバリデーション、洗浄バリデーション、再バリデーション、変更時のバ
114 リデーション及び関連する適格性評価等の実績に関する一覧表を記載する。】

115

別紙2 重要工程管理及び最終製品の品質管理の結果の詳細【1. 関係】

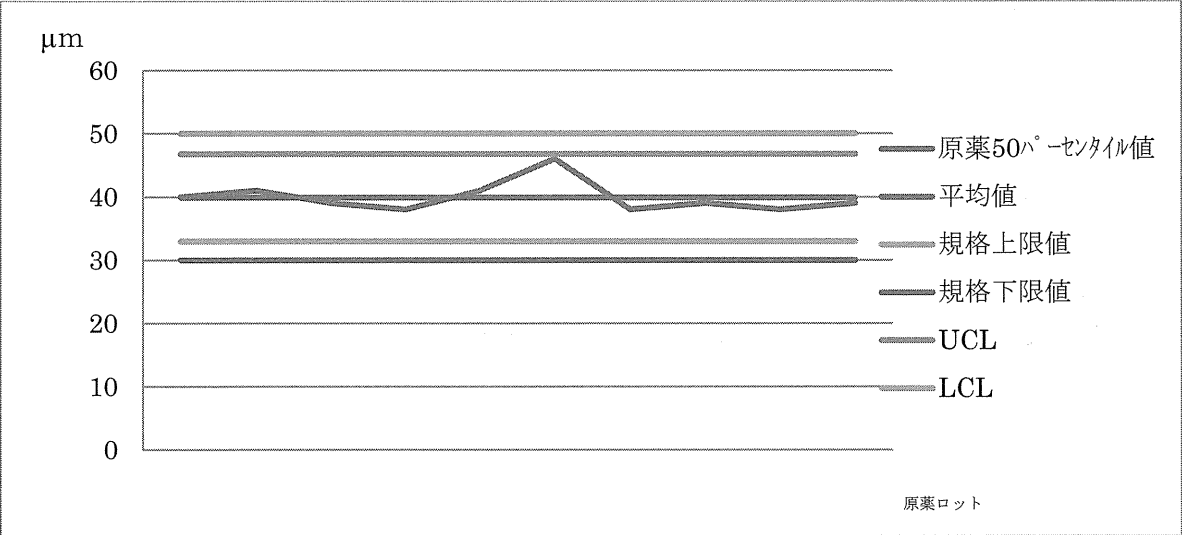


図1 重要工程管理・原薬粒径 50 パーセンタイル値に関する記載例

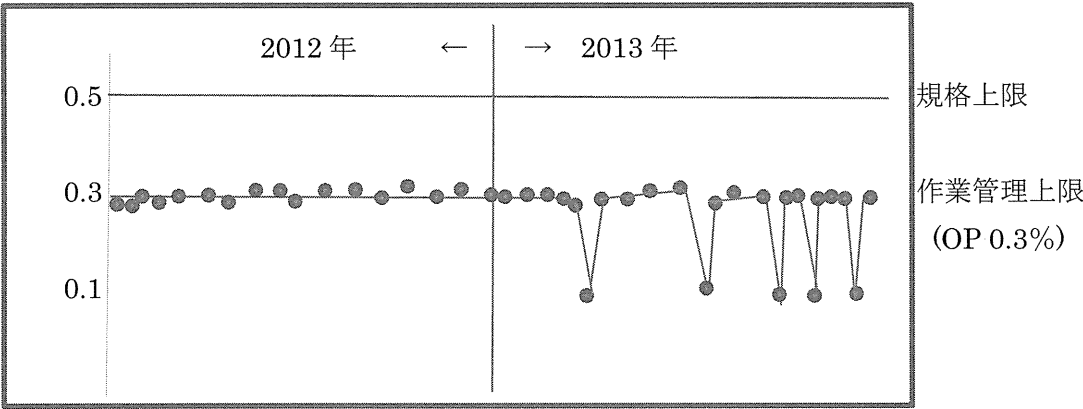


図2 重要工程管理・造粒工程：乾燥減量（％）に関する記載例

表18 最終製品品質管理結果の内容

項目	実測範囲	社内規格	申請規格	Cpk
含量規格	97.5～101.5%	97.0～103.0%	95.0～105.0%	1.8
性状	適合	白色のコーティング錠	白色のコーティング錠	N/A
確認試験	適合	UV	UV	N/A
硬度	60～80 N	> 40 N	N/A	8.0
崩壊試験	12～14 分	NMT15 分	N/A	0.8
純度試験・類縁物質 (不純物 A)	0.02～0.1%	< 0.2%	NMT0.3%	5.0
製剤均一性	5.0～7.0%	10.0%以下	15.0%以下	4.0
溶出性 (Q 値)	90～100%	85%以上	30 分、80%以上	3.0
水分	0.1～0.3%	NMT 0.4%	NMT 0.5%	2.0
微生物限度試験	< 100 cfu/g	< 1,000 cfu/g	N/A	N/A

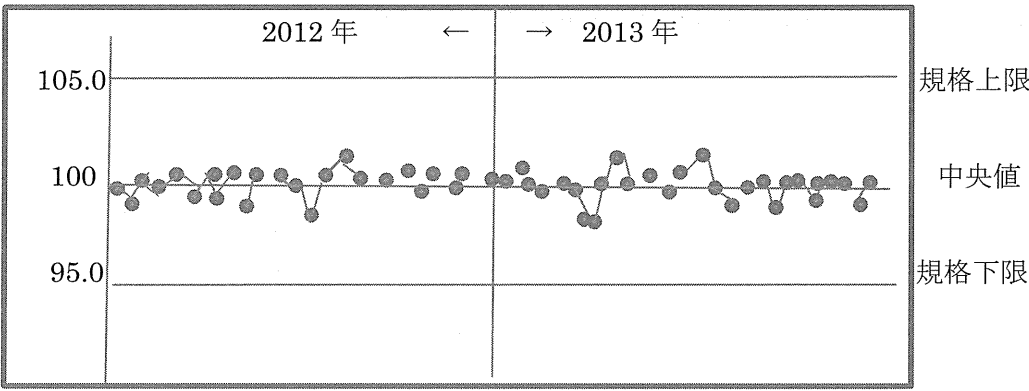


図3 最終製品品質管理：含量規格（％）に関する記載例

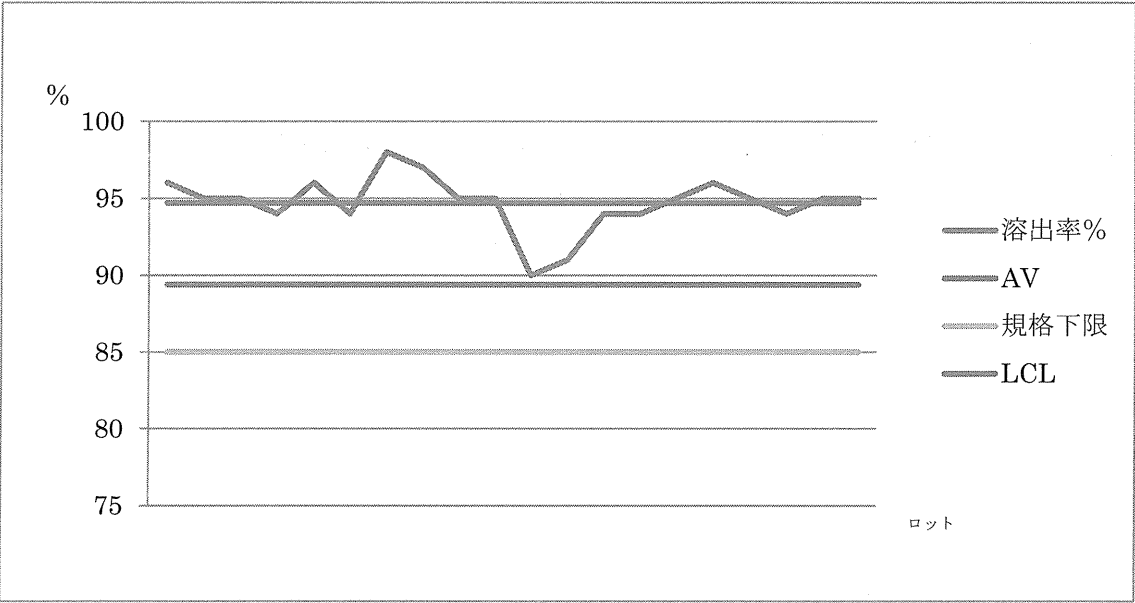


図4 最終製品品質管理：溶出性（％）に関する記載例

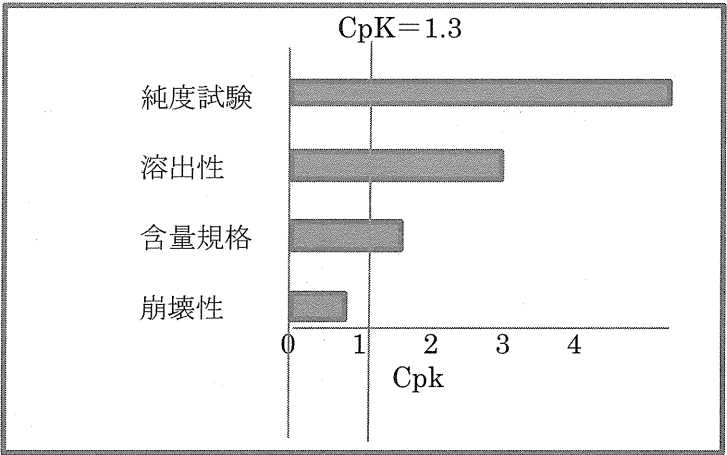


図5 工程性能指数（Cpk）に関する記載例

別紙3 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の詳細【11. 関係】

【解説：主な項目ごとに、Shewhart 管理図（X バー管理図、R 管理図、移動範囲管理図等）を示し、傾向分析結果を記載。】

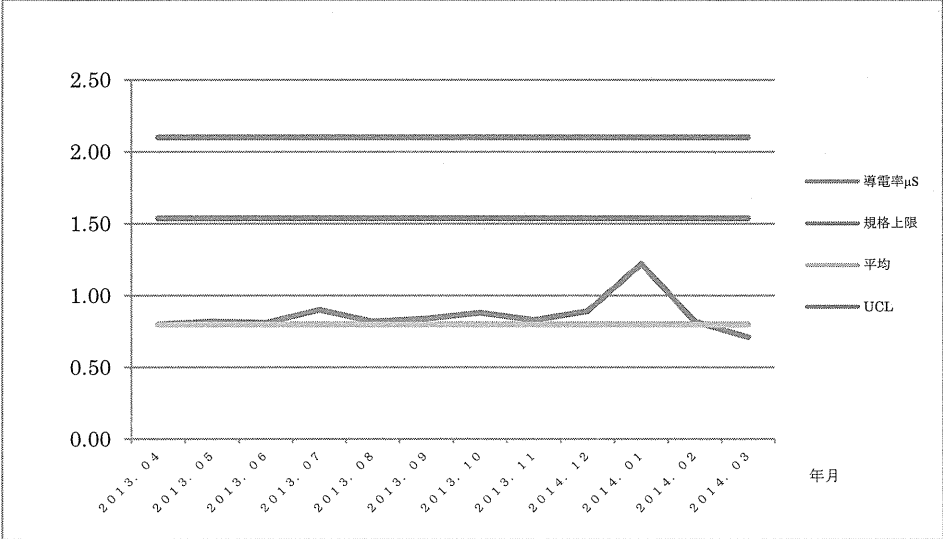


図6 製造用水供給システム：精製水導電率に関する記載例

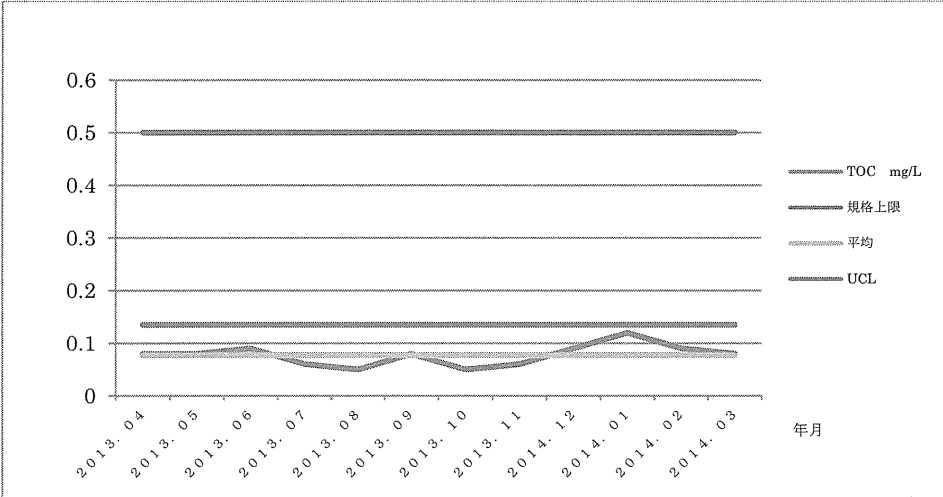


図7 製造用水供給システム：精製水 TOC に関する記載例

日常のモニタリングにおいて、精製水の導電率及び TOC は、おおむね管理状態にあったが、2014 年 1 月に通常より高値であった。これは、年末年始における休止期間明けの点検結果であることによるものと推察される。

181
182 (参考) Shewhart 管理図に基づく傾向分析の判定ルール例
183 【解説：判定ルールの決定及び適用については、自らの工程等固有の変動等を十分に勘案
184 して行うことが望まれる。】
185

分類	判定基準
1	1 点が 3σ を超えている。
2	9 点が中心線から見て同じ側にある。
3	6 点が増加、または減少している。
4	14 点が交互に増減している。
5	連続する 3 点中、2 点が 2σ を超えた領域にある。
6	連続する 5 点中、4 点が 1σ を超えた領域にある。
7	連続する 15 点が 1σ 以下の領域にある。
8	連続する 8 点が 1σ を超えた領域にある。

186 【参照】 JIS Z9021:1998 「シェーハート管理図」
187
188

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保険課題推進研究事業

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 25 年度
分担研究報告書

分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

医薬品添加剤は医薬品専用の添加剤から他の産業で使用する添加剤まで幅広い成分がある。他の産業で使用する添加剤は、薬添規など医薬品に使用できる規格に合致する添加剤が配合される。医薬品原薬の場合は薬事法における GMP としての品質管理が義務づけられている。しかし、添加剤においてはその大部分が他の産業との製造の共通成分であることなどから、それぞれのメーカー独自の品質管理として実施されている場合が多い。医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。整備するにあたり、昨年度実施した医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べてこれからの GMP 自主基準の提言整備を行った。

また、日本における品質管理の状況は ISO-9001 による企業が多い。基準書の基本は ISO によるところが主である。国際的な品質管理の基準を整備するにあたり、GMP 省令を基に構成されている医薬品添加剤 GMP 自主基準に不足している品質マネジメントの考えを導入する事とした。さらに、国際的な医薬品添加剤の GMP の認定機関である、Excipact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

A. 研究目的

医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。整備するにあたり、昨年度実施した医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べてこれからの GMP 自主基準の提言整備を行った。

品質管理の状況は ISO-9001 による企業が多い。基準書の基本はこれによるところが主である。国際的な品質管理の基準を整備するにあたり、GMP 省令を基に構成されている医薬品添加剤 GMP 自主基準に不足している品質マネジメントの考えを導入する事とした。さらに、国際的な医薬品添加剤の GMP の認定機関である、Excipact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

B. 研究方法

医薬品添加剤 GMP 自主基準の制定の根拠である、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号)」の内容の確認を行う。さらに、「The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS」の内容と構成を調べて医薬品添加剤 GMP 自主基準に含まれていない品質マネジメントシステム等を精査した。これにより両基準の補完すべき項目を明らかにする。さらに新たな基準書の例を作成する(添付資料 1)。

国際的な品質管理の認証を知るために Excipact のガイドラインの翻訳を行う。

C. 研究結果

1. 医薬品添加剤 GMP 自主基準について

医薬品添加剤 GMP 自主基準は「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号)」

を基に作成されている。この自主基準には「医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ・・・」と記載され医薬品の製造のために必要な要件を満たすことが大きな目的となっている。

「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(平成十六年十二月二十四日厚生労働省令第百七十九号)」においては、

第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理の「第一節 通則」

には、以下のように規定されている。

(1) 製造部門及び品質部門において、製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。と規定されている

(2) 製造管理者の役割。

(3) それぞれの職員の役割。

(4) 製品標準書について、当該製品の製造に係る製造所ごとに作成、保管し、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

(5) 手順書として

①衛生管理基準書 ②製造管理基準書
③品質管理基準書 ④製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するための手順書を作成、保管する。

(6) 製造所の構造設備に関する決まり。
(7) 適切な製造管理に係る業務を行わせる。

(8) 品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせる。

(9) 製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせる。

(10) 製造の開始、変更がある場合には適切なバリデーション行う。

(11) 変更する場合の適切な管理

(12) 製造手順等からの逸脱した場合の適切な業務の管理

(13) 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する決まり。

(14) 回収処理に対する適切な業務処理の仕方。

(15) 定期的な自己点検

(16) 必要な教育訓練の実施。

(17) 文書及び記録の管理を適切に行う。

又医薬品添加剤 GMP 自主基準は以下のような構成となっている。

この構成は前述の省令内容を満たしているものであり、医薬品の製造にあたり医薬品添加剤の品質を担保していくことにおいては適切な基準であると考え、提言する基準書にとり入れられるべきである。

(構成)

第4条 製造部門及び品質部門

製造業者は、製造所ごとに、医薬品添加剤製造管理者（以下「製造管理者」という。）を置くとともに、この者の管理監督の下に、製造管理に係る部門（以下「製造部門」という。）及び品質管理に係る部門（以下「品質部門」という。）

を置かなければならない。

第5条 製造管理者

製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

第6条 職員

製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者（以下単に「責任者」という）を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。

第7条 製品標準書

製造業者は、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書¹⁾を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

第8条 手順書等

製造業者は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書¹⁾を作成し、これを保管しなければならない。

第9条 製造管理

製造業者は、製造部門に手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

第10条 品質管理

製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる医薬品添加剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

第11条 製造所からの出荷管理

製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）の製造所からの

出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

第 12 条 バリデーション

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 13 条 変更の管理

製造業者は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 14 条 逸脱の管理

製造業者は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 15 条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

製造業者は、製品（中間品を除く。以下のこの条において同じ）に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 16 条 回収処理

製造業者は、製品（中間体を除く。以下のこの条において同じ）の品質等に関する理由により回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 17 条 自己点検

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 18 条 教育訓練

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

また構造設備に関しては

第 2 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準（GMP ハード）として規定されている。

バリデーションに関しても、第 3 部バリデーション基準として規定されている。

2. ISO との関連

昨年度の医薬品添加剤企業がどのような基準で品質管理を実施しているかの実態調査においては

① ISO 9001 を基準にしている会社が 30 社。また基準にしていなが ISO9001 を取得している会社数は 56 社あり今回回答された会社の半数を超える。

② 次いで GMP 省令を基準にしている会社が 24 社である。これには単に GMP と記載した会社も含めた。（7 社；どの基準を指しているかは不明）

③ 医薬品添加剤 GMP 自主基準は 8 社（7 社 2 事業所）。

④ 食品添加物 GMP を基準にしている会社は 6 社。

⑤ ICHQ7a を基準にしている会社は 6 社。

⑥ The Joint IPEC-PQG Manufacturing Practices Guide 2006 を基準にしている会社は 3 社。

医薬品添加剤 GMP 自主基準を制定して

いるが実施している会社は7社と少なく、ISOによる管理が主流である。

ISO9001においては、品質マネジメントシステムの構築、実施及び改善が規定されている。医薬品添加剤 GMP 自主基準においてはこの概念がなく、海外の基準との考え方との整合性を図る上では必要な概念である。

一方、ヨーロッパ、アメリカのジョイントで制定された、「医薬品添加剤における IPEC-PQG 合同 GMP ガイド 2006」

(IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006) は、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 原則の概念をまとめたものであり、この基準における品質マネジメントシステムの部分を取り込むことが医薬品添加剤の GMP 基準として現実的であり、海外の基準との整合性が取れるものとする。

3. 各国の医薬品添加剤の品質管理の状況

(1) アメリカの状況

① アメリカは 2013 年 4 月 29 日、EXCiPACT 取り入れた。これは、新しい国際的な c GMP, c GDP による医薬品添加剤の認証制度である。

これに伴い IPEC Americas は全額出資の第三者機関 IPEA (International Pharmaceutical Excipients Auditing) と査察に関する基本合意書の締結を結んだ。
② アメリカにおいては c GMP を実施することで EXCiPACT の取り入れが行わ

れ、この基準により実施されている企業への査察も行われている。(7th May 2013)

全額出資の第三者機関 IPEA (International Pharmaceutical Excipients Auditing) と査察に関する基本合意書を締結するとともに、EXCiPACT についての講習会も開催している。

(2) ヨーロッパの状況

ヨーロッパのガイドライン医薬品添加剤に関連するガイドラインは以下のものがある。

○ 2006 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline

○ 2008 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline

○ 2011 The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline

○ 2006 The IPEC Good Distribution Practices Guideline

又、2006 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline については 2013 年に改定作業が始まった。

(3) 日本の状況

日本における医薬品添加物の品質管理としては、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会が 2005 年に設置され、医薬品添加剤を製造する企業についてその GMP 実施状況を評価し、評価結果に基づき「認定」を行ってきた。審査の基準として「医薬品添加剤 GMP 自主基準」を定めこれによる審査を行っている。

昨年度の医薬品添加剤企業がどのような基準で品質管理を実施しているかの実態調査においては ISO による管理が主流であることがわかった。

- (4) Excipact について
- 1) EXCiPACT はブリュッセルに登録され独立している非営利法人である。2008 年以来、ヨーロッパのファインケミカルグループ (EFCG)、化学代理店の欧州連合 (FECC)、国際医薬品添加剤協会 (IPEC-ヨーロッパ、IPEC-アメリカ、英国医薬品質グループ (PQG) から派遣された専門家の協力のもとで立案されて設立された。
- Excipact は ISO 9001 によってカバーされていない GMP と GDP 部分を補足するものとして考えられている。
- Excipact の各章のタイトルは：
- Contents
 - Dedication
 - Foreword
 - Acknowledgements
 - Individual Acknowledgements
 - General Introduction
 - Requirements for GMP for Pharmaceutical Excipients: Foreword
 - Requirements for GDP for Pharmaceutical Excipients: Foreword
 - Requirements for Auditor Qualification and Auditing Excipient Suppliers: Introduction
 - Requirements for Auditor Qualification and Auditing Excipient Suppliers: Appendix
 - Conformity Assessment

Requirements for Certification Bodies:

- Foreword
- Definitions
- References

からなっている。

2) ExciPact の現状

ExciPact は IPEC Americas 及び IPEC Europe その他の団体が共同で設立準備中の、IPEC/PQG GMP ガイドラインの認証団体。一方で ExciPact はベルギー法に基き非営利団体としての設立準備を行っているが、法的に認定されるのは 2013 年末頃になる予定。法的に独立した団体になるまでの間は、IPEC Federation が便宜的に支援し、銀行口座（別口座で管理）及び法的に必要な書類整備を援助している。

また、国際的な認証団体による査察がなされ、広く展開が考えられる。

4. 管理基準の提言

4. 1 提案する管理基準

基本の骨格は現在制定されている「医薬品添加剤 GMP 自主基準」とする。これに、付属する形で ISO を基準に制定された The Joint IPEC-PQG Manufacturing Practices Guide 2006 より品質マネジメントシステム等の部分を追加した管理基準とする。

4. 2 今後の課題

日本の添加剤メーカーの企業活動もグローバルな観点から世界をみて活動している。

この結果、海外の製薬メーカーがユーザーとなるケースも考えられる。

一方で ExciPact の認証についてはヨーロッパ及びアメリカでは準備が進んでおり、また第三者認証機関は日本での認証に向けての準備をしている。

これからの品質管理の認証システムについて選択の参考とすることで ExciPact の基準を翻訳する事として、翻訳を添付した。

D. 考察

医薬品添加剤が国内にとどまらず、海外にも販路を伸ばしている実情から品質管理の基準も国際的に通用する基準が望まれる。特に品質マネジメントシステムは海外においては重要視されており、これを取り入れることで基準書の整備がなされることとなる。

国際的な認証システムを知ることで将来的な国際認証システムの基準による査察も考慮する必要がある。

E. 結論

医薬品企業は GMP 省令を根拠に品質管理を行っている。それに使用する医薬品添加剤もこの基準での管理を望んでいる。

一方国際的な観点から海外に通じる基準での管理も必要な状況下であり、品質マネジメントシステムを取り入れることでこの目的を持つ基準を整備する事が出来る。

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。

添付資料

1. 提言する管理基準
2. 医薬品添加剤 GMP に関する要求事項
(EXCiPACT Certification Standards for Pharmaceutical Suppliers : Good Manufacturing Practices 仮訳)
3. 医薬品添加剤の GDP に関する要求事項
(EXCiPACT Certification Standards for Pharmaceutical Excipient Suppliers: Good Distribution Practices 仮訳)

提言する管理基準

目 次

第 1 部 医薬品添加剤GMP自主基準（GMPソフト）

第 1 条 目的

GMP 自主基準条文 4

第 2 条 定義

GMP 自主基準条文 4

第 3 条 適用の範囲

GMP 自主基準条文 5

第 4 条 製造部門及び品質部門

GMP 自主基準条文 5

第 5 条 製造管理者

GMP 自主基準条文 5

第 6 条 職員

GMP 自主基準条文 5

第 7 条 製品標準書

GMP 自主基準条文 6

第 8 条 手順書等

GMP 自主基準条文 6

第 9 条 製造管理

GMP 自主基準条文 6

第 10 条 品質管理

GMP 自主基準条文 7

第 11 条 製造所からの出荷の管理

GMP 自主基準条文 8

第 12 条 バリデーション

GMP 自主基準条文 8

第 13 条 変更の管理

GMP 自主基準条文 8

第 14 条 逸脱の管理

GMP 自主基準条文 9

第 15 条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

GMP 自主基準条文 9

第 16 条 回収処理

GMP 自主基準条文 9

第 17 条 自己点検	
GMP 自主基準条文	1 0
第 18 条 教育訓練	
GMP 自主基準条文	1 0
第 2 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準 (GMP ハード)	
第 1 条 目的	
GMP 自主基準条文	1 0
第 2 条 医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備	
GMP 自主基準条文	1 0
第 3 条 包装等区分製造所の構造設備	
GMP 自主基準条文	1 2
第 3 部 バリデーション基準	
バリデーション基準	1 2
補足 1	
品質マネジメントシステムー添加剤品質システム	1 7
1. 一般的要求事項	
2. 文書化要求事項	
2.1 一般	
2.2 品質マニュアル	
2.3 文書の管理	
2.4 記録の管理	
3 変更の管理	
補足 2	
マネジメントの責任	1 9
1 マネジメントコミットメント	
2 顧客重視	
3 品質方針	
4 計画	
4.1 品質目標	
4.2 品質マネジメントシステムの計画	
5 責任、権限及びコミュニケーション	
5.1 責任及び権限	
5.2 管理責任者	
5.3 内部コミュニケーション	
6 マネジメントレビュー	

6.1 一般	
6.2 レビューへのインプット	
6.3 レビューからのアウトプット	
補足3	21
製品実現	
1 製品実現の計画	
2 顧客関連のプロセス	
2.1 製品に関する要求の決定	
2.2 製品に関する要求のレビュー	
2.3 顧客とのコミュニケーション	
3 デザイン及び開発	
4 購買	
4.1 購買のプロセス	
4.2 購買情報	
4.3 購買製品の検証	

第1部

医薬品添加剤GMP自主基準（GMPソフト）

第1条 目的

第1条 この基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、必要な自主規制を行うと共に、医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。

第2条 定義

第2条 この基準で「医薬品添加剤」とは、医薬品を製剤化するに際して、安定性、安全性又は均質性を保持し、また、その製剤の特徴に応じて、溶解促進、徐放化等の目的で添加される物質をいう。

2 この基準で「製造業者」とは、医薬品添加剤の製造工程（保管業務を含む。）の全部又は一部の業を行うものをいう。

3 この基準で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間体¹⁾」という。）を含む。以下同じ。）をいう。

4 この基準で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物をいう。

5 この基準で「ロット²⁾」とは、一定の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。

6 この基準で「管理単位³⁾」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。

7 この基準で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果⁴⁾を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。

8 この基準で「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準試料等を用いて計器の表示値と真の値との関係を求めることをいう。

9 この基準で「製造所」とは、当該医薬品添加剤を製造する事業所又は工場であって、いわゆる工場機能の全体（事務、倉庫、厚生施設等を含む）をいう。

10 この基準で「作業所」とは、当該医薬品添加剤の製造作業を行う場所であって、事務所、休憩所、更衣室、便所、試験検査室、動力機械室、配電室、備品倉庫等の付帯施設が作業所と隔てられている場合にはそれらを除くものをいう。

11 この基準で「作業室」とは、原料の秤量及び仕込み作業、製品（最終の精製工程を経た中間体を含む。）の調製、小分け、充てん又は閉そく作業等を行うための作業所内において仕切られた場所であって、作業室に付属する更衣室、エアージャワー室、前室、原材料搬入室、器具洗浄室、手洗い所等がある場合にはそれらを含むものをいう。

12 この基準で「包装等区分製造所」とは、直接の容器又は内袋中への充てんが終了し、外部の容器又は被包に入れる以後の製造行為を行う製造所をいう。

第3条 適用の範囲

第3条 製造業者は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。

- 2 製造業者は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行い得る構造設備を備えなければならない。

第4条 製造部門及び品質部門

第4条 製造業者は、製造所ごとに、医薬品添加剤製造管理者（以下「製造管理者」という。）を置くとともに、この者の管理監督の下に、製造管理に係る部門（以下「製造部門」という。）及び品質管理に係る部門（以下「品質部門」という。）を置かなければならない。

- 一 品質部門は、製造部門から独立していること。
- 二 製造部門の責任者は、品質部門の責任者を兼ねてはならないこと。

第5条 製造管理者

第5条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

- 一 製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。
 - 二 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。
- 2 製造業者は、製造管理者が業務を遂行するに当たって支障を生じることがないようにしなければならない。
 - 3 製造業者は、次の各号のいずれかに該当するものを製造管理者としなければならない。
 - 一 薬剤師
 - 二 大学で薬学又は化学に関する専門の課程を修了し、医薬品添加剤の製造又は品質管理の業務に2年以上従事した者
 - 三 高校又はこれと同等以上の学校で、薬学又は化学に関する科目を習得した後、医薬品添加剤の製造又は品質管理の業務に5年以上従事した者
 - 四 製造業者が、前三号に掲げる者と同等以上の知識経験を有すると認めた者

第6条 職員

第6条 製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者（以下単に「責任者」という）を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。

- 2 製造業者は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置しなければならない。
- 3 製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を、十分に確保⁴⁾しなければならない。⁵⁾

- 4 製造業者は、製造管理及び品質管理業務に従事する職員（製造管理者及び責任者を
含む。）の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。⁶⁾

第7条 製品標準書

第7条 製造業者は、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）ごとに、次に掲
げる事項について記載した製品標準書¹⁾を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成
し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

- 一 製造手順
- 二 その他所要の事項

第8条 手順書等

第8条 製造業者は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な
事項について記載した衛生管理基準書¹⁾を作成し、これを保管しなければならない。

- 2 製造業者は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項につ
いて記載した製造管理基準書³⁾を作成し、これを保管しなければならない。
- 3 製造業者は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法⁶⁾その他必
要な事項を記載した品質管理基準書⁷⁾を作成し、これを保管しなければならない。
- 4 製造業者は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に
実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」⁹⁾という。）を製造所ご
とに作成し、これを保管しなければならない。
 - 一 製造所からの出荷の管理に関する手順
 - 二 バリデーションに関する手順
 - 三 変更の管理に関する手順
 - 四 逸脱の管理に関する手順
 - 五 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
 - 六 回収に関する手順
 - 七 自己点検に関する手順
 - 八 教育訓練に関する手順
 - 九 文書及び記録の管理に関する手順
 - 十 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順
- 5 製造業者は、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び
手順書（以下「手順書等」と総称する。）を製造所に備え付けなければならない。

第9条 製造管理

第9条 製造業者は、製造部門に手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適
切に行わせなければならない。

- 一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を
作成し、これを保管すること。
- 二 製造指図書に基づき製品を製造すること。

- 三 製品の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。
- 四 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
- 五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 六 構造設備の清浄を確認⁴⁾し、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
- 七 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行う⁶⁾とともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。
- 十 その他製造管理のために必要な業務

第10条 品質管理

第10条 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる医薬品添加剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

- 一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取¹⁾するとともに、その記録を作成²⁾し、これを保管すること。
- 二 製造工程で水を使用する場合には、試験検査を行うのに必要な検体の水を定期的に採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 三 製造工程で有機溶媒を使用する場合には、製品中の残留溶媒の試験検査を行うのに必要な検体を定期的に採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 四 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査（当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関⁴⁾を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。）を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 五 製品（中間体を除く。）について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品⁷⁾として、製造された日から当該製品の品質保証期間に1年を加算した期間適切な保管条件⁸⁾のもとで保管すること。ここでいう品質保証期間とは、品質を保証する期間をいうものであること。
- 六 品質保証期間に代えてリテスト日（製造された日から一定の期間を経過した製品（中間体を除く。）が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。）が設定されている製品にあつては、当該ロットの当該

製造所からの出荷が完了した日から3年間適切な保管条件の下で保管すること。

七 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正⁹⁾を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

八 第四号の試験検査結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。

九 その他品質管理のために必要な業務

2 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第九号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。

第11条 製造所からの出荷管理

第11条 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。

3 製造業者は、第1項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。

4 製造業者は、第1項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。

第12条 バリデーション

第12条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。

ア 当該製造所において新たに医薬品添加剤の製造を開始する場合¹⁾

イ 製造手順等に医薬品添加剤の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合²⁾

ウ その他医薬品添加剤の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合

エ バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。

2 製造業者は、前項第一号のバリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

第13条 変更の管理

第13条 製造業者は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。