

製造業者は、相互に合意した医薬品添加剤の規格に適合する製造工程の能力と施設を持つこと。6. 2. 1で明確にされた要求事項が変更される場合には、変更品が供給されるまでにもう一度要求事項を満たすことを評価すること。

#### 6. 2. 3 顧客とのコミュニケーション

顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定を設けること。規格書等を適切に管理すること。顧客からの問い合わせ及び苦情は文書化すること。重要な変更（3. 3 変更の管理 参照）は顧客に通知すること。

### 6. 3 設計・開発

ISO 9001には設計及び開発活動の管理を確実にを行うための要件が含まれている。そのような活動は、ISO 9001の要求事項に従うことが推奨される。新医薬品添加剤や製造工程の設計並びに開発期間中は、必ずしも本基準を完全に適用できるとは限らない。ただし、医薬品に使用することが意図されている開発ロットは、本基準に基づき製造すること。

### 6. 4 購買

#### 6. 4. 1 購買プロセス

製造業者は、品質上重要な原材料及びサービスの供給者（例えば、外部試験検査機関等）の選定及び品質部門による承認のシステムを持ち、供給者が合意した要求事項に一貫して合致する適切な根拠があることを確認すること。この根拠の確認には供給者の定期監査が必要になる場合がある。また、これらの活動の記録を保管すること。なお、品質上重要な原材料は品質部門により承認された供給者から、合意した規格に基づき購入すること。

#### 6. 4. 2 購買情報

購買情報には、医薬品添加剤の品質に重大な影響を及ぼす場合、注文する原材料又はサービスに、例えば以下の内容を含めること。

- ・原料及び包装仕様を追跡できる識別情報（例えば、名称、タイプ、クラス、様式、グレード、項目コード番号等）
- ・包材等の図面、製造工程図、検査項目及びその他関連技術データ
- ・該当する製造受託業者、外部試験検査機関等では、本基準の関連する項目を順守していること。
- ・品質上重要な原材料では、重要な影響を及ぼすと思われる変更は原材料の供給者から製造業者に通知する旨の陳述

#### 6. 4. 3 購買製品の検証

品質上重要な原材料の承認並びに出庫に関する手順を定めること。

品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこと。効果的な区分保管は、適切な識別ラベル、表示、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保管及び在庫管理を行う場合、未許可の原材料が使用できない管理システムであること。

パイプラインを通して供給される原材料を区分保管することはできない。これらの場合、製造業者は供給者と規格に不適合な原材料については通知する契約を締結すること。

汚染及び交叉汚染を防止するよう作成された手順に従い、所定の条件下で、規定されたサンプリング方法を用いてサンプリングを実施すること。医薬品添加剤の生産に使用される品質上重要な原材料は、使用前に試験又は検証を行うこと。検証では、供給者の試験成績書の入手とその確認、実行可能であれば、少なくとも確認試験を含めること。新規の供給者については、希に又は1回限りで実施する試験と日常的に実施する試験を分けて計画すること。

バルク輸送では、原材料の純度並びに汚染のないことを保証するために追加の管理を行うこと（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、供給者の監査）。これらの手順、活動及び結果を記録すること。

### 6. 5 製造及びサービス提供

#### 6. 5. 1 製造及びサービス提供の管理

管理された状態で製造を行うこと。(6. 1 製品実現の計画 参照)  
製造業者のすべてに適用されるわけではないが、以下に重要な管理項目の例を示す。

#### 6. 5. 1. 1 製造指図及び記録

製造指図及び記録が必要である。

医薬品添加剤の製造方法を記載した管理文書(例えば、製品標準書、製造指図書の原本、製造管理記録の原本等)を作成すること。

製造工程に対しては、適切な製造指図書の原本の正確な写しを用いて製造指図書を発行すること。連続製造工程では、進行中の工程の設備運転状況が記録されること。

医薬品添加剤の製造ロットごとの記録があり、記録にはロットごとの製造及び管理に関連する全ての情報が含まれること。連続製造工程では、ロット及びその記録が明確であること(例えば、時間又は規定量等に基づいて)。記録の設置場所は異なってもよいが、直ちに検索できること。医薬品添加剤の品質に重大な影響を及ぼすバッチ製造工程及び連続製造工程の記録には以下の内容を含めること。

- ・各工程が完了した日時、又は重要なパラメータの記録
- ・重要な各工程、作業又は管理パラメータごとの実施者及び監督者又は確認者の記録
- ・使用された主要な装置及びラインの記録
- ・トレーサビリティを可能とする原材料の情報、例えば、ロット番号及び原料又は中間体の量、それを添加した時間等の記録
- ・工程内管理の結果の記録
- ・測定が不可能な場合(例えば、連続製造工程)を除き、当該ロットの製造量及び収率の記録
- ・使用前後の包装・表示室の点検の記録
- ・表示に関する管理の記録
- ・医薬品添加剤の製品容器と封の記録
- ・サンプリング実施の記録
- ・不具合、逸脱及びそれらの調査の記録
- ・最終製品の工程内検査(外観等)結果

#### 6. 5. 1. 2 装置の清浄化

製造業者は、清掃及び消毒の手順を定め、その効果の根拠を示すこと。複数の製品を製造する工場では、適切な手順の妥当性を示すために、「代表的な製品を用いる手法」(類似製品群)を利用できる。

清掃及び消毒の手順を文書化すること。手順書には、職員が、再現性のある有効な方法で各種の装置を清掃できるよう十分に詳細な内容を含めること。これらの手順に従って実施されたことが確認できる記録があること。

医薬品添加剤の汚染や交叉汚染を防ぐために、装置及び器具類を適切な間隔で清掃し、必要に応じて消毒すること。装置の清掃状況を適切に記録すること。

共用する装置を使用する場合、汚染や交叉汚染の可能性を調査する際に、前の使用状況を特定できることが重要である。(6. 5. 1. 7 装置の使用記録 参照)

キャンペーン生産中に、偶発的なキャリーオーバーがしばしば起こるが、同一医薬品添加剤での連続するバッチ製造の間の清掃は一般的に求められていないので、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、専用装置にて製造すること。

連続製造工程では、装置の清掃の頻度は製造業者が定め、妥当性を示すこと。

#### 6. 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、再使用又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を確認すること。

回収可能な量の医薬品添加剤、反応物又は中間体を含む母液又はろ液は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又はログを作成すること。

#### 6. 5. 1. 4 工程内混合

ロットの均質性を保証するため又は加工を容易にするための工程内混合は、管理し文書化する

こと。作業の目的がロットの均質性を保証する場合、ロット間で再現性があるように作業すること。

#### 6. 5. 1. 5 工程内管理

工程内検査及び試験は、工程のモニタリング又は実際の検体の分析に基づき所定の場所と時間を実施すること。検体がロットを代表するもので明確に表示されるようサンプリング方法は、文書化すること。

工程内検体は、ロットの製造に戻さないこと。

工程内試験の結果は、記録し、所定の工程パラメータ又は許容範囲に適合すること。製造指図書では、順守する手順並びに工程管理のための検査及び試験データの限度値について明示すること。結果が規定の限度値を外れた場合の処置を定めること。

工程の継続を工程管理試験に基づき製造部門が承認する場合、品質部門による訓練を受けた職員が当該試験を実施し、結果を記録すること。

#### 6. 5. 1. 6 包装及び表示

医薬品添加剤を包装する際は、その品質を保持し、すべての容器が正しい表示であることを保証する手順にすること。包装及び表示の作業については混同を防止すること。

ラベルを印刷、発行し、正しい情報であることを保証する手順を作成すること。この手順には、余剰ラベルが直ちに廃棄又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。ロット番号の入った余剰ラベルは廃棄すること。次の包装作業では、必要のない資材がないことを保証するために、包装及び表示の施設を使用する直前に点検すること。

包装ライン上でラベルを貼付する場合、事前に印刷されたバッグに包装する場合、又はタンク車でバルク輸送する場合は、上記の目的を満たすための手順を文書化すること。

#### 6. 5. 1. 7 装置の使用記録

品質上重要な装置の使用は、記録し保管すること。これらの記録により、一連の清掃、設備保守並びに生産活動が特定されることが望ましい。

### 6. 5. 2 製造及びサービス提供に関する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ことから、製品品質保証の重要な因子には、製造工程の適切な設計と管理を含むこと。医薬品添加剤が設定された規格に合致するように、製造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を満たすための重要な要素である。バリデーションの基礎を提供するため、工程管理に必要とされる工程反応、操作パラメータ、精製工程、不純物及び重要な試験を文書化すること。

製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること。例えば、工程能力調査、開発時やスケールアップの報告書等を通して、製造工程が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認すること。

### 6. 5. 3 識別及びトレーサビリティ

#### 6. 5. 3. 1 トレーサビリティ

品質上の重要な品目、例えば、原料、資材、中間体及び製品は記録を通して明確に識別して追跡できるようにすること。これらの記録は、その医薬品添加剤の上流及び下流の両方に追跡できること。バッチ製造工程で使用した原料の識別は、ロット番号システム又はその他の適当なシステムにより追跡できること。連続製造工程による医薬品添加剤に使用される原料の識別は、原料の特定ロットが工場加工された期間で示すこと。

溶媒を含め原料は、バルクタンクやその他の大きな容器に保管されるときがあり、正確なロットの区別が困難な場合がある。そのような場合にも、原材料の使用は製造記録として文書化すること。

#### 6. 5. 3. 2 検査及び試験の状態

原料、資材、中間体及び製品を含む品質上の重要な品目の検査状況を識別するシステムがあること。試験の状態を明確に識別できるようにすること。また、連続的に供給される原材料はこれらの要求事項を満たすために特別な配慮を行うこと。

### 6. 5. 3. 3 表示

医薬品添加剤の包装表示は輸送と安全対策を含めて、国内及び国際的な法規制要求事項に従わなければならない。表示には少なくとも以下の項目を含めること。

- ・ 医薬品添加剤の名称及び該当する場合はそのグレード
- ・ 医薬品添加剤の製造業者や販売業者名
- ・ バッチ履歴を完全に究明できるロット番号
- ・ 該当する場合は、特別な保管条件

### 6. 5. 4 顧客の所有物

医薬品添加剤に配合することを目的に顧客から支給された原材料を使用する場合、製造業者は検証、保管及び維持に関する手順を制定し、運用すること。製造業者による検証は、基準にあった原材料を供給するという顧客の責任を減免するものではない。紛失、損傷又はその他の使用に適さない原材料は、記録して顧客に報告すること。この場合、容認できる処分方法及び交換手順を整えること。また、製造業者は顧客から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。

### 6. 5. 5 製品等の保管

#### 6. 5. 5. 1 取扱い及び保管

医薬品添加剤、中間体及び原料は、それらを識別し、品質及び純度に影響しない適切な温度、湿度及び光の条件で、取り扱い、保管すること。原料（例えば、酸類、その他の腐食性物質又は爆発物）又は医薬品添加剤の戸外での保管は、その容器が内容物の劣化や汚染から適切に保護でき、表示ラベルが判読可能で、開封又は使用する前に十分に清掃されれば容認される。

保管条件がそれらの品質に重大な影響を及ぼす場合は、その保管条件の記録を保存すること。

#### 6. 5. 5. 2 包装システム

医薬品添加剤の包装システムは以下の事項を含めること。

- ・ 文書化した規格及び検査又は試験方法
- ・ 容器を再利用する場合の洗浄手順
- ・ 直接の包装、容器の封
- ・ 輸送及び貯蔵時の医薬品添加剤の劣化及び汚染防止効果のある容器
- ・ 医薬品添加剤と相互作用のない又は汚染させない容器
- ・ 容器と栓を保護し、汚染、破損又は劣化のリスクを最小限にし、混同（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
- ・ 医薬品添加剤の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。同じ医薬品添加剤にだけ容器を繰り返し使用する場合は、以前のロット番号又は全ラベルを、取り除くか完全に消すこと。

#### 6. 5. 5. 3 出荷及び配送

製造業者は、製品の識別とトレーサビリティを確保すること。製造業者は、出荷した製品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、ロットごとにその製品が出荷された場所と顧客名、出荷量及び出荷日を特定すること。

製造業者は、最終試験検査後の製品の品質を維持すること。医薬品添加剤は品質保証期間やリテスト期間内に供給すること。

## 6. 6 測定装置及び監視装置の管理

品質上重要である測定装置及び試験装置は、コンピュータ化システムを含めて校正して保守をすること。これには試験室で使用する装置と同様に工程内で使用する機器も含めること。

管理プログラムは、制定し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又は校正を含めること。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や精度限界が不適合の場合の是正措置の規定を含めること。校正の基準は、必要に応じて認定された国家標準又は公定書基準まで追跡できること。

設定した規格に不適合の機器及び装置は使用しないこと、また重要な装置の場合は、前回校正以降に当該装置を用いて製造された製品の品質への影響を評価し、所要の措置をとることも検討すること。

重要な装置の最新の校正状態は、使用者が確認できるようにすること。

## 7 評価、分析及び改善

### 7.1 一般

製造業者は、医薬品添加剤が顧客要件に適合していることを実証すること、並びにこの基準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、評価及び改善措置を計画して実施すること。

製造業者は、製品及び工程の傾向の調査と分析を通して改善のための機会を見極めること。

### 7.2 モニタリング及び評価

#### 7.2.1 顧客満足

製造業者は、顧客満足度を判定する調査活動を確立すること。そのような調査には、顧客の苦情、医薬品添加剤の返品及び顧客からのフィードバックが含まれる。この情報は、継続的な顧客満足度の改善に利用すること。

#### 7.2.2 自己点検

製造業者は、自己点検を実行すること。品質活動が計画的で、品質マネジメントシステムの下で有効に行われているか否かを判定すること。自己点検は活動の重要性と状況に基づいて計画すること。自己点検とフォローアップは文書化した手順に従って行うこと。

自己点検結果は、被点検部門の責任者と議論し文書化すること。被点検部門の責任者は、指摘された不適合については是正措置を講じること。

#### 7.2.3 プロセスのモニタリング及び評価

製造業者は、製造と品質マネジメントシステムのプロセスを適切に管理するために必要な試験と評価を特定すること。医薬品添加剤の品質に重要な場合には、プロセスが管理された状態にあることを検証する技術を確立すること。

計画した結果から逸脱が生じた場合、医薬品添加剤を要求事項に適合させるための是正措置を取ること。

プロセスの品質特性やプロセス不良のような重要な指標に基づく定期的な照査は、改善の必要性を判定するために実施すること。

#### 7.2.4 製品のモニタリング及び評価

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、公定書等（最新版の薬局方、又は一般に認められた品質基準に含まれるもの）で定められた方法でなくてもよいが、試験の目的に適合すること。

製造業者は、自社の製品が公定書等に適合することが必要ならば、以下の要件を満たすこと。

・公定書等によらない分析試験が公定書等の方法と同等以上の真度、精度をゆうすることを示すこと。

・それは適用される通則や通知に適合すること。

##### 7.2.4.1 試験室の管理

試験室では、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すべてのデータの管理を行うこと。例えば、以下の内容を含めること。

- ・検体名、ロット番号又は独自のコード、検体採取日及び検体採取日と受領日が異なる場合には検体受領日
- ・各試験方法の参考文献
- ・試験機器からのグラフ、クロマトグラム、チャート、スペクトルを含めたロットを特定し各試験を保証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
- ・試験結果と制定した規格との比較
- ・各試験の実施者及び試験実施日の記録

試験室の試薬及び試液の調製に関する文書化した手順があること。購入した試薬及び試液は適切な名称、濃度及び使用期限を表示すること。試液の調製においては、その試液の名称、調製日

及び使用した物質の量の記録を保管すること。滴定液は、社内で定めた方法又は標準品を用いて標定すること。その標定の記録は保管すること。

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あれば、受入れ時に試験をする必要はない。二次標準品は適切に調製して確認し、試験を行い、品質部門が承認して保管すること。標準品に対する二次標準品の適格性のための文書化した手順があること。再評価期間は二次標準品に対して定め、各ロットを試験計画書又は手順書に従って定期的に再認定すること。

#### 7. 2. 4. 2 製品の試験及び出荷

医薬品添加剤が製品規格に適合していることを確認する製品の試験は、ロットごとに実施すること。試験結果及び適切な製造記録等は、製品の出荷判定よりも前に評価すること。品質部門は、製品の出荷判定に責任を負うこと。

連続工程によって製造される医薬品添加剤に関して、その医薬品添加剤が製品規格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。

#### 7. 2. 4. 3 規格外試験結果

規格外試験の結果は、手順書に従って調査し、文書化すること。

最初に実施した試験結果が、調査によって誤りであることが証明された場合に限り、最初の試験結果を再試験検体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、最初に実施した試験と再試験の両方のデータを含めなければならない。規格外試験結果を含めた統計分析を行った場合は、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分かるように記録すること。

これらの原則は、採取された検体が原材料を代表していないと疑われる場合にも適用される。

#### 7. 2. 4. 4 参考品

医薬品添加剤の参考品をロット毎に保管すること。その保管期間は品質保証期間又はリテスト期間に対して適切に設定すること。参考品は、適切な施設で保管すること。参考品は、製品規格試験を少なくとも2回実施できる量とすること。

#### 7. 2. 4. 5 試験成績書

製造業者は、医薬品添加剤のロット毎に製品規格に対する試験成績書を作成すること。

#### 7. 2. 4. 6 不純物

可能であれば、製造業者は不純物を同定し、適切な許容限度を設定すること。その許容限度は、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許容限度及び適切なGMP考慮事項に基づくこと。不純物が設定した許容限度を超えないように製造工程を適切に管理すること。

多くの医薬品添加剤は、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が、必要に応じて医薬品添加剤の規格には、残留溶媒の試験と許容限度を含めること。

#### 7. 2. 4. 7 安定性

多くの医薬品添加剤は安定しており、安定性を保証するための広範な試験を必要としない一方で、医薬品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医薬品添加剤については、過去の実績を安定性の保証に用いることができる。

過去の実績がない場合には、医薬品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のプログラムを手順に従い実施すること。上記の安定性試験や評価の結果を適切な保管条件及び品質保証期間やリテスト期間の決定に用いること。試験のプログラムには、以下を含めること。

- ・ロット数、試料量及び試験間隔
- ・試験のための試料の保管条件
- ・安定性評価に適切な試験方法
- ・可能であれば、市場の容器と同等な機能を有する容器での保管

一部の医薬品添加剤は、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、他の医薬品添加剤との混合物もある。これら医薬品添加剤は、製品グループ内で他の医薬品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。これらの種類の医薬品添加剤について、類似の医薬品添加剤の安定性を判断するには、「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。

#### 7. 2. 4. 8 品質保証期間/リテスト期間

品質保証期間又はリテスト期間は、医薬品添加剤毎に設定すること。

### 7. 3 不適合品の管理

規格に適合しない原料、中間体又は製品は、明確に区分し、不注意な使用又は出荷を防ぐよう管理すること。不適合品の記録を保管すること。不適合品が発生した原因を特定するために調査すること。調査結果は文書化され、再発防止策を講ずること。

医薬品添加剤の回収方法及び記録方法を定め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書があること。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に従って再検討すること。

- ・特定の要求項目に合致させるための再加工/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
- ・廃棄

#### 7. 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、その方法で医薬品添加剤が製造されてもよい旨を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、7. 3. 2 再処理に従うこと。

#### 7. 3. 2 再処理

当該製品等について、予め設定された製造工程とは異なる処理（再処理）を行う場合は、医薬品添加剤の品質に対するリスクを文書化し、品質部門による照査と承認を受けた後に実施すること。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
- ・記録とオリジナルロットへのトレーサビリティ
- ・再処理された医薬品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
- ・医薬品添加剤の適格性（性能）

医薬品添加剤を再処理する必要があると確認された場合は、再処理を行わなければならない原因の調査と再処理した製品の評価を行うこと。当該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、通常の製品と再処理した製品との品質の同等性についても評価し、文書化すること。製品規格に適合しないロットの医薬品添加剤を他の適合したロットに混合してはならない。

#### 7. 3. 3 返品

返品された製品は、品質部門がそれらの品質評価を完了するまで、識別して区分保管すること。返品された製品を保管、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管し、記録に医薬品添加剤の名称とロット番号、返品理由、返品量及び最終的な処理を含めること。

### 7. 4 データの分析

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、改善するためにデータを使用すること。データは顧客からの苦情、製品品質照査、工程能力指数、内部及び外部の監査結果から得られる。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。

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照査は、改善の必要性を判断するために使用することができる。

## 7. 5 改善

### 7. 5. 1 継続的改善

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こと。継続的な改善を行うために、次の指標を評価すること。

- ・不適合品の原因
- ・自己点検及び外部監査の結果
- ・顧客からの返品及び苦情
- ・工程及び操作上の不具合

### 7. 5. 2 是正措置

製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して維持すること。

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

### 7. 5. 3 予防措置

製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して維持すること。

- ・リスクのレベルに対応し問題に対処するための予防措置の開始
- ・予防措置に起因する手順変更の実施及び記録



## 8. 定義及び用語集

逸脱	:	承認された指示又は設定された基準からの乖離。
汚染	:	製造、検体採取、包装、再包装、保管又は輸送時に生じる、原料、中間体又は医薬品添加剤の中又は表面への化学的又は微生物学的不純物もしくは異物の好ましくない混入。
許容基準	:	試験結果を許容するための限界値、範囲又はその他適切な基準。
記録	:	達成した成績や実施した作業状況の証拠を提供する文書。記録媒体は紙、磁気、電子又は光学、写真等、又はそれらの組合せでも良い。
交叉汚染	:	他の原材料等又は製品による原材料等又は製品の汚染。
校正	:	必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準品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。
工程内管理	:	工程をモニターするため、適切な場合には工程を調整するため、又は、中間体・医薬品添加剤が規格に適合することを保証するため、製造中に実施する確認。
顧客	:	製造業者の管理から離れた医薬品添加剤を入手した者。(代理店及び使用者を含む)
再加工	:	基準又は規格に適合しないものを含め、中間体・医薬品添加剤を工程に戻し、設定された生産工程の一部である結晶化段階もしくはその他の適切な化学的又は物理的操作段階(例えば蒸留、濾過、クロマト分離、粉碎等)を繰り返すこと。工程内管理試験により反応が不完全であることが示された場合、その後、当該工程を継続することは、通常の工程の一部と考え、再加工とは考えない。
再処理	:	基準又は規格に適合しない中間体・医薬品添加剤について、許容できる品質を得るために、設定された生産工程とは異なる処理工程(例えば、異なる溶媒による再結晶)を行うこと。
上級経営陣	:	最高のレベルで組織を指揮し管理する個人又はグループ。上級経営陣は本社又は工場のいずれに設定しても構わない。

- 中間体 : 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。
- トレーサビリティ : 考慮の対象となっているものの履歴、適用又は所在を追跡できること。例えば、原材料の由来、処理履歴、出荷後の製品の配送。
- バッチ製造工程 : 物質をある期間、ある生産量を一括りの単位として製造する工程
- 連続製造工程 : 一工程あるいは一連の工程で連続して物質を製造する工程
- バリデーション : 特定の工程、方法又はシステムが、一貫して、予め設定した判定基準に適合する結果を与えるという高度の保証を提供する文書によるプログラム。
- 品質管理 : 規格に適合していることを確認又は試験すること。
- 品質に重要なもの : 原材料、工程段階、又は工程状態、試験要件、又はその他の関連のあるパラメータ（直接医薬品添加剤の品質の特性に影響を与えるもの及び予め決められた基準内に管理するもの）等が該当する。
- 品質保証 : 全ての医薬品添加剤が目的用途に必要な品質を有し、その品質システムが維持されていることを保証する目的でつくられた組織化した機構の総体。
- 品質保証期間 : 医薬品添加剤が品質規格に適合すると保証した期間。
- 不純物 : 製造工程で生じる不要な成分。
- モデル製品 : 組成、機能又は規格が類似した一連の製品を代表する製品。
- 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。
- ロット : 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（中間体を含む）及び原材料の一群をいう。連続製造の場合には、ロットは規定された製造部分に相当する。ロットサイズは特定の量、又は特定の時間内に製造された量と定義することができる。

ロット番号

:

ロットを識別する数字、文字又は記号の固有の組み合わせで、製造及び配送の履歴が識別できる。

以上

## 医薬品添加剤GMP自主基準 Q&amp;A (案)

(全般)

問：本基準は、どのような業者に適用されるのか。

答：医薬品添加剤の製造業者に適用されるものである。ここでいう医薬品添加剤の製造業者には、購入したものを小分け包装して医薬品添加剤として販売するような、いわゆる「リパック業者」や試験検査のみを行い医薬品添加剤として販売する業者も含まれる。そのような業者については、業者が行う製造の業務や試験検査の業務に応じて、当基準のうち必要と考えられる箇所が適用される。なお、医薬品添加剤の製造業者に対して、外部監査を実施するような場合に、本基準を参照されることが望まれる。

問：本基準の中に、「リスクに応じて」との記載があるが、そのような記載がある条項については、どのように対応すればよいのか。

答：「リスクに応じて」とは、その医薬品添加剤の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについて、リスクアセスメントを行い、必要な対応を行うことを求めているものである。なお、本基準における該当条項が実行されない場合には、実行しない根拠を明確にしたリスクアセスメントの結果を文書化しておくこと。

(1. 2項)

問：品質マネジメントシステムの基準として、ISO9001の考え方を採用することは認められるか。

答：ISO9001に基づき、製造管理及び品質管理の方法を確立することは認められる。ただし、医薬品添加剤の特性に応じた製造管理及び品質管理の方法を確立するにあたり、ISO9001の考え方を取り込むことだけで十分ではないため、本基準を満足することを確認する必要がある。

(1. 3項)

問：「本基準は医薬品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。」とあるが、“使用されることを目的とした”とは何を意図するのか。

答：「使用されることを目的とした」とは、製造計画をしたときから医薬品添加剤として製造するものを言う。例えば、医薬品以外の食品として製造したものの一部を医薬品添加剤として使用する場合は、本基準の適用から除外することも可能であることを意図している。しかし、この場合には、「1. 2 法規制の適用」の項に規定したとおり、主目的とした物質を製造するための法令、基準等を遵守しなければならず、品質を保証するために必要なトレーサビリティなど本基準に示された最低限の追加的管理が要求される。

(1. 4項)

問：医薬品添加剤の一部を医薬品以外の用途に使用する場合には、本基準を適用しないこと許容しているのか。

答：1. 3項に規定したとおり、医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造には本基準を適用すること。しかしながら、他の目的に使用するために、本基準を満足した上で、追加的に、要求される法令や基準の要求を満たすように管理することを意図したものである。

問：「医薬品添加剤は非常に多様なため、本基準の幾つかの要求事項は、特定の医薬品添加剤製品や製造工程には適用することができないこともある。」とは、何を意味するのか。

答：本文書の趣旨は、本基準を遵守しなくても良いことを意味するものではない。他の使用目的に供するために遵守すべき法令や基準の要求を満たすことを優先しなければならない場合があったとき、直接的に本基準の要求事項を満足しないことを意味している。しかし、結果としての管理は、本基準の趣旨を踏まえたものとする必要がある。

## (2. 2項)

問：「初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に厳密に管理し」とあるが、厳密に管理すべき工程を、どのように特定すべきか。

答：どの工程から重点的に管理すべきかは、リスク分析及び工程の十分な知識に基づき決定する。例えば、HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point、ハザード分析 (に基づく) 必須管理点)、FMEA (Failure Mode and Effects Analysis、故障モード影響解析) のような方法又は詳細な工程系統図を用いて特定しても良い。この際、バッチ製造工程と連続製造工程、専用装置と共用装置、開放工程と閉鎖工程、他の要素に関しても考慮することも重要である。ただし、これらの手法はリスク分析を行うための一つの手法に過ぎないため、医薬品添加剤の製造実態を踏まえ、適切なリスク分析手法を選択することが望ましい。

## (3. 1 一般要求事項)

問：「医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確にすること」の「明確にすべき品質マネジメントのプロセス」とは、どのようなプロセスか。

答：組織の目的を達成するために、有効で効率的な手順を作成しておくことが求められている。

NSF/IPEC/ANSI 363 (2014) では、品質マネジメントシステムの組織は、以下の事項を行うこと、としている。

- a) 添加剤の品質マネジメントシステムに関与する全ての組織の役割、責任、権限及び相互関係を定め、それらを理解する。
- b) 品質マネジメントシステム及びGMPの具体的な実施事項
- c) 品質マネジメントプロセス及びGMPの実施及び管理が有効であることを保証する基準及び方法
- d) 情報の入手に関することを含め、これらのプロセスを実施し、評価することを支援する適切なリソースが用意されていること。
- e) それらに関する理解及び認識を得るためのプロセス及び方法のモニター評価及び分析
- f) 添加剤の恒常的な品質を維持しつつ、これらのプロセス及び品質マネジメントシステムを改善するために、科学及び得られた知識に基づいたアクションの策定

## (3. 2. 1 文書化に関する要求事項 一般)

問：「製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。」とあるが、「品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書」とはどのような文書があるのか。

答：「品質マネジメントシステムの要件に対応した文書」として以下が含まれる。

- a) 品質マニュアル (3. 2. 2 参照)
- b) 品質目標
- c) 本基準で要求される文書や記録、計画、操作及び管理に必要な文書
- d) 実施しない項目に対し実行しない根拠となるリスクアセスメント結果
- e) で言う「品質目標」とは、「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段 (ICH Q10)」として設定する目標である。

## (3. 2. 2 品質マニュアル)

問：「品質マニュアル」には、どのような内容を含まなければならないか。

答：品質マニュアルは、組織の品質マネジメントシステムを規定する文書であり、品質マネジメントシステムの全体像及び手順を記述した文書である。品質マニュアルは最上位の階層に位置し、その下に手順書、作業手順書等が置かれる。

そのため、品質マニュアルには、品質方針、適用範囲、品質システムの中での経営陣の責任、品質マネジメントシステムの手順を補う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めることが望ましい。

なお、品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立されていればよい。

### (3. 2. 3 文書管理)

問：製品品質に影響を及ぼす文書は、原則として品質部門が照査し、承認するとあるが、製品品質に影響を及ぼす文書を品質部門が、照査・承認しなくてよいことがあるのか。

答：製品品質に影響を及ぼす全ての文書について、品質部門が照査し承認することが望ましい。

ユーティリティー（水、空調等）関係等の文書については、当該部門の責任者が照査・承認することも認められるが、品質部門は、品質に影響を及ぼす全ての文書について、少なくとも確認を行うこと。

### (3. 2. 4 記録の管理)

問：「委託先の品質データも記録に含めること。」とあるが、ここで言う「委託先の品質データ」とは、どの範囲のデータを言っているのか。

答：委託先の品質データとは、試験記録、及び品質に影響を及ぼす可能性のある逸脱、変更が行われた場合は、それらの記録も含み、自社工程で管理されている品質データと同等のものであること。  
なお、品質に影響を及ぼす可能性のある変更が行われる場合は、事前に情報を入手し、評価すること。

問：記録の記入の際に注意することは何か。

答：ボールペンなど明瞭で消えることのない筆記具を用いること。

記録は、当システムが効果的に運用されていることを証明するために作成されるものなので、読みやすく、識別可能で、検索が可能であること。必要な保管期間中に劣化しないように保管し、修正を行う場合は、修正者、修正の理由、修正日付を記載した上で、修正前の記録内容が確認できるよう、取り消し線等を用いて修正を行うこと。

問：「記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。」とあるが、「適切な期間」とはどのような期間を言うのか。

答：例えば、医薬品添加剤の品質保証期間に1年を加算した期間、リテスト日を設定した添加剤にあっては、最初のリテスト日に2年を加算した期間とする。品質保証期間又はリテスト期間を設定していない場合は、製造日から5年間とすることが考えられる。

なお、記録の保管期間について、あらかじめ手順書等に定めること。

### (3. 3 変更の管理)

問：製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う際に、何について考慮すべきか。

答：次の項目についても考慮することが望ましい。

- a) 品質マネジメントシステムの下で変更管理プログラムを確立し維持すること。
- b) 変更が計画されたら、品質リスクマネジメントに従って予測的にリスク評価し、添加剤の品質が維持されることを確認すること。
- c) 変更内容については、場合により、速やかに顧客に連絡することが必要である。その場合、遅くとも変更を実施した製品を出荷する前までには連絡をしなければならない。
- d) 変更管理で発生した文書は、適切に保管すること。

### (4. 2 顧客重視)

問：製造業者は、顧客又はその代理人が、品質マネジメントシステム等について、確認することを原則として認めることとは、具体的にどのようなことか。

答：医薬品製造業者は、医薬品GMP施行通知により、重要な原料については、取り決めを行い、その内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認することが求められている。原則とは、医薬品製造業者からの要求に対応することを基本とするが、添加剤製造業

者の機密事項等との関係から開示内容が制限されることがあるので、確認内容については、事前に両方で協議を行い、明確にしておくことが望ましい。

なお、どのような場合でも、実地での確認を求めるものではなく、取り決め内容に応じて、文書による確認でも差し支えない場合がある。

#### (4. 5. 1 責任及び権限)

問：「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。」とあるが、「サービスの供給者」とはどのような者を指すのか。

答：製造業務や検査業務の委託先等が含まれる。

品質部門は、品質上のリスクを適正に評価して供給者を承認する必要がある。

#### (4. 5. 3 内部の情報交換)

問：「上級経営陣は、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適切に報告を受けること。」にある「製品回収のような品質上重要な状況」については、どの様に取り扱うことが必要となるか。

答：回収に繋がる事象については、直ちに経営陣に報告し、供給先へも同じタイミングで連絡する等の手順を作成し、手順に従って速やかに連絡することが求められている。

#### (5. 2. 1 一般)

問：添加剤の設計、製造、包装、試験又は保管について指導を受けるため、外部の専門家を利用することはできるか。

答：専門家として外部の専門家等を利用することはできるが、利用する専門家の信頼性確保や確認内容が適切であるかについて判断すること。また、外部の専門家を利用する場合の手順を文書化しておくこと。

#### (5. 2. 2 能力、認識及び教育訓練)

問：「品質に影響を及ぼす可能性のある者」には、清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事（装置）業者の作業員も含まれるのか。

答：清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事業業者の作業員であっても、担当する業務に係わらず、GMP管理エリアでの作業に必要な教育訓練を行い、実施記録を保管する必要がある。

問：適切な頻度でGMP教育訓練を行うこととあるが、どの程度の頻度で行えばよいのか。

答：教育訓練の実施頻度については、製造する製品の種類、使用する構造設備等により大きく異なることから、実情に合わせ、あらかじめ手順書に定めること。

なお、教育訓練の内容が的確に実務に反映されていることを評価することが望ましい。

#### (5. 2. 3 職員の衛生)

問：「製造作業に不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。」の「作業区域」とはどの範囲の場所を示しているのか。

答：作業区域とは、医薬品添加剤の製造作業を行う場所であり、製造作業の現場に直結している事務室、試験検査室等を含むものである。

#### (5. 3. 4 製造用水)

問：製造用水の取扱いについて、どのような事項について考慮すべきか。

答：次の項目についても考慮することが望ましい。

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、製造用水の製造装置のモニタリング記録などの化学データと適切な根拠を収集、評価し、文書化しなければならない。また、水が指定された品質に戻ったことが明確に示されるまでは、生産を開始してはならない。

#### (5. 4 作業環境)

問：「製造時に医薬品添加剤が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境に整えること。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。」とあるが、どのような事項について考慮する必要があるか。

答：

作業環境に暴露することによる汚染のリスクアセスメントを実施すること。顧客要求事項や市場での用途を含め、次の管理を考慮することが望ましい。なお、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。

- a) 空気処理システム
- b) 特別な環境
- c) 清浄度及び衛生状態
- d) 廃棄物の分離と処理
- e) 防虫管理
- f) 本基準で要求されるその他のリスクアセスメント。

#### (5. 4. 4 防虫管理)

問：建物には、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入がないようにすることは、建物すべてが対象になるのか。

答：原材料や製品等が取り扱われる場所（保管場所を含め）が対象となる。

特に、最終製品が解放される充てん工程等に十分な管理が必要であるが、昆虫等の侵入を防ぐためには、当該区域の周辺区域の状況が大きく影響するため、周辺区域についても当該製造所の実情に合わせ適切に管理を行うこと。

#### (6. 2. 3 顧客とのコミュニケーション)

問：6. 2. 3項でいう顧客からの「問い合わせ」とは何か。

答：製品の品質情報等に関する問い合わせをいう。

問：顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定とは具体的に何を指すのか。

答：顧客の問合せに対する回答、契約、注文処理の要件などに対する規定を設けることをいう。

#### (6. 4. 3 購買製品の検証)

問：品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこととされているが、試験検査の結果を待たずに製造工程に使用することは許されるか。

答：原則として試験検査の結果、合格後に使用すること。ただし、その後の試験検査結果のリスクを勘案し、品質部門がその妥当性を認める場合には、試験検査の結果を待たず、製造工程に使用することは認められる。その場合でも、製品の製造所からの出荷の可否の決定は、これらの結果が出てその適否が判断された後に行わなければならない。

#### (6. 5. 1. 3 溶媒、母液及び二次結晶の回収)

問：6. 5. 1. 3項でいう「ログ」とは何か。

答：設備のログではなく、再使用される母液又はろ液の履歴を記録したもののことであり、品質異常時等に実施する原因究明などに際し、追跡調査ができることが必要である。

#### (6. 5. 1. 4 工程内混合)

問：医薬品添加剤に係る製品のロットについて、「均質性を有するように製造されることを示す合理的な根拠」とは何を意図しているのか？。

答：確立された採取の方法により、各分画から得られた検体の工程内試験結果に差のないことが確認さ



れた後に、混合しロットとして構成されていることを示すことにより達成される。

問：異なるロットを混合し、1つのロットとして構成するための基本的考え方を示して欲しい。

答：ロット混合の可否の基本的考え方とその事例を次に示した。

1. 試験検査の結果、規格外にあることが判明したロットを規格に適合させる目的で混合を行ってはならないこと。
2. 混合される各ロットは、あらかじめ定められた工程により製造され、試験検査がなされ、規格に適合していることが確認されていること。
3. 混合の工程は、十分に管理及び文書化を行うこと。混合されたロットについては、必要に応じ、あらかじめ定められた規格に適合しているか否かについて試験検査を行うこと。
4. 混合の工程に係る製造記録は、当該混合を構成した各ロットへの追跡を可能とするように作成すること。
5. 製品の物理学的特性が重要なものである場合には、混合されたロットの均質性を示すために、混合の工程についてバリデーションを行うこと。当該バリデーションは、混合の工程が影響を及ぼしうる重要な特性（例：粒度分布、かさ密度等）の検証を含むこと。
6. 混合されたロットの有効期間、使用期限又はリテスト日は、当該統合又は混合を構成した各ロットのうち最も古いものの製造年月日に基づくこと。

可となる場合	
内容	根拠資料及びデータ
(1) 適合どうしの混合（「端数処理」を含む。）	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 混合前の試験検査成績</li> <li>・ 混合条件の設定資料（採取手順を含む。）</li> <li>・ 混合前ロットのリテスト期間の設定</li> <li>・ 混合後の使用期限の設定</li> <li>・ 混合前ロットの保存条件</li> </ul>
(2) 製造過程の中間体どうしの混合（偶発的繰返し） 例：遠心分離機に残存する先行ロットの湿った結晶層	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 製造記録（ただし、ロット構成の均質性を有する合理的な根拠があること）</li> <li>・ 非専用の設備器具の場合には清浄化の手順及びその評価の方法が必要</li> </ul>
(3) 異なる物理的パラメータ（かさ比容、粒度等）を持つ中間体の混合	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 規格に適合していること。</li> <li>・ (1) の条件を満たしていること。</li> </ul>

(6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

問： 剤形及び成分が同一であって、濃度（又は含量）や容量が異なるものを数種類製品化する場合、プロセスバリデーションは、すべての濃度（又は含量）及び容量のそれぞれについて実施する必要があるか。

答： 製剤特性及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合には、グループ化及び代表製品の選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記した上で、当該代表製品についてプロセスバリデーションを行うことで差し支えない。ここで言う、グループ化とは、製剤特性（物理化学的性質、品質規格、成分の配合量等）及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる製品群を一括して評価することをいう。例えば、製造工程が同等であって、主たる成分の分量が若干異なる製品、主たる成分以外の成分の種類や分量が若干異なる製品等、製剤特性が全般的に類似しているものが考えられる。

なお、グループ化を行う場合には、それらの製品の範囲及び選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。特に、過去の製造実績の少ない製品等については、グループ化により評価してよいかどうかを慎重に検討すること。製品が類似していても、工程管理等に変動要因の共通性がないと予想される場合には、製品ごとにプロセスバリデーションを行うことが必要である。

問：製造スケール200kg、500kg及び1,000kgで、同一の製造設備を用いて同一の製品を製造する工程のプロセスバリデーションは、最小の200kg規模のみで実施してもよいか。

答：プロセスバリデーションは、実生産での製造スケールが製品の品質に影響を及ぼさないことをバリデーションすることが目的であるため、設問の場合には、原則として200kg、500kg及び1,000kgの3種類の生産規模のいずれについてもバリデーションを実施する必要がある。ただし、ロットサイズが製品の品質に影響を及ぼさない合理的な理由があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されているときは、設問の場合には、3種類の生産規模のうち500kgについては省略しても差し支えない。

問：「製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること。」とあるが、設備又は機器の適格性評価はどの程度実施する必要があるか。

また、既存製品のプロセスバリデーションについては、どのように実施すればよいか。

答：1. プロセスバリデーションは、製造に使用する設備又は機器が意図したとおりに稼働することが前提となるため、何らかの形で適格性を担保することが必要である。しかし、その場合に、製薬業界で実施されているような設計時、据付時、運転時及び性能の適格性評価を厳密に求めるものではなく、製造する医薬品添加剤の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについて、リスクアセスメントを行い、必要と考えられる適格性評価を行うことで差し支えない。設備又は機器の新設、更新を行うような場合には、例えば、医薬品添加剤GMP自主基準（2010年版）第3部バリデーション基準が参考になる。

また、既存の設備又は機器を使用して製造を実施している場合には、一定期間ごとの定期点検（校正を含む）等にて正常に稼働していることを確認し、記録を作成し保管することで、当該設備又は機器の適格性を担保することが考えられる。

2. 既存製品のプロセスバリデーションについては、工程が安定しており製造条件の変更等がなく十分なロット数の試験検査結果及び製造記録が集積されている場合には、医薬品添加剤GMP自主基準（2010年版）第3部バリデーション基準の回顧的バリデーションを参考にして実施することが考えられる。

問：バリデーション時に「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する」評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」としななければならないか。

答：測定値の平均値±3σ値は評価方法の一つであり、その他、例えば、CV値、工程能力指数（Cpk）、管理図等を用いることとしても差し支えないが、その工程に係る変動要因の恒常性を検証することにより工程の安定性が評価できるものとしなければならない。

問：バリデーションの実施を他社に依頼することは可能か。

答：製造業者及びそのバリデーション責任者の責任のもとに、「他社」に依頼する業務の範囲を明確にし、バリデーションに関する手順書に一般的事項を規定し、かつ個別のバリデーションごとに作成するバリデーション実施計画書にも具体的事項を規定した上で、分析、統計処理等バリデーションの実務を一部、「他社」に委託しても差し支えない。

問：プロセスバリデーションを実施したロット以外に、バリデーションの目的でそれと同等の製造条件で製造した製品について、規定した製造方法どおりに製造されていることの確認、規格に適合していることの確認を行う等、出荷の可否判定を適切に実施した上で、出荷することは認められるか。

答：例えば、適格性評価で製造したロットがこれに当たる。この場合には、設問の条件以外に、プロセスバリデーションを実施したロットと同様に製造条件が確定されたものであり、あらかじめ適格性評価の実施計画書に出荷のための基準が設定され、検証結果としてそれを満たすことが確認されれば、出荷は認められる。

#### (6. 5. 5. 2 包装システム)

問：6. 5. 5. 2 包装システムの項にある直接の包装、容器の封の「封」とはどのような状態をいうのか。

答：開封したら元に戻せないものにより容器が閉じられている状態のことである。例えば、封にシールを使用するのであれば、そのシールを一度はがすと、再度その容器には貼れなくなるものであり、更に、社名等識別が可能な固有の記号等が記載され、一般的には市販されていないものという。または、はさみ等で切断すると復元できず、更にそれにも社名等識別が可能な固有の記号等が入っており、市販されていないものをいう。というイメージである。

#### (6. 6 測定装置及び監視装置の管理)

問：測定装置及び試験装置の校正や保守はどのような考え方で行えばよいか。

答：一律に規定できるものではないため、対象となる計器のリストを作成し、校正等の方法、頻度等について、製造する品目や、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、製品の品質へのリスクを勘案して、製造業者として自主的に定めればよい。

#### (7. 2. 4. 1 試験室の管理)

問：購入した試薬及び試液には、通常、名称、濃度等が表示されているが、それでも自社で全ての事項を表示し直すことを求めているのか。

答：購入した時点で既に表示されている事項に、不足がある場合について、これに補足して表示することによりよい。

#### (7. 2. 4. 6 不純物)

問：医薬品添加剤の残留溶媒の規格（許容限度）については、どのように対応すればよいか？

答：現在、ICH等の場で議論が深められているところであるため、今後のICH Q3Cでの結論や、局方等の公定書の改訂の内容等を踏まえて対応することが望まれる。

#### (7. 2. 4. 7 安定性)

問：添加剤の安定性試験を実施する際の包装容器について注意すべき事項はあるか。

答：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）ため、それらの違いによる差異も考慮すること。

問：7. 2. 4. 7 安定性の項に記載されている「モデル製品」アプローチとは、具体的にどのようなものか。

答：「モデル製品」アプローチとは、先ず、異なったグレード（例えば、分子量の違いや、粒子径等が異なる）で評価製品群を決定し、その評価製品群より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。この選択根拠は、科学的に適切であり、文書化されていなければならない。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、評価製品群の理論上の安定性の決定に使用できるというものである。

これを活用することによって、製造しているすべての製品品種の安定性試験を実施しなくても良いことになる。

なお、IPECより、安定性に関する以下のガイドラインが発行されているので参考にすること。

“The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010”

#### (7. 3 不適合品の管理)

問：不適合品を明確に区分して保管する際に留意すべき事項は何か。

答：例えば、パレット単位により区分し、「不合格品」等の表示をして他の製品等と物理的に分離区分

して保管したり、あるいは、コンピューターにより管理しているラック倉庫のような場合には、パレット単位で区分し、コンピューター上でも「不合格品」として明確に識別できる状態に管理されている等の状態が考えられる。

以 上