

製造



製品標準書



製品標準書

- 最終製品を何から、どのように、どこに注意して製造し、どのような基準をもって合格とするか。
- 医薬品GMP、医療機器QMSIにおいて、作成することが要求されている。
- GMP管理の趣旨（例えば、同じ品質の製品を製造し続けるという観点）から、品目ごとに、製品標準書を作成すべき。

製造

3

製品標準書の記載事項

- 医薬品GMPを参考に
 1. 販売名
 2. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号
化粧品であれば、製造販売届出年月日
 3. 成分及び分量
 4. 製品等の規格及び試験検査の方法
 5. 容器の規格及び試験検査の方法
 6. 表示材料及び包装材料の規格
 7. 製造方法及び製造手順（工程検査を含む。）

製造

4

製品標準書の記載事項

- 続き
 8. 標準的仕込量及びその根拠
 - 1/バッチ(ロット)はどのくらいの規模か。
 - 原料の安定性が良くないなどの理由で増し仕込みする場合等は、その内容と根拠を記載する。
 9. 中間製品の保管条件
 10. 製品の保管条件及び有効期間又は有効期限
 - 自主的に実施した安定性試験の結果等を参照できるように。
 11. 用法、用量、効果、使用上の注意
 12. 製造販売業者との取決めの内容がわかる書類
 - 輸送条件等についても考慮すること。
 13. 承認、規格によるもの以外については、設定の根拠

製造

5

製品標準書の形式

- 製造所により作成形式はまちまち。
自社に適した、管理及び利用がしやすい製品標準書を。
 - 全て一冊にまとまっている。
 - 製品標準書は紙1枚で、一般的事項及び承認書、規格書、標準作業書、等へのリンクのみが記載されている。
(各文書も含め、製品標準書と位置づける。)

製造

6

原料及び包装材料



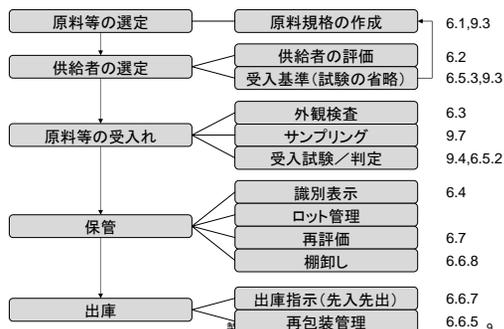
6.1 原則

- 購入する原料及び包装材料は、最終製品の品質に関連して定められた判定基準に合致すること。

製造

8

原料及び包装材料



原材料等規格

製品標準書又は原料・資材規格において規格等を定める。

【規格等を設定する際に考慮する事項の例】

- 規格及び判定基準
- サンプルングの方法及び場所
- 試験検査の方法
- 公定書や承認書より厳格又は公定書等がない規格及び試験検査を用いる場合、その根拠
- 外部試験検査機関を用いて行う試験等の項目
- 保管条件
- 再評価までの期間
- 供給者(購入管理事項)
- 供給者の試験データを受入に利用する場合、その根拠
- 再利用の可否、封の方法

製造

等

10

6.2 購入

- 原料及び包装材料の購入は次の事項に基づくこと。
 - 供給者の評価及び選定
 - 実施する選定の種類、判定基準、欠陥又は変更の際の措置、輸送条件などの技術条項の設定
 - 支援及び監査などの、会社と供給者の間の関係及び交流の設定

製造

11

供給者の評価及び選定

- 医薬品GMPでは、基本的に非要求事項。
- 医療機器QMS, ISO9001等では要求事項。
- 評価項目、判定基準については、自社に合ったものを作成する必要がある。
 - 【採用時評価項目(例)】
 - 経営的基盤、生産能力、品質保証体制、連絡体制、価格
 - 【定期評価項目(例)】
 - 不適合発生状況、不適合発生時の対応、納期
- 可能な限り、客観性のある評価基準を設けること。

製造

12

原料及び包装材料の受入れ

6.1 原則

購入する原料及び包装材料は、最終製品の品質に関連して定められた**判定基準に合致**すること。

6.3 受入れ

- 注文書、送り状、引渡品を確認すること。
- 原料及び包装材料の輸送用コンテナの完全性を**目視点検**すること。必要に応じて、**輸送データの追加的な点検**を行うこと。

6.5.3 設定された(確立された)技術要件、経験、及び供給者の知識、**供**者の**監**査及び**合**意された**供**給者の**試**験方法がある場合にのみ、供給者の分析証明書に基づいて原料及び包装材料を受け入れることができる。

製造

13

受入試験の省略

【参考】医薬品GMP Q&A(試験検査の一部省略)

- 製造業者等が、当該原料又は資材がその使用目的に適した品質を保証するシステムの下に製造されていることを確認。
- 製造業者等が、省略の前に少なくとも3ロット又は3管理単位の全項目についての試験検査を行っており、定期的に供給者の結果と相関性を有していることを確認していること。
- 自らの調査で、試験検査結果が安定し、規格幅からみて不合格になるおそれがないこと。
- 定期的に自ら試験検査を行うこと。
- 外観検査及び確認試験については、製造業者自ら実施すること。

化粧品には かなり厳しい!

製造

14

受入試験の省略

【参考2】原薬GMPガイドライン(ICH Q7)

7.30 原材料等の各ロットの確認のために、少なくとも一つの試験を行うこと。製造業者が供給業者を評価するシステムを有する場合には、供給業者の試験成績書を他の試験項目の実施に代える場合がある。

製造

15

受入試験の省略

では、化粧品では？

例えば、

原料の使用目的に照らし、重要と思われる項目については、自社で試験し、その他の項目は、規格書等に供給者の品質管理システム等の評価を記載した上で、供給者の試験成績書の確認をもって受入検査とする。供給者の定期的評価も実施。

- 製造販売業者がどこまで求めるかという部分等もありますので、自社で適切と考える受入試験を実施してください。

製造

16

受入試験の実施

- 受入試験の実施、判定及びそのためのサンプリングは基本的に品質部門の業務
- 製造部門：
原材料の受領→未試験の表示→受入試験の依頼→結果の受領→合格製品の保管
- 品質部門：
試験依頼の受領→サンプリング→試験の実施→結果の判定→結果の通知→製品への表示

★ 各部門の連携について、手順上齟齬がないように。

製造

17

識別

6.4.4 識別情報

製造部門で貼付

品名:	(自社名称:)
受入日:	数量:
供給者名称:	
供給者LOT:	原料LOT:

品名	LOT	6.5.2
合格		
判定日:	年 月 日	
使用期限:	年 月 日	
承認:	品質管理責任者	○ ○ ○ 印

平成 年 月 日
 実施者
 品質管理課
 購買物流課
 ○
 ○
 ○
 印印

品質部門で貼付

製造

17

不合格品

基本

- ラベルによる識別
- 場所による識別

その他

- 合格しないと当該LOTの出庫指示が出せないようなコンピュータシステム

等

製造

19

6.6 保管

- 保管条件は原材料に適したものとし、必要に応じ、条件に適合していることを監視する。(6.6.1-6.6.3)
- 容器は閉じ、床から離して保管する。(6.6.4)
- 再包装時は元と同じ表示をする。(6.6.5)

製造

20

6.6 保管(2)

- 使用してはならない原材料の管理方法(6.6.6)
- 先入れ先出し(6.6.7)
- 棚卸し(6.6.8)
不一致時は是正措置を実施
- 再評価(6.7)
使用期限を超過した際にリテストを実施する場合は、手順化しておく。

製造

21

6.8 生産用水の管理

- 製造等に必要の水質レベルを設定する。
例) 常水、上水、蒸留水、外原規精製水
- 水質を試験検査又はパラメータの監視により水質を確認の上、使用する。
- 水処理システムは消毒可能なものとする。
- 汚染及び長期間貯留がないようにする。
- 水処理装置に使用する材料は、水質に影響を及ぼさないものを選択すること。

製造

22

製造



製造作業

- ISO22716では、製造工程のうち、秤量からバルクの製造までを指す。
- 充填、包装、表示及び保管は、「包装工程」
- 薬事法に基づく「包装・表示・保管工程」とは異なる。

製造

24

7.2.1 関連文書の完備

- 7.2.1.1 関連文書は、製作用業の各段階で利用できるようにしておくこと。
- 7.2.1.2 製作用業は次のものなど製造に関する書類類によって行うこと。
 - a) 適切な機器
 - b) 製品の処方
 - c) 関連文書に従って識別され、**バッチ番号**及び量を示した全ての**原料**リスト
 - d) 原料の投入、温度、速度、混合時間、**サンプリング**、機器の清掃、バルク製品移送などの各段階についての詳細な製作用業

製造

25

製造指図書

- 7.2.1関連文書の完備の要求を満たすものとして作成。
- 記載事項は、7.2.1.2のほか、
 1. 指図者及び指図年月日
 2. 製品の名称、外観、バッチ番号(7.2.3)
 3. 各工程における理論収量
 4. その他、注意事項
例えば、工程管理試験(7.2.5)、管理値及び参考値

製造

26

開始時の点検

- 製作用業に関する全ての文書が利用できること。
- 全ての原料が使用でき、出庫が承認されていること。
- 適切な機器が使用できるようになっており、稼働できる状態になっており、清潔であり、必要に応じ消毒されていること。
- 作業区域が前作業等の影響がないよう片づけられていること。

製造

27

開始前点検結果の記録

- 機器が整備済みであること、作業室が清掃済みであること等は、製造記録書に記載することが望ましい。

製造

28

7.2.3 バッチ番号の指定

- 製造されたバルクの各バッチにバッチ番号を指定すること。この番号は**最終製品のラベルに表示されるバッチ番号と同じである必要はないが**、同じでない場合は、最終製品の番号に**容易に関連づけられる**ものであること。
 - 1つのバルクから複数回充填、包装等を行う場合、最終製品のバッチ番号は、充填等作業ごとに付番される。指図書、記録書等でトレースできるように記録すること。

製造

29

工程作業の識別

- 原料の秤量、製造、バルク製品の保管まで、製品の汚染、混同等がないよう適切に識別表示された機器、容器、器具等を使用する。
- バルク製品への表示要求事項(7.2.4.3)
 1. 名称又は識別コード
 2. バッチ番号
 3. 保管条件必要に応じ、記載事項を追加すること。

製造

30

7.2.5 工程管理

- 工程管理項目とその判定基準を定める。
- 工程管理は所定のプログラムにより行う。
- 判定基準を満たさない場合→逸脱管理

製造

31

バルク製品の保管

- 保管条件の設定
- 最長保管期間の設定
- それ以降使用するのであれば、再評価基準の設定

→ これらに基づき実行、表示、記録

製造

32

原料の再保管

- 原料が秤量後使用されず、在庫に戻すことを意図して、それが許容できる場合は、容器を閉じ、適切に識別すること。

- 無条件に許容できるのか。
何か条件をつければ許容できるのか。
許容可能と判断した根拠は？
条件を満たすことを証明する試験等の方法、結果の記録方法 等

製造

33

製造記録

- 指図どおり製造作業を実施し、管理項目に逸脱がなかった(あった場合は適切に措置した)ことを記録
- 製造指図書兼記録書とし、左に指図、右に記録をつけるケースが多い。
 - 作業室への紙の持ち込みの減少
 - 記入項目、逸脱発生等がわかりやすい
- 作業者→製造管理責任者→品質部門→出荷判定者

製造

34

指図書／記録書作成時の工夫

- なるべく穴埋め式
- 指図欄と記録欄を明確に区別
 - 指図欄は太線で囲う、フォントを変える。
- 管理幅は記入欄に記載しておき、作業者が容易に逸脱に気づくよう工夫

加熱工程 75°C 75°C到達後15分間	[]°C, []分 管理値:温度 65~85°C 参考値:時間 15~20分
-----------------------------	--

※温度チャートを添付すること。

製造

35

指図書／記録書作成時の工夫

- 中間製品等のサンプリングのタイミングを指図し、品質管理部門のサンプリングを確認した記録をつける。
 - 品質部門の指示に基づき製造部門でサンプリングを実施した場合は、その記録、立会者等
- 同様の機器がある場合、使用する機器を指図し、当該機器を使用した記録をつける。

製造

36

包装



包装工程

- 充填（一般区分）を含んでいることに注意。
- 条項の構成は製造工程とほぼ同じ。
【追加】
 - 識別コードの付与
 - オンライン制御装置の定期的点検
 - 仕掛品の取扱い
仕掛品を認める場合は、混同又は誤表示が生じ
ないよう措置を講じる。

製造

38

生産に従事する作業員

- 各作業を行うために必要な教育を受け、能力を身につけているか。
 - 入室手順
 - 機器の操作
 - 記録の方法、数値の取扱い
 - 工程管理試験
 - 異物目視検査の不適合判定能力

製造

39

最終製品



出荷

- 8.2.1 全ての最終製品は、市販する前に、確立された試験方法に従って管理され、判定基準に適合すること。
- 8.2.2 製品の出荷許可は、品質に責任のある権限所有者が行うこと。

出荷判定者： あらかじめ定めた品質部門の者

出荷判定資料： 製造・包装指図／記録、試験結果報告、
保管記録、衛生管理状況、逸脱・苦情等の状況

製造

41

最終製品の保管

- 所定の場所（保管所）に、適切な条件下で、適切な期間保存する。
- 出荷可、検査中、不合格等状態表示を行う。（又は同等の管理システムを設ける。）
- 梱包には、少なくとも名称及び／又は識別コード、製造番号、特別な保管条件及び数量を記載する。

製造

42

最終製品の保管

- 先入れ先出しの原則
- 定期的な棚卸し及び品質確認
- 判定基準を満たす最終製品の出荷を確実にする措置(必要に応じ予防措置)

返品の取扱い

- 返品の見別、別区域保存
- 返品のあらかじめ定めた基準による評価
- 返品を再度出荷する場合の出荷許可
- 再加工した場合は区別し、出荷許可されていない再加工品流通を防ぐ方策
 - もし再出荷、再加工を実施するならば、再加工等に伴うリスクの増加の有無を評価し、必要に応じ、追加の試験、特別なモニタリング等を行うべき
(医療機器QMSの特別採用)