

事 務 連 絡

平成 28 年 8 月 24 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課

医薬品添加剤GMP自主基準について

医薬品の製造等に係る適合性確認の基準及び医薬品の製造業者等に対する遵守事項は、「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 16 年厚生労働省令第 179 号、以下「GMP省令」という。）により示しているところですが、日本薬局方収載医薬品のうち専ら医薬品添加剤として用いられるものについては、人体に対する作用が緩和なものとしてGMP省令の適用外としています。

今般、日本医薬品添加剤協会から、別添のとおり、上記日本薬局方収載品を含む医薬品添加剤に関して新たな「医薬品添加剤GMP自主基準」を策定した旨の連絡があったところ、医薬品添加剤の品質確保を図る上で適当と考えられるので、内容につきご了知いただくとともに、業務の参考としてご活用下さい。



2807 薬添協第 1 号  
平成 28 年 8 月 2 日

厚生労働省医薬・生活衛生局  
監視指導・麻薬対策課  
課長 伊澤知法 殿

日本医薬品添加剤協会  
会長 木住野元通



### 「医薬品添加剤 GMP 自主基準」について

謹啓 時下ますますご清祥のこととお慶び申し上げます。  
平素は医薬品添加剤業界発展のため種々ご高配を賜り厚く御礼申し上げます。

当協会では 1994 年以來、医薬品添加剤に係る GMP 自主基準の策定を行い医薬品添加剤の品質向上に努めて参りました。2014 年には、国際医薬品添加剤協会と英国の団体である医薬品品質グループにより協同して作成され、医薬品添加剤の品質向上のため欧米で利用されている「IPEC-PQG 合同 GMP ガイド 2006」との整合性はかるため「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014」の策定を行いました。

今般、厚生労働科学研究補助金 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業「GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」(主任研究者：医薬品医療機器総合機構品質管理部部長 櫻井信豪)の下、国立医薬品食品衛生研究所から檜山行雄先生、坂本知昭先生、埼玉医科大学から宮本裕一先生、当協会からは木嶋敬二専務理事を分担研究者として、また、医薬品添加剤を使用する製薬企業(日薬連、薬添 GMP 監査情報共有会等)と医薬品添加剤を製造する企業、医薬品添加剤自主基準適合審査会(GAB)等に研究協力者となっただき、最近の国際的動向等を踏まえて、上記「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014」について意見を収集、ご議論いただきました。その成果としまして、新たな医薬品添加剤 GMP 自主基準を再構築し、当協会の理事会の議を経て、別添のとおり策定致しましたので、ご連絡申し上げます。

また、今般、新たに策定致しました自主基準に加えて、本自主基準に関する Q&A を日本医薬品添加剤協会のホームページ (<http://www.ipec.gr.jp/>) に掲載しております。

今後ともご指導、ご協力の程、よろしくお願い申し上げます。

謹白

## 医薬品添加剤GMP自主基準

### 1 序文

#### 1. 1 目的

本文書は、医薬品添加剤製造業者（以下「製造業者」という。）が医薬品添加剤の製造に際して遵守すべき適切な製造管理及び品質管理に関する自主基準（医薬品添加剤GMP。以下「GMP」という。）を示す。本基準は、医薬品添加剤の品質を確保することにより、医薬品の品質向上を図ることを目的としている。

#### 1. 2 法規制の適用

本基準は、医薬品添加剤の製造管理及び品質管理のために遵守すべき事項を規定するが、他の法律等が適用される医薬品添加剤にあっては、それらの規定に合わせて本基準を適切に適用すること。

#### 1. 3 適用範囲

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。また、バッチ及び連続製造工程の双方に適用される。更に、本基準は、添加剤製造者を監査するもの及び製造業者双方に、医薬品添加剤製造に用いられている施設及び管理が適切であるかどうか、また医薬品添加剤が目的とする品質を有し、用途に適しているかどうかを確認するために有用である。新技術による製剤のような専門的な用途に使用される特定の医薬品添加剤の製造には、必要に応じて、求められる事項を追加する必要がある。

#### 1. 4 基準の取扱い

医薬品添加剤として使用される物質は多様で、医薬品用途以外にもしばしば使用される。製造業者は、本基準を自社の医薬品添加剤や製造工程（例えば、バッチもしくは連続製造工程）へどのように適用するかを検討すること。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や製造工程には適用することができないこともある。

#### 1. 5 文書構成

本基準は、IPEC（International Pharmaceutical Excipients Council、国際医薬品添加剤協会）-PQG（Pharmaceutical Quality Group、医薬品品質グループ）合同GMPガイドを参考にしたものである。第2項の一般的ガイダンスは医薬品添加剤の製造に適用するGMPの概要を示し、また、第3項から第8項は医薬品添加剤製造に適用すべきGMPを規定しており、医薬品添加剤の汚染を制限するために必要な事項を規定している。しかしながら、特定の医薬品添加剤への特有な要求事項を示すものではないため、製造業者は医薬品添加剤の特性及び製造工程の複雑さなどを勘案し、本基準の目的を達成できるように取組む必要がある。

### 2 一般的ガイダンス

#### 2. 1 医薬品添加剤

「医薬品添加剤」とは、医薬品製造販売承認書に規定した医薬品製剤の安定性、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い、「医薬品添加物規格 1998 について」（医薬発第 178 号厚生省医薬安全局長通知）及びその関連する改正通知に規定するもの他、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第 20 条第 1 項第 6 号及び第 7 号並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 96 条第 6 号及び第 7 号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品」（厚生労働省告示第 431 号、平成 16 年 12 月 24 日）により指定される日本薬局方収載品を含む。

#### 2. 2 医薬品添加剤のGMPの実践

本基準は、医薬品添加剤の製造の開始時点から適用し、製造の初期段階から最終段階、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、粉碎など医薬品添加剤の粒径の細分化は少なくとも本基準に従い実施すること。なお、本基準に基づく管理を実施する時点は、リスク分析及び製造工程の十分な知識に基づく判断により、決定すること。

### 3 品質マネジメントシステム

#### 3.1 一般要求事項

本項は、医薬品添加剤の製造に適用する品質マネジメントシステムの包括的原則を示したものである。製造業者は、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持つこと。品質に影響を及ぼす製造、試験又はその他の業務が外部に委託される場合でも、品質に対する責任は製造業者にあることから、製造業者は委託した業務について医薬品添加剤の品質保証に関連する管理項目を明確に業務委託先に示すこと。(6.4.2 購買情報 参照)

#### 3.2 文書化に関する要求事項

##### 3.2.1 一般

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。

##### 3.2.2 品質マニュアル

製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及び本基準にある適切なGMP及び品質マネジメントに関する基準を適用すること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。

この品質マニュアルには、品質マネジメントシステムの適用範囲、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、上記の事項は必ずしも一つのマニュアルに記載することを求めるものではない。

##### 3.2.3 文書管理

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めて、管理文書の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

製造業者は、GMPに関する手順を文書化し、実施し、維持すること。また、これら手順の承認、改訂、配布に関して適切な管理を行うことにより、全ての作業区域で最新の手順が適用され、旧版の文書が回収されていることを保証すること。文書の作成及び改訂をするときは、所定の部署に発行する前に、あらかじめ指定した者が照査及び承認すること。製品の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、承認すること。

最新の文書であることを容易に識別するために、管理文書には固有の識別記号、発行日及び改訂版数を記載することが望ましい。文書発行の責任部門を明確にすること。文書の改訂をするときは、改訂内容及び改訂理由などの改訂履歴を文書に記載すること。電子文書は上記の文書管理システムの要求事項に適合すること。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、法規制の要求事項を満たす必要がある。

##### 3.2.4 記録の管理

製造業者は、記録の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

要求事項への適合及び品質マネジメントシステムの効果的な運用の結果を記録し、保管すること。記録は読みやすく、識別可能であること。業務を委託する場合は、委託先の品質データも記録として保管すること。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、記入者が署名又は捺印し、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、修正理由、署名又は捺印し、日付を記載すること。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。また、容易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の施設内に保管すること。

#### 3.3 変更の管理

製造業者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更について評価し、変更の実施を承認するための手順を確立し、維持すること。例えば、以下のような変更が含まれる。

- ・原材料及びこれらの供給元
- ・原材料の規格
- ・試験方法
- ・製造設備及び分析機器
- ・製造工程
- ・製造場所

品質部門は、変更の最終承認に対して責任と権限を持つこと。製品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更については、必要に応じて、顧客及び必要ならば規制当局に通知すること。

#### 4 経営陣の責任

##### 4. 1 経営陣のコミットメント

上級経営陣は、顧客満足及び適切な法規制並びに本基準の遵守の重要性を組織内に周知するために品質方針及び品質目標を設定し、達成に向けて努力すること。また、品質マネジメントレビューのように文書化された品質目標の進捗は、定期的に照査すること。

##### 4. 2 顧客重視

顧客の要求事項を決定し、これに適合させることが上級経営陣の責任である。

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、製造工程、構造設備等を確認することを原則として認めること。

##### 4. 3 品質方針

上級経営陣は、企業の品質方針へのコミットメントを明示し、それが組織内で履行されることを保証すること。品質方針は、品質マネジメントシステムの継続的改善を補うものであること。また、経営陣は、会社の品質方針の策定に参画し、その展開、維持に必要な資源を提供すること。

##### 4. 4 計画

###### 4. 4. 1 品質目標

上級経営陣は製造業者として、その能力を維持して改善するために、GMP遵守の品質目標を設定すること。品質目標は組織全体に周知し、明示的な測定が可能でかつ品質方針と整合がとれていること。

###### 4. 4. 2 品質マネジメントシステムの計画

上級経営陣は、本基準の規定に適合するために必要な資源を特定するためのプロセスを設け、その結果に基づき適切な資源を提供すること。なお、社内の職員、顧客、規制当局又は外部の委託業者による監査に基づく指摘事項等を踏まえた評価は、必要な資源の特定のために用いられること。

上級経営陣は、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正しく維持されていることを保証すること。

##### 4. 5 責任、権限及び情報交換

###### 4. 5. 1 責任及び権限

上級経営陣は、責任及び権限を明確に定め、それを組織全体に周知すること。

以下の事項は、製造部門から独立している品質部門の責任とすること。

- ・品質上重要な作業が規定通り行われていることを保証すること。
- ・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。
- ・原材料、中間体及び製品の合否判定を行うこと。
- ・異常、逸脱がないことを確認するために、製造記録の照査を行うこと。逸脱があった場合は、それを十分に調査すること。異常、逸脱による製品の品質への影響の評価結果及び措置について確認すること。
- ・製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、医薬品添加剤の出荷可否を決定すること。
- ・品質に影響を及ぼす可能性のある工程、規格、製造方法及び試験方法の変更（3. 3 変更の管理 参照）の照査及び承認、並びに異常及び苦情の調査に関わること。

- ・製品が委託先の製造業者にて製造、加工又は保管されている場合でも、その適否判定の責任を持つこと。

- ・品質マネジメントシステムの自己点検計画を作成し、実施すること。

適切な管理（例えば、自己点検、教育訓練及び文書化）が行われる場合、品質部門は、その責任にて、幾つかの品質部門の業務を他の職員に委託してもよい。業務ごとの組織図は会社の上級経営陣との関連と同様に部署間の関連を示すこと。また、組織図に示された職位の職員に関しては、職務内容を明確にしておくこと。

#### 4. 5. 2 管理責任者

製造業者は、本基準の項目を適切に実施するために十分な権限をもつ管理責任者を任命すること。管理責任者は、品質マネジメントシステムへの適合性について、顧客及び法規制の要求事項の変更を含め、定期的の上級経営陣に報告すること。

#### 4. 5. 3 内部の情報交換

製造業者は、組織全体にGMP及び法規制の要求事項、品質方針、品質目標及びそれを達成するための手順に関する適切なシステムを設けること。品質マネジメントシステムの有効性に関する情報提供を行うこと。

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。

### 4. 6 マネジメントレビュー

#### 4. 6. 1 一般

上級経営陣は、組織が継続して本基準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。レビュー結果は記録され、その中に品質マネジメントシステムへの改善及び変更の必要性に関する評価を含めること。

#### 4. 6. 2 マネジメントレビューへのインプット

経営陣がレビューする事項には、例えば以下のような内容を含めること。

- ・自己点検及び外部監査の結果
- ・会社の業務に関する顧客からのフィードバック
- ・製品の適合性及びプロセスの実施状況
- ・前回のマネジメントレビューに基づき実施した事項
- ・顧客からの苦情
- ・是正措置又は予防措置の状況
- ・品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更

#### 4. 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、並びに顧客及び法規制の要求事項への製品の適合性の改善のための機会及び必要な資源を特定すること。推奨事項及び実施された事項について記録を作成すること。

## 5 資源の運用管理

### 5. 1 資源の提供

品質マネジメントシステムを実施し、維持して改善するために本基準の方法に従い、医薬品添加剤を製造、包装、試験、保管及び出荷するための適任者及び資源（例えば、装置、原材料及び構造設備）が提供されていること。

### 5. 2 人的資源

#### 5. 2. 1 一般

製品の品質に影響を及ぼす作業を行う職員は、割り当てられた仕事について適切な教育訓練を受け、適切な経験があること。なお、適切な教育訓練等のために、外部の専門家を利用することが出来る。

#### 5. 2. 2 能力、認識及び教育訓練

製造業者は、製造又は品質管理業務に従事する職員並びにその他製品の品質等に影響を及ぼす可能性のある者に対して、必要な教育訓練を提供するための手順を確立し、維持すること。

教育訓練には、職員が行う特定業務及び職員の役割に関係するGMPを取り入れること。職員が該当するGMPの原則を継続して理解するために、責任者は適切な頻度でGMP教育訓練を行うこと。経営陣は、職員に対して製品の汚染の防止に必要な予防措置を理解させるために、適切で継続的な衛生教育を確立すること。

教育訓練計画は、手順からの逸脱が顧客の製品の品質に影響を及ぼすことを職員に理解させるものであること。

### 5. 2. 3 職員の衛生

製品の汚染を防止するために必要に応じて頭、顔、手指、腕のカバーやその他の作業服を着用すること。アクセサリやその他の落ちやすいものはポケットの中のものも含めて取り除くか、カバーをすること。許可された職員だけが、制限区域として区画された建物や施設の領域に入ることができるようにすること。

職員は適切な衛生管理と健康管理を実施すること。医薬品添加剤の安全性、品質に悪影響を及ぼす可能性のある疾病、又は外傷（診察又は責任者の観察による）のある者は、その状態が改善するか、責任者によって医薬品添加剤の安全性と品質に影響を及ぼさない状態と決定されるまで、原材料、中間体及び製品に直接接触しないこと。職員は、医薬品添加剤に悪影響を及ぼす可能性のある健康状態を責任者に報告するように指導を受けること。

食品、飲料、個人用医薬品、タバコ又はその他の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。

## 5. 3 構造設備等

構造設備等については、医薬品添加剤の品質を保証し、汚染を避けるために、GMPの原則に従って管理、操作、清掃、維持すること（医薬品添加剤の品質に重要なじんあいの管理、微生物管理及び水質の管理を含む）。

### 5. 3. 1 建物及び設備

特に製品が作業所内の空気に曝されるところでは、製造工程と設備を設計する際に汚染の防止を考慮すること。医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管のための建物及び設備は適切に維持し、加工のタイプに適した清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。感受性や毒性の強い物質（例えば、除草剤、殺虫剤等）に関連する製造工程では、専用の設備の設置、又は医薬品添加剤の製造とは別な装置を使用すること。これが不可能な場合には、交叉汚染を避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し、文書化すること。原材料、中間体及び製品の試験に適切な設備があること。

### 5. 3. 2 装置

製品の製造、加工、包装、試験又は保管のための装置は適切に維持し、加工のタイプ（例えば、バッチもしくは連続製造工程）に応じて、清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。機能が目的に適したものであることを確認するため、事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、製品の品質に対する環境からのリスクを最小にするために適切な管理（例えば、閉鎖系システム内での加工）を行うこと。

#### 5. 3. 2. 1 装置の構造

処理工程に使用する装置の接触面は、製品の品質を変化させないように反応、混入、吸収をしない材質にすること。潤滑油や冷却剤のような物質は、原材料、中間体又は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。遠心機のバッグの取り外し、輸送ホースの使用（特に粉末の移送に用いる）、乾燥機やポンプの操作のような作業では、作業者が直接接触することによる汚染を最小限にするように装置を設計すること。移送及び処理工程の機器の清浄度維持の面から設計を評価すること。

可動部分のある設備は汚染のリスクを管理するためのシールやパッキング材が適切であるか評価すること。

#### 5. 3. 2. 2 装置のメンテナンス

手順を定め、医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管に用いる重要な機器の維持、管理をすること。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、設備運転記録、コンピュータのデータベース又はその他の適切な文書の形式で記録することができる。

#### 5. 3. 2. 3 コンピュータシステム

医薬品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・保守及び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のような適切な管理をリスクに応じて行うこと。

- ・装置とソフトウェアが目的どおりに機能するシステムと手順
- ・適切な間隔で装置を点検する手順
- ・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又はアーカイブシステムの保有
- ・変更を検証し、文書化して、責任者によってのみ行われていることの保証

#### 5. 3. 3 ユーティリティ

医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性のある製造、保管又は原材料の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）を評価して汚染や交叉汚染のリスクを管理するための適切な処置をとること。

#### 5. 3. 4 製造用水

医薬品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。

正当な理由がない限り、工程用の水は少なくとも、水道法に基づく水質基準、食品、添加物等の規格基準に基づく食品製造用水の水質基準又は世界保健機構（WHO）の飲用水水質ガイドラインに適合すること。上記の規格が医薬品添加剤の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。

製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。製品と接触する水は、製品の汚染リスクの管理での問題が生じないシステムとして常に加圧下（又は逆流を防止する手段の下）で供給すること。

### 5. 4 作業環境

製造時に製品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を整えること。また、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。

#### 5. 4. 1 空調システム

医薬品添加剤の品質を確保するために空調システムを導入する場合には、製造業者はその有効性を検証し、評価すること。

医薬品添加剤製造設備の空調システムは、交叉汚染を防止するように設計すること。同じ医薬品添加剤を取扱う専用区域では、排気の一部を同じ区域内で再循環することは許容される。共用区域で、特に数種の製品を同時に取扱う場合には、交叉汚染の可能性についてシステムの妥当性を評価すること。

#### 5. 4. 2 環境の管理

環境の管理は、汚染、熱、空気や光曝露による劣化を避けるために必要になることがある。必要な予防対策は、工程の段階に応じて適切に実施すること。

製品の品質を保証するために工程の一部で特別な環境（例えば、不活性気体、遮光）が必要な場合は、常にモニターすること。不活性気体を使用する場合は、その不活性気体は原料として扱うこと。特別な環境が保てなかった場合、それが医薬品添加剤の品質に影響のないことを示すために十分な検証をし、評価することや適切な根拠を文書化すること。このような環境に対する配慮は、医薬品添加剤の精製工程以降で、より重要となる。

#### 5. 4. 3 清掃及び衛生管理

医薬品添加剤の製造設備の設計では、適切な清浄度は重要な事項である。医薬品添加剤の製造、加工、包装、又は保管に使用される建物は、工程（例えば、開放系、閉鎖系）に応じて、適切に清潔で衛生的な状態を維持すること。



清潔で衛生的な状態の維持が医薬品添加剤の品質に欠かせない箇所については、手順書に清掃スケジュール、方法、建物や設備の清掃に用いる道具、薬剤についての適切な記載をするとともに清掃及び衛生管理の責任者を定めること。これらの手順に従い清掃し、その記録をつけること。

廃棄物は適切な時期に適切な方法で分別して処分すること。廃棄物が速やかに処分されない場合には、適切に識別すること。

#### 5. 4. 4 防虫管理

建物は、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入を防ぐ構造であること。げっ歯類や他の動物、害虫等の侵入によって製品品質に影響がないようにすること。

一部の原料、特に植物には、げっ歯類や他の動物の汚物あるいは侵入のような避け難い汚染の可能性がある。製造業者は、保管区域でのそのような汚染や侵入の増加や工場の他の区域への拡散を防ぐために適切な管理方法をとること。

#### 5. 4. 5 照明

清掃、保守及び適切な作業をやすくするために、十分な照明を設けること。

#### 5. 4. 6 排水

製品が環境に直接曝される区域では、排水管は適切な大きさとし、下水管に直接接続している場合には、逆流を防ぐために空気遮断、又は他の機械装置を設けること。

#### 5. 4. 7 手洗設備及び便所

適切な手洗設備には、必要に応じて水又は温水、石けん又は洗剤、エアドライヤー又は使い捨てタオルを備え、便所は清潔で作業区域から分離し、容易にアクセスできること。必要に応じて、シャワーや更衣のための設備を設けること。

## 6 製品実現

### 6. 1 製品実現の計画

製造業者は、製品の製造に必要なプロセスや管理について計画し、構築すること。これらのプロセス及び管理は、製品の製造に使用される製造工程、製品の規格、施設及び設備に適したものであること。適切なプロセスと管理の計画の重要な単位作業では、必要に応じて次の事項を含めること。

- ・適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順を含め、製品及び品質上重要な原材料についての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に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（6. 5. 3. 1 トレーサビリティ 参照）記録の作成と管理（3. 2. 4 記録の管理 参照）
- ・これらの計画を実行するための資源の提供
- ・汚染を最小限にするための環境及び衛生管理プログラム

### 6. 2 顧客関連のプロセス

#### 6. 2. 1 製品に関係する要求事項の明確化

製造業者は、医薬品添加剤の品質、表示、配送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なものか、法律又は法規制（例えば、薬局方の各条）に関するものかについて、両者で合意すること。顧客からの要求事項ではなくても、特定又は意図された用途に対して必要な条件であることが知られている場合には、それらの要求事項を考慮すること。

#### 6. 2. 2 製品に関係する要求事項のレビュー

製造業者と顧客は供給の開始までに、6. 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

ISO9001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、ISO9001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、品質部門により使用が許可されていない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 装置の清掃

製造業者は、清掃の手順を定め、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。

製品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、清浄な状態を保つこと。なお、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に実施すること。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、原材料、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、その製品の upstream 及び downstream 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製品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

原材料、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。試験の状況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

製品、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）又は製品の戸外での保管は、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、精度を有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

製品が製品規格に適合していることを確認する試験は、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製品に関して、それ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ごとに保管すること。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ごと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、医薬品添加剤ごとに設定すること。

### 7. 3 不適合品の管理

規格に適合しない原材料、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、その方法で製品が製造されてもよい旨を文書化されている場合のみ行うこと。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、製品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
- ・再処理された製品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
- ・製品の適格性（性能）

製品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製品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

医薬品添加剤	: Pharmaceutical Excipient 医薬品に添加剤として使用するもののこと。また、「医薬品添加剤全体」を表す総称。
逸脱	: Deviation 承認された指示又は設定された基準からの乖離。
汚染	: Contamination 製造、検体採取、包装、再包装、保管又は輸送時に生じる、原材料又は製品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	: Acceptance criteria 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	: Record 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	: Cross-contamination 他の原材料又は製品による原材料又は製品の汚染。
校正	: Calibration 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す値と真の値との関係を求めることをいう。
工程内管理	: In-process Control 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、製品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	: Customer 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	: Reprocessing 基準又は規格に適合しないものを含め、中間体、製品を工程に戻し、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	: Reworking 基準又は規格に適合しない中間体、製品について、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 : Top Management  
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。
- 原材料 : Material  
原料（含：出発物質、試薬、溶媒）、加工助剤、（当該製造所以外から提供された）中間体、添加物、表示・包装材料のこと。
- 中間体 : Intermediate  
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 : Traceability  
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 : Batch Production Process  
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 : Continuous Production Process  
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 : Validation  
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 : Quality Control  
規格に適合していることを確認又は試験すること。
- 品質に重要な事項 : Quality-critical  
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 : Quality Assurance  
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 : Expiry (Expiration) Period  
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 : Impurity  
中間体、製品の中に存在し、かつその混入が好ましくないすべての成分。
- モデル製品 : Model Product  
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 : Retest Date  
製造された日から一定の期間を経過した製品が、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 : Lot  
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 : Lot Number  
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