

注 1：ガイダンスとして IPEC-Americas のバルク医薬品添加剤のための変更管理ガイド (Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 2009) を参照すること。

注 2：品質リスクマネジメントは、計画する変更を評価するために利用することができる。その際、評価の努力と手続のレベルは、リスクのレベルに応じていること。

5 マネージメントの責任

5.1 マネージメントコミットメント

トップマネジメントは、品質マネジメントシステムの構築と実施、並びにその有効性を継続的に改善することに対するコミットメントの証拠を次の事項によって示さなければならない：

- f) GMP の目標が確立されることを確実にする。
- g) 組織内に本附属書の要件に適合していることの重要性を徹底させる。

5.2 顧客重視

トップマネジメントは、医薬品添加剤の GMP に関する顧客との要求事項を取決め、顧客の同意を取付け、更にこれに適合していることを確実にしなければならない。

5.3 品質方針

トップマネジメントは、品質方針について、次のような事項を確実にしなければならない。

- f) GMP の要件に準拠するようにコミットを含むこと。

5.4 計画

5.4.1 品質目標

トップマネジメントは、本附属書の要件を遵守するために目標を設定すること。

5.4.2 品質マネジメントシステムの計画

ISO 9001 への追加要件はない。

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

生産から独立した品質部門は、少なくとも次の責任を負わなければならない。

- 品質に重要な活動を識別し、規定通りに確実に行うこと、
- 品質上重要な原材料及びサービスの供給者を認定すること、
- 原料、包装材料、中間体及び添加剤最終責任を承認又は否認を行うこと
- 重大な逸脱が十分に調査され文書化されていることを確実に行うためバッチ記録を精査すること、

- 是正及び予防処置が実施されていることを確認すること、
- 品質に影響を与える装置、工程、規格、手順及び試験方法における重大な変更を承認すること（4.3 参照）、
- 工程指図書からの逸脱、試験や計測の不具合、及び苦情についての調査結果を承認すること、
- 添加剤が、契約の下で他社により製造、加工、包装或は保管される場合の承認又は否認承認を行うこと、
- 内部監査プログラムを開発し実施すること、
- 外部委託サービスの提供者が、本附属書の関連事項の遵守に合意したことを確認すること。

適切な管理がなされ文書化されている場合、品質部門はこれらの活動の一部を委任してもよい。

品質部門の独立性は、部門間の関係だけでなくトップマネジメントとの関係も示すことにより文書化して明示されなければならない。

5.5.2 管理責任者

トップマネジメントは、組織の管理層の中から管理責任者を任命しなければならない。管理責任者は、与えられている他の責任とかかわりなく、次に示す責任及び権限を持たなければならない。

d) 組織全体にわたって法規制要求事項に対する認識を高めることを確実にする。

5.5.3 内部コミュニケーション

GMP 及び法規制要求が可能な限り組織全体に周知されるようにする。

品質に重要な事柄は、文書化された手順に従って直ちにトップマネジメントに報告されなければならない(例えば、市場からの製品リコールにつながるような事)。

5.6 マネジメントレビュー

5.6.1 一般

注釈：マネジメントレビューで特定されたやむを得ない変更は、変更管理手順（4.3）により評価してから実施すること。

5.6.2 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次の情報を含めなければならない：

h) 新規、改訂又は提案の法規制要求

5.6.3 レビューからのアウトプット

マネジメントレビューからのアウトプットには、次の事項に関する決定及び処置すべてを含めなければならない。

- d) 法規制要求の見直しの結果により必要となった改善事項

6 資源の運用管理

6.1 資源の提供

組織は次の事項に必要な資源を明確にし、提供しなければならない：

- c) 適用可能であると判断された本附属書に記載された GMP 要件に適合すること。

6.2 人的資源

6.2.1 一般

組織は、添加剤の品質に大きく関わる要員の職務内容記述書を整備しなければならない。添加剤の設計、製造、包装、試験又は保管について指導を行うコンサルタントは雇われた目的について指導するための十分な教育、訓練、経験、またはそのいずれかを持たなければならない。記録には、品質マネジメントシステムのあらゆる観点からアドバイスするコンサルタントの名前、住所及び資格、及び提供できるサービスの種類をリスト化して維持管理しなければならない。

6.2.2 力量、教育・訓練及び認識

組織は次の事項を実施しなければならない：

- f) 従業員の役割に関係する本附属書の要件を含む訓練を適格者によって確実に行うこと、
- g) 割り当てられた職務を遂行する前に、訓練が確実に行われること、
- h) 更に訓練は次の内容が含まれていることを確実にする事、
 - i. GMP の原則と本附属書の内容、
 - ii. 添加剤の品質に対する汚染のリスク、
 - iii. 添加剤が汚染されている場合のエンドユーザー/患者への潜在的危険性、
 - iv. 指定された手順からの逸脱により製品品質と使用に与える潜在的影響、
 - v. 個人の衛生状態の不備から添加剤を汚染させる危険性、
 - vi. 手順における重大な失敗や逸脱についての報告、
- i) 従業員に本附属書の適用可能な要素を周知徹底させるために、十分な頻度で GMP の再教育訓練が確実に行われること。

6.2.3 従業員の衛生

添加剤を汚染から守るため、組織は、従業員自身やその活動により添加剤を汚染するリスクのある区域を特定するためのリスクアセスメントを行わねばならない。以下の事項については、添加剤の汚染を防止するために最低限考慮しなければならない：

- a) 従業員自身と個人防護器具を含む従業員の服装
- b) ポケットの中にある物を含む離れやすい物
- c) 指定された区域への不正立ち入り（6.3 参照）
- d) 明らかな疾患や外傷を有する人からの潜在的な影響、
- e) 食品、飲み物、個人用の薬、たばこ製品又はその類似品の貯蔵並びに使用。

現行の添加剤の汚染リスクを最小限に抑える管理が効果的であると見なされない場合には、更に追加の方策を文書化して実行しなければならない。

6.3 インフラストラクチャー

原料、中間体及び添加剤の汚染や取り違えを防ぐために、インフラストラクチャーを設計し、操作し、洗浄し並びに維持しなければならない。

建物、及び（又は）設備の欠陥により添加剤が汚染の危険の恐れのある区域を識別するために、組織はインフラストラクチャーの使用目的に基づいてリスクアセスメントを実施しなければならない。添加剤が汚染の危険にさらされている場所を特定するために、リスクアセスメントは少なくとも次のことを考慮しなければならない：

- a) 操作する場所（例えば、内部、外部）、
- b) 建物や設備の修理状況
- c) 適した大きさ、構造、及び場所、
- d) 適切に建物や設備の環境を清潔に維持する能力、
- e) 添加剤の品質に影響を与えうる操作、
- f) 空気汚染物質（特に感作性又は毒性の高い物質）の存在。

添加剤の汚染リスクを最小限に抑える管理が効果的であると見なされない場合には、更に追加の方策を文書化して実行しなければならない。

欠陥のある機器は、使用されないように確実に管理しなければならない。

添加剤の品質に影響を与える可能性がある機器は、意図したとおり、それが機能していることを確認するために最初に使用する前に点検しなければならない。

機器は、洗浄と保守が容易になるように配置し設置しなければならない。品質に重要な機

器の使用、洗浄と保守について記録を残さなければならない。機器の状態が容易に確認できるようにしなければならない。装置は、接触面が、非反応性、無添加、無吸収であるような構造にすること。

交叉汚染を防止するための措置が講ぜられていても、措置の有効性が実証されていない限り、感作性又は毒性が高い物質を扱う工程は添加剤で使用される工程から隔離しなければならない。

組織は、原材料の生産、貯蔵並びに輸送で使用するユーティリティーや工程原料（例えば、窒素、圧縮空気、蒸気、潤滑油等）による添加剤の品質へのリスクを考慮してリスクアセスメントを実施しなければならない。また特定されたリスクを軽減するために適切な管理措置を施さなければならない。

添加剤の品質に影響を与える可能性があるコンピュータシステムは、運用、保守、バックアップ又はアーカイブ（所定期間保存）、災害復旧用に文書化した管理方法がありソフトウェア、ハードウェア又はデータへの不正アクセスや変更を防止するための対策を含まなければならない。また添加剤の品質に影響を与える可能性があるコンピュータシステムへの変更は検証し、文書化しなければならない（4.3 節参照）。

添加剤と接触する場所で使用される水は、文書化された規格に適合し、目的とする用途に適した品質であるように監視されなければならない。そうでない場合は、水は最低でもWHOの「飲料水の水質ガイドライン」を満たさなければならない。

そのような水の供給中断や品質の逸脱が発生した場合、そのような事態により添加剤の品質が危険にさらされなかったことを示すために、証拠と適切な根拠を文書化しなければならない。

製品に接触する水は、システムにおいて汚染又は逆流を防止できるような方法で調製され、配送されなければならない。

立入り制限区域として指定された建物や設備の区域への立入りは管理されなければならない。

6.4 作業環境

医薬品添加剤汚染のリスクを最小限に抑えるために、作業環境を管理しなければならない。必要な管理を決定するために文書化されたリスクアセスメントを実施しなければならない。

文書化されたリスクアセスメントとして、該当する場合、次の管理を考慮しなければならない：

- a) 空調システム（air handling system）、
- b) 特別な環境、
- c) 清浄度と衛生状態、
- d) 廃棄物の分別及び処分、
- e) 防虫管理、
- f) その他本附属書で必要とされるリスクアセスメント。

作業環境の維持が添加剤の品質に重要である場合には、その管理を文書化しなければならない。

6.4.1 空調設備

リスクアセスメントにより、空気システムの必要性が指摘された場所では、添加剤の適切な保護を保証できるようにシステムを設計し、維持しなければならない。そして有効性を実証すること。

6.4.2 環境管理

リスクアセスメントにより環境管理の必要性が指摘された場所では、製品の品質を確保するために環境を監視しなければならない。不活性雰囲気が必要な場合、不活性ガスを品質に重要な原料又は中間体として扱われなければならない（7.4.3 参照）。制御された環境で障害が発生した場合、組織は調査を行わなければならない。そのような障害により医薬品添加剤の品質が損なれなかったことを示すために、証拠や適切な根拠を文書化すること。

6.4.3 清掃と衛生条件

リスクアセスメント（6.4 参照）により、清掃や衛生条件の必要性が指摘された場所では、組織は清掃と衛生条件の責務を割り当てる手順を文書化すること。また清掃の記録を維持しなければならない。廃棄物は分離して、適時・適切に処分しなければならない。廃棄物を直ちに処分しない場合、適切な識別をすること。

6.4.4 防虫管理

リスクアセスメント（6.4 参照）から、防虫管理の必要性を確認した場所では、組織は防虫管理プログラムを文書化すること。

6.4.5 照明

清掃、保守並びに操作が容易になるように十分な照明を提供すること。添加剤が作業現場

に置かれたり、保管されていたりする場所では、その場所での照明設備は破損防止型、又は保護型とすること。

6.4.6 排水

添加剤が作業現場に置かれたり、保管されていたりする場合、その区域の排水設備は適切な大きさとし、下水道に直接接続された排水溝は、逆流を防止するために空気遮断器や他の機械装置を備えること。

6.4.7 洗浄とトイレ設備

従業員が利用する洗浄設備は、適切な衛生基準を維持できることを確認して提供すること。清潔なトイレ設備は作業区域から独立しているが、作業区域に容易にアクセスできること。従業員の衛生リスクアセスメントで指摘された場所では、シャワー、及び（又は）着替え設備を提供すること。（6.2.3 参照）。

7 製品実現

7.1 製品実現の計画

組織は、製品実現の計画にあたって次の各事項について適切に明確化しなければならない。

- e) 適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順など、品質に重要な影響を及ぼす原料、中間体及び添加剤のために行う文書化された試験プログラム
- f) 添加剤の汚染のリスクを最小限にする環境や衛生の管理プログラム
- g) 添加剤の保管や流通に関する活動を記載した手順書
- h) 本附属書の他のセクションで記述されているリスクアセスメントにより確認された行動の実施

再生可能な添加剤、反応物又は中間体を含む再生又は回収した原料の使用は正当化されること。

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

製品に関連する法令や規制の要求事項は、最低限、次の内容を取り上げなければならない。

- ・ TSE/ BSE を含む公定書一般要求事項
- ・ 残留溶媒
- ・ 金属不純物

通知すること及び（又は）顧客からの事前承認書を必要とする変更は明確にすること。

7.2.2 製品に関連する要求事項のレビュー

ISO 9001 への追加要件はない。

7.2.3 顧客とのコミュニケーション

組織は、次の事項に関して顧客とのコミュニケーションを図るための効果的な方法を明確にし、実施しなければならない。

- d) 重要な変更（4.3 と 7.2.1 も参照）、
- e) 添加剤の納入後に判明した重大な逸脱（7.2.1 と 7.2.2 を参照）
- f) 製品のリコール

製造業者のオリジナル COA までトレースできる COA（試験成績書）を、出荷されるバッチ毎に提供しなければならない。

添加剤が供給者によって製造されていない場合には、元の製造業者の名称と製造所を顧客に通知しなければならない。

添加剤の製造が外部委託である場合、その事を顧客に通知しなければならない。

7.3 設計・開発

添加剤の開発バッチが本附属書にどの程度適合しているかを顧客に通知しなければならない（7.2.1 を参照）。

7.3.1 設計・開発の計画

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.2 設計・開発へのインプット

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.3 設計・開発からのアウトプット

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.4 設計・開発のレビュー

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.5 設計・開発の検証

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.6 設計・開発の妥当性の確認（バリデーション）

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.7 設計・開発の変更管理

ISO 9001 への追加要件はない。

7.4 購買

7.4.1 購買プロセス

品質に重要な原料やサービスは特定し、正当化されること。

注：リスクアセスメントの手法は、品質に重要な原料とサービスを確認するために有用な方法です。

品質に重要な原料やサービスの供給者は、供給者が合意した要求事項に常に合致しうることの十分な証拠を含む品質マネジメントシステムの評価記録を作成した後に、品質部門から承認されなければならない。

組織は、受託製造業者もしくは外部試験機関が本附属書の関連事項に従うように求めなければならない（4.1 を参照）。

一次包装材料の規格を定め、添加剤の特性と安定性に基づく個々の添加剤のための一次包装材料を手順書に定めなければならない。

7.4.2 購買情報

組織は、添加剤の品質に影響を与える可能性がある原料に関する、委託先もしくは他の重要な変更が供給業者から通知されるように要求すること。

7.4.3 購入製品の検証

品質に重要な影響を及ぼす原料（印刷済ラベルを含む）の受け入れは、試験又は他の方法で検証され使用が承認されるまで、物理的もしくは管理上の隔離処置をしなければならない。例えばパイプラインを介して供給される原料のように隔離保管ができない場合には、添加剤製造業者は原料が規格に不適合になった場合、供給者が添加剤製造業者に通知する契約を取り決めること。

組織は、購入した製品の確認や品質を検証するための管理を定義し、文書化すること。

サンプリングは、汚染や交差汚染を防止するための手順書に基づいて行われなければならない。

添加剤の生産に於いて使用される品質上重要な原材料は、使用前に試験または検証を行うこと。サンプリングされない原料は、その品質を保証するために別の方法で管理すること。バルク輸送では、原材料に汚染がないことを保証する管理をすること。

7.5 製造及びサービス提供

7.5.1 製造及びサービス提供の管理

管理された状態には、次の事項のうち該当するものを含めなければならない：

a) 製品の特性を述べた情報が利用できる。

ISO 9001 への追加要件はない。

b) 必要に応じて、作業手順が利用できること、

バッチ工程では、製造指図書を製造エリアに配付すること。連続的製造工程に於いては、工程を定義し、記録を確認できること。

生産される添加剤の各バッチの記録を残すこと。また記録にはバッチの製造及び管理に関連する情報を含めること。添加剤の品質にとって重要な箇所の記録には、次のことを含めなければならない：

- ・ 各工程が完了した日時、又は重要なパラメータの日時の記録、
- ・ 重要な各工程、作業、または管理パラメーターの実施及び直接監督または点検した職員
の特定、
- ・ 使用する主要な装置及びラインの特定、
- ・ 装置と器具の洗浄、
- ・ 規定された作業範囲への適合、
- ・ トレーサビリティを可能とする原材料の情報、（例えば、ロット番号、原料または中間
体の量、それを添加した時間等）、
- ・ サンプリング実施の記述、
- ・ 工程内及び試験室の管理結果、
- ・ 標示に関する管理記録、
- ・ 不具合、逸脱及びそれらの調査、
- ・ 最終製品の検査結果、

更に該当する場合：

- ・ 特定のロットの製造量及び理論収量（百分率）に関する記述、
- ・ 混合ロットの均質性の検証。

品質上重要な装置の使用記録は、一連の洗浄、設備の保全並びに製造活動の確認ができる

こと。多目的な装置を使用する場合、使用記録で以前の使用状況を特定できること。

包装及びラベルの管理は、文書化して、次のことを確実にしなければならない：

- ・現在の包装作業では、必要のない原材料がないことを確実にするために、包装および表示の施設を使用する直前に検査する、
- ・正しい情報を含んで、正しいラベルを印刷、発行する、
- ・ラベルの情報は、消えないこと、
- ・すべての容器が正しい標示であること、余剰なラベルは直ちに廃棄、又は管理された保管場所に返却される、

溶媒を回収し再使用する場合、再使用当該溶媒のための適切な基準に適合することを確実にするため管理すること。

c) 適切な装置を使用している、

組織は、装置の洗浄および消毒の手順を策定し、妥当性を示して、その効果の根拠を示すこと。

装置及び器具類は洗浄し、添加剤の品質に重要なものについては消毒すること。装置の洗浄/消毒状況を確認すること。

装置の洗浄の頻度は組織が定め妥当性を示すこと。

d) 監視機器及び測定機器が利用でき、使用している、

ISO 9001 への追加要件はない。

e) 監視及び測定が実施されている、

サンプリング方法を文書化し、サンプリングの時期と場所を定め、サンプルが代表例で明確な表示となることを確実にすること。工程内サンプルは最終ロットの製造にもどさないこと。

f) 製品のリリース、顧客への引渡し及び引渡し後の活動が実施されている。

ISO 9001 への追加要件はない。

7.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスの妥当性確認

添加剤の製造プロセスの一貫した作業は、プロセスパラメータ、製品の特質、及びその相互関係の知識に基づいて実証すること。

配合又は混合の目的が、最終ロットの均一性を保証する場合、そのようなプロセスで均一な状態が達成されることを実証すること。

重要な変更後は、プロセス能力への影響を評価すること。

7.5.3 識別及びトレーサビリティ

識別及びトレーサビリティは、品質上の重要な原料、包装材料、中間体及び最終添加剤の規定要求事項である。保管容器が識別され、その内容物が表示されなければならない。

記録により、原料から最初の顧客への配送まで添加剤が追跡できること。連続製造工程により製造される添加剤に使用される原料の追跡と識別に使用される方法を特定すること。

組織は、添加剤の起源とトレーサビリティの情報を顧客に伝えるプロセスがあることを確実にしなければならない。

トレーサビリティを容易にする書類及び試験成績書を、顧客と合意した通り配送毎に提供しなければならない。

添加剤のラベルには次の内容を記載しなければならない。

- a) 添加剤の名称とそのグレード（該当する場合）、
- b) 組織の名前と住所、
- c) バッチ番号、
- d) 特別な保管条件（該当する場合）。

7.5.4 顧客の所有物

ISO 9001 への追加要件はない。

7.5.5 製品の保存

保管条件を維持しなければならない。包装、原料、中間体又は添加剤の品質特性の維持のために重要である場合は、保管条件を監視し記録しなければならない。指定された保管条件からの逸脱がある場合は評価しなければならない。容器、ラベル、栓を保護し、添加剤の汚染、損傷及び劣化のリスクを最小限に抑え、混同を防止するための、保管及び取扱い手順を定義しなければならない。

添加剤は、その有効期間及び（又は）リテスト期間内の供給を保証できるようなシステム

を備えなければならない。

輸送サービスの提供者は、要求される条件を維持するために、要求される輸送上の管理条件を備えなければならない。

非専用の機器によってバルク輸送を行うときは、検証に基づいた洗浄手順を荷積みと荷積みの間に適用するとともに、限定及び（又は）許可された前貨物のリストを輸送会社に提供しなければならない。洗浄の記録は保存しなければならない。

輸送する製品への不正アクセスがあった場合の証拠を提供するために、不正開封防止シールなどの手立てを講じなければならない。

組織は、添加剤包装システムの選択方法を正当化して文書化しなければならない。添加剤の包装システムは、次の機能を含まなければならない：

包装を維持するために必要な特別貯蔵条件などを定めた包装の仕様書、

- a) 添加剤と相互作用のない、又は添加剤を汚染させない容器、
- b) 不正開封防止シール、
- c) 再包装用に容器を再利用する場合、旧ラベルの除去方法を含む検証した洗浄手順を適用すること。洗浄の記録は保管すること。

注．不正開封防止シールは独特なデザインになっており、再使用が難しいユニークな識別特性を有していなければならない。それぞれの不正開封防止シールは追跡可能であり、問題が起こった時には、添加剤製造業者により説明され、一旦シールが壊れたら、そのシールは再利用できない。

7.6 監視及び測定機器の管理

ISO 9001 への追加要件はない。

8 測定、分析及び改善

8.1 一般

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2 監視及び測定

8.2.1 顧客満足度

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2.2 内部監査

組織は、品質マネジメントシステムの次の事項が満たされているか否かを明確にするために、あらかじめ定められた間隔で内部監査を実施しなければならない。

c) 本附属書の要件に適合する。

添加剤最終製品の品質に対する活動の重要性は、監査の頻度を決める要因とすること。

8.2.3 プロセスの監視及び測定

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2.4 製品の監視及び測定

使用目的に適した試験方法を確立し文書化すること。

もし組織が製品が薬局方や公定書に準拠していることを要求する場合：

- 非公定書の分析試験が、公定書の方法と少なくとも同等であることを示すこと。
- その方法は適用される通則や通知に適合すること。
- 現行の薬局方又は公定書をモニターする職責を割り当てること。

添加剤の品質特性を監視・管理するための手順書を確立すること。これらには、該当する場合、次の事項を含める：

- a) 試液、標準品の調製及び使用を含む試験室の管理、
- i. 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。これらの管理記録では次の内容が含まれていること：
- 試料の識別とトレーサビリティ、
 - 使用した試験方法、
 - 試料調製を含む生データ、
 - 行われた計算、
 - 試験結果と制定した規格との違いの比較、
 - 個々の試験の実施者名及び試験が行われた日付。
- ii. 試験室の試薬及び試液の調製に関する文書化された手順及び記録があること。試薬及び溶液、名前、濃度及び使用期限を表記すること。

- iii. 一次標準品と購入試薬は、受領書で確認し、適切に保存しなければならない。一次標準品に対する二次標準品の適格性確認のための文書化した手順書（調製方法、認証方法及び保管方法を含む）があること。再評価期間は2次標準品に対し定め、各ロットを手順書に従って定期的に再認定すること。
- b) 添加剤の試験及び出荷
- i. 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ている手順であること。
品質部門は添加剤最終製品の出荷に責任を負うこと。
注：連続的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、工程内試験の結果またはその他の工程管理記録を通じて行われても良い。
- c) 規格外試験結果の調査、
- i. 規格外（OOS）試験結果は、手順書に従って調査し、文書化すること。
オリジナル結果/データを無効にする原因を特定できない場合、OOS の手順には、少なくとも次の内容を定義しなければならない。
- a) どの統計手法を用いどの様な状況下であったかを明確にすること、
b) 再試験の結果の採用判断基準、
c) 再サンプリングの判断基準、
- d) 添加剤の各バッチサンプルの保存
- i. 特に正当化されかつ文書化されない限り、添加剤の各バッチの代表的なサンプルを保存すること。
ii. 包装された添加剤の保管期間は、正当化され、有効期限又は再評価期間に基づいていること。
iii. バルク添加剤の保管期間は、正当化され、有効期限又は再評価期間に基づいている、あるいは顧客への配送期間に基づいていること。
iv. 添加剤最終製品の推奨保管条件に一致しており、容易に取出すことができる安全な場所に保存すること。
v. サンプルサイズは、完全な規格試験を実施するために必要な量の少なくとも2倍量であること。
- e) 試験成績書の作成と発行について、試験成績書は、少なくとも次の内容を含むこと。
- 添加剤の名称及びグレード（該当する場合）並びに参照した公定基準、
 - 製造者名及び製造場所、

- 製造日、
- ロット又はバッチ番号、
- 有効期限、リテスト日又は再評価日
- 要求規格に準拠していることのステートメント、
- 本付属書を遵守していることのステートメント、
- 特に明記して説明されていない限り、ロット又はバッチに固有な分析結果、
- 合否判定基準、
- 分析方法の参照資料、
- 試験成績書を承認した人の名前と役職。

f) 不純物の試験方法と限度値、

- i. 添加剤の製造業者は、既知不純物及び好ましくない既知微生物を同定し限度値を設定すること。

注：限度値は適切な安全性データ、又は公式ガイド及び公定書（例えば、残留溶媒及び金属触媒）に記載されている限度値に基づくこと。

g) 添加剤の安定性評価、

- i. 組織は、ヒストリカルデータや特定の研究に基づいて添加剤の安定性を評価すること。
組織は、有効期限又はリテスト期間を定義し、正当化すること、またこのことが顧客に伝達されることを確実にすること。

8.3 不適合製品の管理

該当する場合には、組織は、次の一つ又はそれ以上の方法で、不適合製品を処理しなければならない：

- e) 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。
- f) 再処理は、次のことを考慮したリスク評価を品質部門が文書化した後のみに行うこと：
 - 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、
 - 添加剤の性能への影響。

リスクアセスメントに続いて、添加剤の品質へのリスクを最小化するための管理を文書化

し実施すること。

g) 汚染や不良を許容あるいは検出限度未満にするための汚染あるいは不良バッチのブレンドは、本附属書の下では認められない。

再加工と再処理の記録を保管すること。他のバッチ/製品及びバリデートされたプロセスやその活動への影響を評価するために、不適合の発生を調査すること。

添加剤の回収方法を規定している手順書があること。すべての回収プロセスを文書化し、製造業者に通知し、その記録を保管すること。回収された添加剤を識別し、隔離すること。

不適合製品が発生した場合には、影響が他のバッチにも出ていないか確かめるために、調査を実施すること。

品質部門による品質の評価が完了するまで、返品された添加剤を識別し、不注意な使用又は販売のためのリリースを防ぐために管理すること。返品された添加剤について適合性が確認され、別の製薬顧客へ販売できるようにする場合、サプライチェーンを通じて要求される保管、及び（又は）、輸送条件との整合性及び適合性を考慮して評価すること。記録には、返品の理由と新たな措置についてなされた決定を含めること。

8.4 データの分析

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5 改善

8.5.1 継続的改善

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5.2 是正処置

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5.3 予防処置

ISO 9001 への追加要件はない。

EXCiPACT

Certification Standards for Pharmaceutical Excipient Suppliers:

Good Distribution Practices

仮訳

医薬品添加剤の GDP に関する要求事項

序文

既に ISO 9001:2008 「品質マネジメントシステム—要求事項」に登録している多くの添加剤の製造業者や供給業者が、ISO 9001:2008 と医薬品添加剤 GDP の要求事項への適合を同時に評価されることを可能にするために、EXCiPACT™は ISO9001:2008 の附属書を開発した。ISO9001:2008 に対するこの附属書は、IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients 2006 に基づいている。その文書中の「手引き」(“how to do ; 方法”)は監査基準 (“what to do ; 目的”)に変更され、ISO9001:2008 で既にカバーされていた部分は削除され、本附属書の体裁となった。

医薬品添加剤を製造して販売する組織は、本附属書と対応する GMP に関する附属書の認証の取得について、同時に又は別々に、各自のビジネスの組合せによって選ぶことができる。

本文は、ISO 9001:2008 の見出しに基づいており、詳細は GDP の要件である：

太字の文章は、ISO 9001:2008 の見出しである。

標準字体の文章は GDP 要件である。

イタリック体の文章は ISO9001:2008 から直接引用され、本附属書の記述は続けて記載されている。

本附属書を完全に理解するために、本附属書は ISO 9001:2008 と併せ読むことを推奨する。そのスタンダードのコピーは、著作権及びライセンスの理由から、ここには含めていない。

0 はじめに

本文書は ISO 9001:2008 の附属書である。本附属書の認証を得ようとする組織は、国際認定フォーラム(IAF)のメンバーである国家認定機関(NAB)の認定に基づいて発行されている ISO9001:2008 の認証 (医薬品添加剤製品の製造や流通の領域をカバーしている)を保持しなければならない。本附属書及び ISO 9001:2008 の要求事項に対する評価が同時に行われることがある。

注釈：医薬品添加剤のユーザーは供給者の適格性確認プロセスを通じて供給者の監査を実

施するように規制当局から求められることが増々多くなっている。この基準の目的は、これらの監査の数を減らすことにある。EXCiPACT™認定が、全て顧客が供給者に求める適格性確認に常に適切とは限らないので、ユーザーの（特別な）用途によっては、医薬品添加剤の供給者への（直接）監査は必要となることがある。

0.1 一般

医薬品添加剤の流通は、本附属書と一致する GDP に基づいて行われなければならない。医薬品添加剤 GDP の到達目標は、サプライチェーン全体を通じてトレーサビリティを確保すると同時に、医薬品添加剤の品質及び均一性を維持することである。

文書全体を通じて、「医薬品添加剤の GDP」は、「GDP」、そして「添加剤」は、「医薬品添加剤」を意味する。

添加剤が、薬局方規格（特定の添加剤の規格が存在する場合）に合致し、及び（又は）適切な規制要件に適合しており、しかも医薬品添加剤 GMPs（例えば EXCiPACT™、IPEC-PQG Excipient GMP、USP <1078>）に従って製造、再包装、取扱いがされる時のみ、医薬用グレードとすることができる。

単に分析試験及び/又は再包装に基づいて非医薬用グレードの製品を医薬用グレードにアップグレードすることはできない。

市場に医薬用グレードの製品がなければ、非医薬用グレードの製品が以下の場合に利用できる：

- ・添加剤の製造業者の適格性が確認されている（7.4.1 参照）
- ・添加剤が本附属書の他の関係する項に従って調製されている
- ・非医薬用グレードであることが顧客に伝えられている（7.2.3 参照）
- ・添加剤が十分に試験されている（8.2.4 参照）

本書は、医薬品添加剤の供給に GDP を適用することを補助する追加要件が含まれている。節の見出しは、ISO 9001:2008 のものと一致している。リストが“a)”から始まらないときは、ISO 9001:2008 中の対応する段落と前述のテキストへの追加記述がなされている。例えば、追記事項が“f)”から始まる 6.2.2 がそれに当たる。ISO9001 の参照は ISO 9001:2008 を指す。

0.2 プロセスアプローチ

ISO 9001 への追加要求事項はない。

0.3 ISO 9004 との関係

ISO 9001 への追加要求事項はない。

0.4 他の管理システムとの互換性

ISO 9001 への追加要求事項はない。

1 適用範囲

1.1 一般

本附属書では、“「if/as applicable（該当するなら/該当する場合）」の語句が時々用いられている、しかし、ある要求事項に対してこの語句が付されている場合でも、「該当しない」と結論づけている文書化されたリスクアセスメントがない限り「該当する」と見做される。リスクアセスメントには、本附属書でカバーされていてその組織で実行されない作業（外部委託）も含まれなくてはならない。

注釈：IPEC Good Distribution Practices Guide (GDP) に表 1 として含まれる「Matrix of Applicability（適用性に関するマトリックス）」が適用性を決めるガイダンスとして利用できる。

目的と適用範囲

本附属書の適用範囲は、ISO 9001 の要求事項への医薬品添加剤としての GDP に関する要求事項の追加である。これらの原則は、医薬品添加剤のオリジナル製造業者以外のサプライチェーンにおけるいかなる団体にも適用されるものである。

附属書とその利用

本附属書は、詳細なガイダンスを提供している現行の IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients と組み合わせて利用されるべきである。

1.2 適用

本附属書は、ISO 9001 の認証を目的とする要求事項に対する追加の要件が含まれており、組織が以下の項目に関し医薬品添加剤 GDP への適合性を実証することを可能にする：

- ・ バルク又は包装された添加剤の輸送
- ・ 倉庫保管（包装されたの添加剤の保管）
- ・ 包装された添加剤の仲介、取引、転売
- ・ 包装、再包装及び加工処理