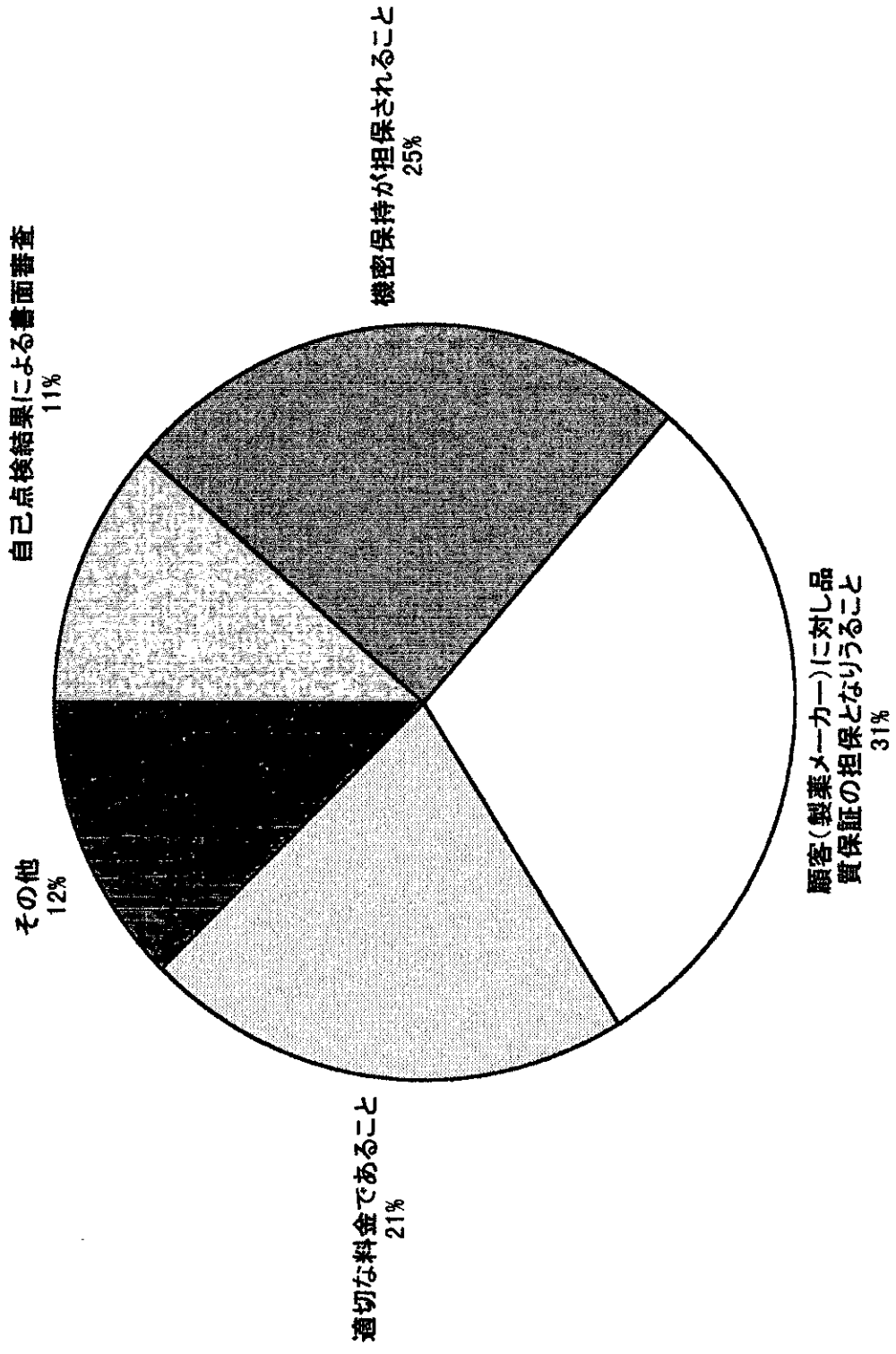
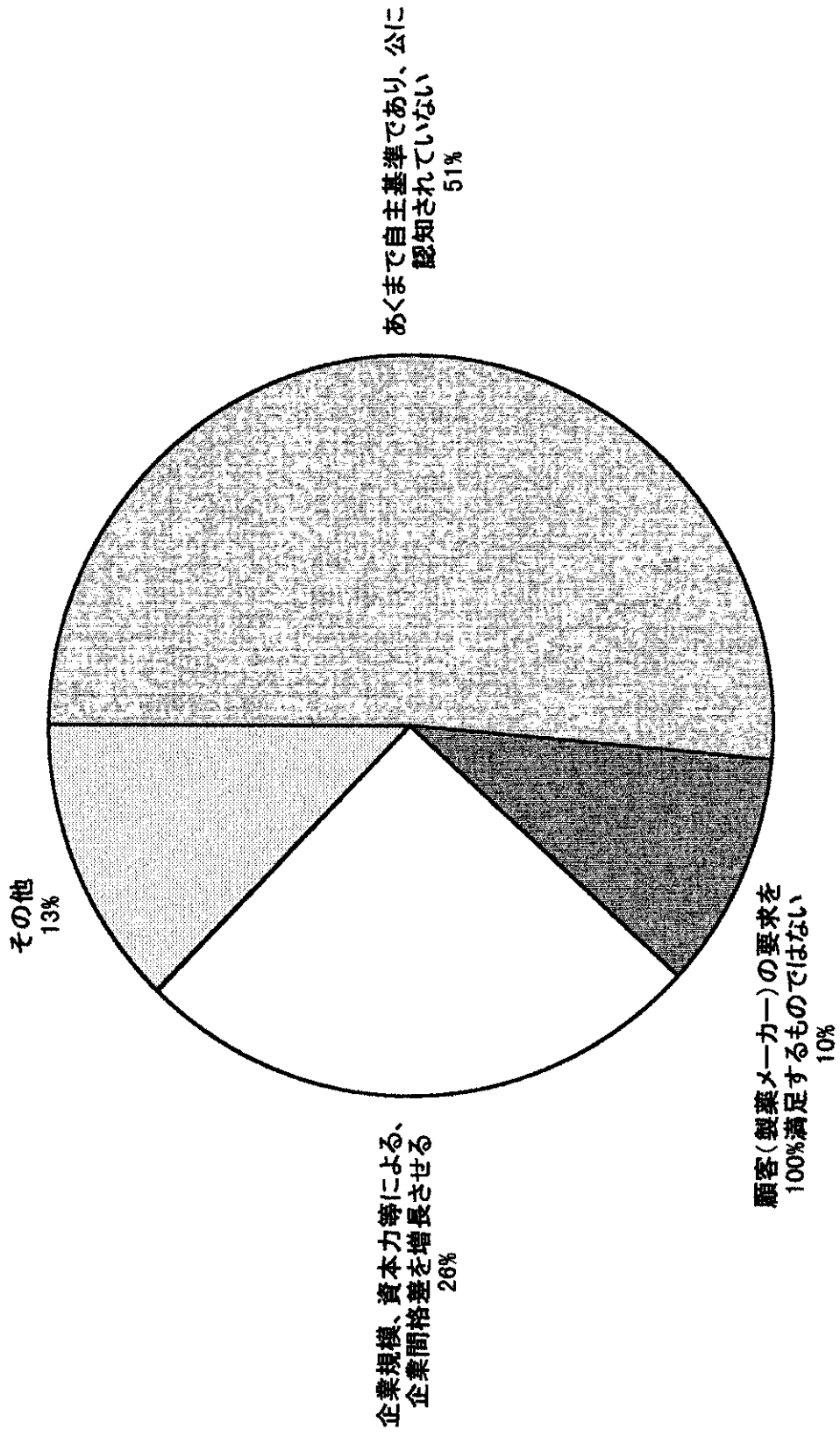


411 審査・認定制度の条件付費成の条件は



412 審査・認定制度に導入反対の理由は



## 「医薬品添加剤GMP自主基準」について

### はじめに

厚生科学研究

「医薬品添加剤の品質確保のあり方に関する研究」

「医薬品添加剤の品質確保に必要な構造設備に関する研究」

### 1. 自主基準作成の経緯

平成7年度：GMP 自主導入状況調査

平成8年度：GMP 自主基準ソフト案

平成9年度：GMP 自主基準ハード案

平成10年度：GMP 自主基準試行準備

### 2. 国際的な動向

日、米、欧添加剤協会設立

IPEC-アメリカ、ヨーロッパ：医薬品添加剤 GMP 策定

WHO：医薬品添加剤 GMP 策定

### 3. 医薬品について

#### 3.1 最近の動向

##### 1) 医療の動向

医療は誰のためにあるのか

治療から治癒へ

医療の範囲の拡大

##### 2) 医薬品に求められる品質

医薬品はどのように開発され消費されるのか

開発→申請→承認→製造→流通→GPMSP（市販後副作用調査）

有効性と安全性

患者のために、製薬企業の責任は重い。

### 3) 国際調和の動向

#### ICH

国際調和のメリット、デメリット

### 3.2 医薬品の品質保証

許認可の面

流通段階での品質チェック

GMP の許可要件化

## 4. 添加剤の GMP について

### 4.1 GMP とその必要性

文書管理方法の変化

形式重視から利用重視へ

### 4.2 自主基準について

日本の GMP 法制化より自主基準が多い。(表 1)

自主基準が基本

### 4.3 添加剤メーカーの責任範囲

GMP の自主導入状況 (表 6)

未実施の理由 (表 6)

必要管理項目 (表 8, 9)

添加剤の特殊性

医薬品用途の低さ

表1 GMP 体系図

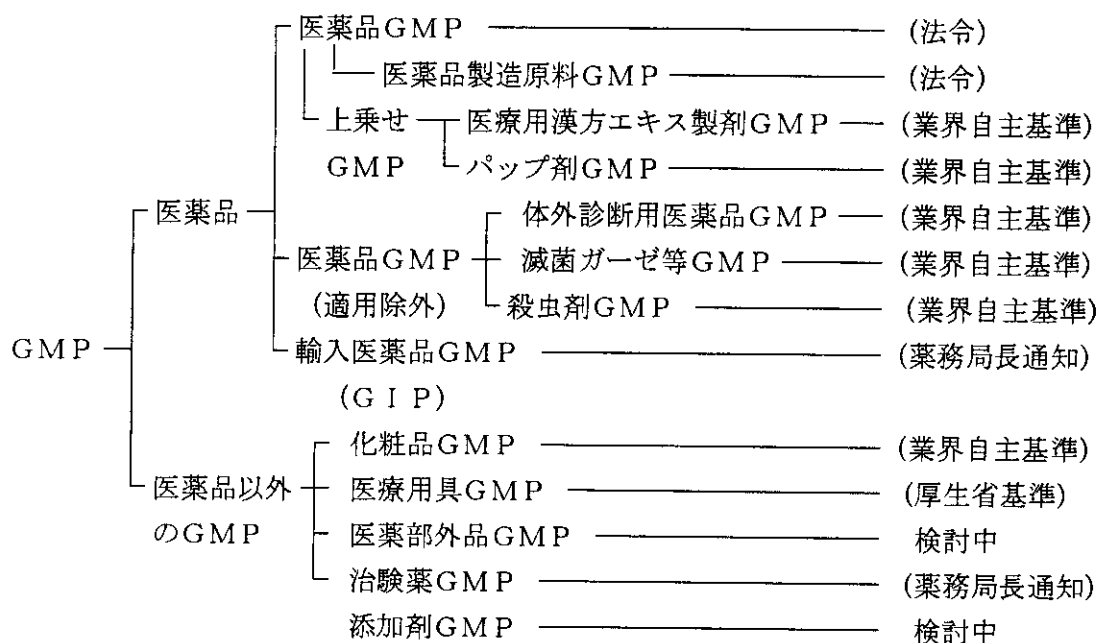


表2 調査書の質問事項

1. 会社の概要

- 1.1 会社の資本金：
- 1.2 製造形態：
- 1.3 経営方針：
- 1.4 業務の担当区分は明確か：
- 1.5 責任と権限の範囲は明確か：
- 1.6 内部品質監査制度はあるか：
- 1.7 教育訓練を計画的に行っているか：

- 2.10 政府機関、顧客等の査察を受けたか：
- 2.11 製造設備はこの製品専用の設備か：
- 2.12 製造設備は密閉系か開放形か：
- 2.13 小分/包装工程は製造設備から独立しているか
- 2.14 製品の試験検査を行っているか：
  - 2.14.1 (いる場合) 試験検査は自社で行っているか：
- 2.15 製品のMSDはありますか：

2. 製品の内容

- 2.1 製品の医薬品添加剤用途比率：
- 2.2 製品に他のメーカーがあるか：
- 2.3 医薬品添加剤としての輸出はあるか：
- 2.4 どのような医薬品に使用されているか：
- 2.5 公定書に収載されているか：
- 2.6 その場合：公定書表示をしているか：
- 2.7 GMPを自主導入しているか：
  - 2.7.1 (いる場合) GMPの実施範囲は：
  - 2.7.2 (いる場合) 管理薬剤師はいるか：
- 2.8 GMP未導入の理由は：
- 2.9 ISO9000の審査登録を受けているか：

3. 代表製品の管理状況

- 3.1 原料管理
  - 3.1.1 法規制を受ける原料を使用しているか：
  - 3.1.2 原料のロット管理をしているか：
  - 3.1.3 原料の不純物管理をしているか：
  - 3.1.4 原料の保管場所を定めているか：
  - 3.1.5 原料の保管方法を定めているか：
  - 3.1.6 保管場所の清掃記録はあるか：
  - 3.1.7 原料の購入規格はあるか：
  - 3.1.8 原料の受け入れ試験を行っているか：
    - 3.1.8.1 (いる場合) 受け入れ試験の範囲は：

- 3.1.9 受け入れの合否判定をしているか：
  - 3.1.9.1 (いる場合) 合否判定部門はどこか
- 3.1.10 不合格発生の処置手順を定めているか：
- 3.1.11 原料メーカーの監査を行っているか：
  - 3.1.11.1 (いる場合) 監査の頻度は：
- 3.2 容器及び表示材料管理
  - 3.2.1 容器の種類は：
  - 3.2.2 容器の保管場所を定めているか：
  - 3.2.3 容器は識別管理しているか：
  - 3.2.4 容器は払い出し管理をしているか：
  - 3.2.5 容器の購入規格はあるか：
  - 3.2.6 容器の受け入れ検査をしているか：
    - 3.2.6.1 (いる場合) 受け入れ検査の方式は：
    - 3.2.6.2 (いる場合) 合否判定部門はどこか：
  - 3.2.7 ラベルは識別保管しているか：
  - 3.2.8 ラベルの払い出し管理をしているか：
  - 3.2.9 保管場所の清掃基準はあるか：
  - 3.2.10 容器・ラベル印字内容を確認しているか
  - 3.2.11 不合格発生の処置手順を定めているか：
  - 3.2.12 ローリーの洗浄・確認方法を定めているか(使用の場合)：
  - 3.2.13 容器・ラベルメーカーの監査を行っているか：
- 3.3 製造設備管理
  - 3.3.1 製造設備は他の設備と分離されているか：
  - 3.3.2 包装(充填)室は製造設備から隔離しているか：
  - 3.3.3 包装室には前室があるか：
  - 3.3.4 包装室には付属の更衣室があるか：
  - 3.3.5 包装室の入り口にエアシャワー、手洗い等の設備があるか：
  - 3.3.6 包装作業員と製造作業員は区別しているか
  - 3.3.7 設備機器からの異物混入に配慮しているか
  - 3.3.8 設備機器の材質は確認されているか：
  - 3.3.9 プラントの定期点検をしているか：
  - 3.3.10 定期点検・整備の記録はあるか：
  - 3.3.11 製造設備・機器・計量器の点検・校正を行っているか：
    - 3.3.11.1 (している場合) その記録はあるか
- 3.3.12 製造室、包装室、設備機器の清掃基準はあるか
- 3.3.13 空調に使用する空気の管理をしているか：
  - 3.3.13.1 (している場合) その記録はあるか：
- 3.4 製造管理
  - 3.4.1 製造関係の標準書類は制定されているか：
  - 3.4.2 工程には精製工程があるか：
  - 3.4.3 製造方式は連続かバッチか：
  - 3.4.4 原料のロット管理をしているか：
  - 3.4.5 製品のロット管理をしているか：
  - 3.4.6 製造記録を作成しているか：
    - 3.4.6.1 (いる場合) その記録を保管しているか：
  - 3.4.7 異物混入防止対策を実施しているか：
  - 3.4.8 製造工場、倉庫等の防虫・防鼠対策を実施しているか：
  - 3.4.9 使用水の品質を管理しているか：
  - 3.4.10 空気の清浄化管理をしているか：
  - 3.4.11 品種切り替えがある場合、その手順書はあるか
  - 3.4.12 品種切り替えがある場合、切り替え後の交叉汚染の確認をしているか：
    - 3.4.12.1 (している場合) その記録はあるか：
  - 3.4.13 品質に影響する工程変更の手続きを定めているか：
  - 3.4.14 工程変更後の品質評価及び初期流動管理をしているか：
    - 3.4.14.1 (いる場合) その記録はあるか：
- 3.5 品質管理
  - 3.5.1 品質管理に関する基準書類は制定されているか
  - 3.5.2 製品はロット毎に試験検査を行っているか：
    - 3.5.2.1 (いる場合) その試験は自社で行っているか：
    - 3.5.2.2 (いる場合) その試験検査は規格の全項目について行っているか：
  - 3.5.3 製品の合否判定はしているか：
  - 3.5.4 試験検査記録は保管しているか：
  - 3.5.5 不合格発生処置手順を定めているか：
  - 3.5.6 微生物限度試験を行っているか：
    - 3.5.6.1 (いる場合) その試験の頻度は：
  - 3.5.7 異物検査を行っているか：
    - 3.5.7.1 (いる場合) その検査の頻度は：

- 3.5.8 副生不純物、残留溶媒等の試験を行っているか：
  - 3.5.8.1 (いる場合) その試験の頻度は：
- 3.5.9 試験検査機器の点検・校正を行っているか
  - 3.5.9.1 (いる場合) その記録はあるか：
- 3.5.10 試薬・標準液の有効期限を定めているか
  - 3.5.10.1 (いる場合) 容器に表示しているか
- 3.5.11 ロットの均一性を確認しているか：
  - 3.5.11.1 (いる場合) その記録はあるか：
- 3.5.12 ロット間変動を確認しているか：
  - 3.5.12.1 (いる場合) その記録はあるか：
- 3.5.13 試験精度を把握しているか：
  - 3.5.13.1 (いる場合) その記録は：
- 3.6 安定性試験
  - 3.6.1 製品の保存試料はあるか：
  - 3.6.2 製品の安定性試験を行っているか：
    - 3.6.2.1 (いる場合) その記録はあるか：
  - 3.6.3 品質保証期間を定めているか：
    - 3.6.3.1 (いる場合) その期間は安定性試験の結果に結果に基づいているか
- 3.7 倉庫管理
  - 3.7.1 製品は品種別、ロット別に識別管理しているか
  - 3.7.2 ロットの先入れ、先出しは行っているか：
  - 3.7.3 温度、湿度等の保管条件を定めているか：
  - 3.7.4 倉庫の清掃基準を定めているか：
- 3.8 出荷管理
  - 3.8.1 出荷(出庫)管理台帳はあるか：
  - 3.8.2 製品の荷姿には封印があるか：
  - 3.8.3 試験成績書を添付しているか：
- 3.9 苦情処理
  - 3.9.1 苦情処理システムは確立されているか：
  - 3.9.2 再発防止対策の効果確認をしているか：
    - 3.9.2.1 (いる場合) その記録はあるか：
- 3.10 返品処理
  - 3.10.1 返品処理システムは確立されているか：
  - 3.10.2 返品処理の記録はあるか：
- 3.11 委託製造
  - 3.11.1 委託先との責任分担は明確か：

表 3 調査書の回収状況

調査書送付会社数	186社
回答会社数	118社 (回収率63.4%)
有効回答数	103社 (有効回答率55.4%)

表 4 資本金別評価点

資本金	評価点
100億円以上	77.92
100億円未満	62.70
10億円未満	58.28
1億円未満	67.76

表5 企業のGMP達成指標の集計結果

質 問	回 答 (数字は%)	
1.3 経営方針はあるか	ある 92	ない 8
1.4 業務の担当区分は明確か	明確 93	不明確 7
1.5 責任と権限の範囲は明確か	明確 92	不明確 8
1.6 内部品質監査制度はあるか	ある 59	ない 41
1.7 教育訓練を計画的に行っているか	いる (階層別) 30	
	いる (職能別) 32	
	いる (不定) 28	
	OJTのみ 10	

表6 自主GMPの導入状況

質 問	回 答 (数字は%)	
2.7 GMPを自主導入しているか	いる (全工程) 31	
	いる (部分工程) 19	
	いない 50	
2.7.1 (いる場合) GMPの実施範囲は	ハード・ソフト 82	
	ソフトのみ 16	
2.7.2 (いる場合) 管理薬剤師はいるか	いる 97	
	いない 3	
2.8 GMP未導入の理由は	法規制がない 64	
	顧客要求がない 19	
	コスト的な背景 6	
	GMPを知らない 1	
	その他 10	

表7 外部査察の状況

質 問	回 答 (数字は%)	
7.10 政府機関、顧客等の査察を受けたか	FDA 1	
	厚生省 関連 20	
	海外の顧客 5	
	国内の顧客 17	
	その他 6	
	ない 51	



表 8 医薬品の回収件数（厚生省・医薬品の回収件数及び内訳より）

品質不良による回収件数

平成7年	57件（国内製造品：48件，輸入・販売品：9件）
平成8年	49件（国内製造品：38件，輸入・販売品：11件）

異物混入不良品について

異物混入が原因である回収

平成7年	26%
平成8年	49%

表 9 医薬品の品質にかかる苦情について（日薬連のアンケート調査より）

内服固形剤の苦情発生件数（アンケート回答418社での発生件数）  
と苦情の内容別比較

内容	件数
異物混入	1422 (73%)
異品種混入	19 (1%)
微生物汚染	5 (0.3%)
表示違い	50 (3%)
入目不良	437 (22.7%)

異物の種類と発見会社数（全回答会社に対する比率）

種類	会社数
着色異物	95 (23%)
毛髪	83 (20%)
繊維類	75 (18%)
樹脂片	60 (14%)
紙片	60 (14%)
金属片	42 (10%)
塵埃	34 (8%)
塗装片	27 (6%)
虫類	22 (5%)
木片	12 (3%)
ガラス片	6 (1%)
その他 *	44 (11%)

\*（潤滑油，炭化物，ゴム輪，ゴム片，ブラシの毛等）

**医薬品添加剤GMP自主基準**

**ソフト(案)・ハード(案)**

## [OHP資料]

1. 本自主基準案（ソフト）と医薬品GMP及びIPECガイドラインの比較
2. GMP管理組織の概念図
3. 文書体系の概念図
4. GMP（ソフト）管理のフロー
5. 本自主基準案（ハード）と薬局等構造設備規則（第5条の1）及びIPECガイドラインの比較

## GMPソフトの比較表

規定項目	医薬品GMP	本自主基準案	IPEC-GL
人・組織	1. 製造管理者 * 薬剤師  2. 製造管理責任者 3. 品質管理責任者 4. バリデーション責任者 5. 自己点検責任者 6. 教育訓練責任者 7. 品質管理部門の独立 8. 製造管理責任者の品質管理責任者の兼任禁止 ...	1. ← * 薬剤師、但し、5年間の猶予期間  2. ← 3. ← 4. ← 5. ← 6. ← 7. ← 8. ←  9. GMP組織図の作成 明示	4.1.1 品質方針 品質システムの統一と遂行責任を負うために適当な職員を任命  4.1.2 組織 1) 部門間の関係を示す機能別組織図 * 最低限 品質管理, 品質保証製造保全, 装置技術の機能業務を明記 2) 品質管理部門の独立 • 原料, 資材, 中間品, 製品の承認/拒絶 • 製造記録の検証 • 定期的な査察, 教育の責任 • 工程, 規格, 手順, 試験法の変更承認 • 不適合, 苦情調査の権限  4.1.5 コンサルタント 製造, 加工, 包装, 保存を支援するコンサルタントは資格認定されていること
製造管理者の業務	1. 製造管理責任者・品質管理責任者の統括 2. 出荷の可否決定 3. バリデーション, 自己点検, 教育訓練, 製造受託業者の業務適性確認及び改善指示事項の実施状況確認 4. 苦情処理業務, 回収処理業務 5. 製造業者は, 製造管理者の業務遂行上の障害排除義務	1. ← 2. ← 3. ←  4. ← 5. ←	4.1.5 コンサルタント 製造, 加工, 包装, 保存を支援するコンサルタントは資格認定されていること
製造管理責任者の業務	1. 製造指図書作成 2. 医薬品の製造 3. 製造記録作成 4. 表示・包装の適性確認記録	1. ← 2. 医薬品添加剤の製造 3. ← 4. ←	1. 製品製造・管理の手手順書(4.2) 3. バッチの製造と管理の記録(4.16) 4. 表示(4.8.1)

規定項目	医薬品GMP	本自主基準案	IPEC-GL
	5. 原料・製品・資材の保管・出納記録 6. 構造設備の洗浄確認・記録作成 7. 作業員の衛生管理・記録作成 8. 構造設備の定期点検・整備・記録 9. 立ち入り制限, 等 10. 製造管理の適性確認と製造管理者への結果報告 11. 製造・保管・出納・製造衛生記録の3年間保存	5. ← 6. ← 7. ← 8. ← 9. ← 10. ← 11. ←	5. 取り扱い, 貯蔵, 包装保存, 出荷(4.15) 6. 工程管理(4.9) 7. 従業員の責任(4.1.3) 8. 工程管理(4.9) 9. 従業員の責任(4.1.3) 10. 品質管理部門による検証(4.1.2.前出) 11. 品質記録(4.16)
品質管理責任者の業務	1. 原料, 資材, 製品の検体採取, 試験検査, 記録 * 試験検査の補則 ・小分け: 他の試験検査機関(特定) ・原料, 資材: 当該製造業者の他の試験検査設備又は厚生大臣指定試験検査機関  ・製品の高度な理科学試験及び動物を用いる試験検査: 当該製造業者の他の試験検査設備又は厚生大臣指定試験検査機関  ・製品試験検査: 当該製造業者の他の試験検査設備	1. ← * 試験検査の補則 ・小分け: <u>他の公的試験検査機関</u> ・原料, 資材: 当該製造業者の他の試験検査設備, 厚生大臣指定試験検査機関又は <u>他の公的試験検査機関</u> ・製品の高度な理科学試験, <u>生化学試験</u> 及び動物を用いる試験検査: 当該製造業者の他の試験検査設備, 厚生大臣指定試験検査機関又は <u>他の公的試験検査機関</u> ・製品試験検査: 当該製造業者の試験検査設備	1. 検査と試験(4.10) 原料試験, 工程試験, 最終製品試験 * 補則 ・原料: 供給者分析証明書の利用(確認試験は実施), 必須項目と間欠実施項目の容認, 実績に基づく試験の省略容認(根拠を記載) ・工程試験: 製造要員による試験の容認 (注) 契約試験業者の記載(4.6 購入)

規定項目	医薬品GMP	本自主基準案	IPEC-GL
	<p>2. ---</p> <p>3. ---</p> <p>4. 参考品の保存 ・試験所要量の2倍量 3年間</p> <p>5. 試験検査設備・器具の 定期点検・整備・記録</p> <p>6. 安定性試験, 等</p> <p>7. 試験結果の判定と製造 管理者, 製造管理責任 者への結果報告</p> <p>8. 試験結果の記録の保存 ・3年間</p>	<p>2. <u>工程使用水の定期検 体採取, 試験検査, 記 録の作成</u></p> <p>* 上水道であって公 的機関による証明書 利用容認</p> <p>3. <u>製品中の残留有機溶 剤の定期的試験, 記 録の作成</u></p> <p>4. ←</p> <p>5. ←</p> <p>6. ←</p> <p>7. ←</p> <p>8. ←</p>	<p>2. 配水システム/水質 (4.9.3)で規定</p> <p>* 本基準案と同様</p> <p>3. 不純物(4.9.12)</p> <p>4. 保存品(4.8.3) ・試験所要量の2倍量 有効期間, 再評価終 了後1年間又は出荷 後1年間の長い方</p> <p>5. 検査, 測定, 試験機器 (4.11)</p> <p>6. 安定性(4.9.6)</p> <p>7. 検査と試験(4.10)</p> <p>8. 品質記録(4.16)</p>
文書化	<p>1. 製品標準書(品目毎, 製 造所毎)</p> <p>2. 製造管理基準書(製造 所毎)</p> <p>3. 製造衛生管理基準書 (製造所毎)</p> <p>4. 品質管理基準書(製造 所毎)</p> <p>5. バリデーション手順書</p> <p>6. 苦情処理手順書</p> <p>7. 回収処理手順書</p> <p>8. 教育訓練基準書</p>	<p>1. ←</p> <p>2. ←</p> <p>3. ←</p> <p>4. ←</p> <p>5. ←</p> <p>6. ←</p> <p>7. ←</p> <p>8. ←</p>	<p>文書化は, 品質システ ム(4.2)に規定 文書管理は, 文書・デー タ管理(4.5)に規定 記録の管理は, 品質記 録(4.16)に規定</p>

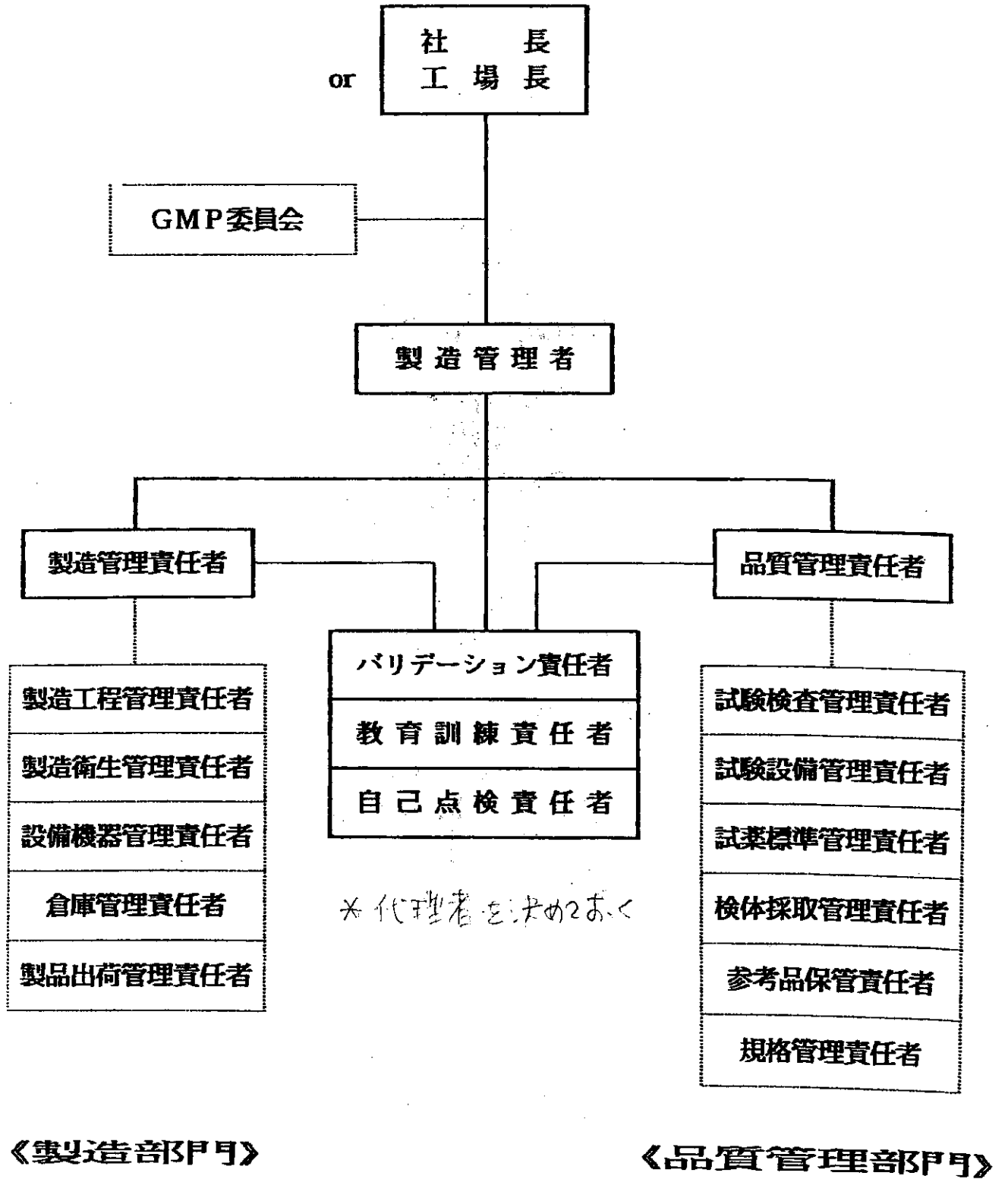
規定項目	医薬品GMP	本自主基準案	IPEC-GL
バリデーション	1. バリデーションの実施 1) 新たに医薬品の製造を開始する場合 2) 品質に大きな影響を及ぼす変更の場合 3) 製造管理, 品質管理の実施に必要な場合 2. 実施結果の製造管理者への報告 3. 関係文書の3年間保存 4. 結果に基づき必要な改善の実施と記録の3年間保存	1. ← 1) ← 2) ← 3) ← 2. ← 3. ← 4. ←	工程のバリデーションと管理手順(4.9.5)に規定
苦情処理	1. 苦情の原因究明と必要な改善の実施 2. 苦情内容, 原因究明結果, 改善処置記載の苦情処理記録の作成と3年間保存	1. ← 2. ←	改訂(是正), 予防処置(4.14)に規定 † 予防処置
回収処理	1. 回収にいたる原因究明と必要な改善の実施 2. 回収製品の区分・一定期間保管後, 適切な処理 3. 回収内容, 原因究明結果, 改善措置記載の回収処理記録の作成と3年間保存	1. ← 2. ← 3. ←	返品(4.15.4)に規定
自己点検	1. 定期的な自己点検の実施 2. 自己点検結果の製造管理者への報告	1. ← 2. ←	品質監査(4.17)に規定

規定項目	医薬品GMP	本自主基準案	IPEC-GL
	3. ---  4. 自己点検結果記録の作成と3年間保存 5. 自己点検結果に基づき必要な改善措置の実施と措置記録の作成と3年間保存	3. 自己点検結果の日本医薬品添加剤協会への報告 4. ← 5. ←	
教育訓練	1. 作業員へGMP教育の計画的実施 2. 実施状況の製造管理者への文書による報告 4. 教育訓練記録の作成と3年間保存	1. ← 2. ← 4. ←	教育訓練(4.18)に規定
委託製造	1. 適切なGMP実施確保のための委受託契約の締結 1) 委託の範囲 2) 委託製造に係る技術的条件 3) 委託製造の適性実施状況の定期的確認 4) 受託者への製造に関する指示 5) 前記指示に対する実行の確認 6) 運搬及び受け渡し時の品質管理の方法 7) その他GMPの適切な実施確保に必要な事項 2. 契約での取り決め事項の標準書, 基準書, 手順書への記載 3. 前記指示は文書のこと	1. ← 1) ← 2) ← 3) ← 4) ← 5) ← 6) ← 7) ← 2. ← 3. ←	購入(4.6)に委託製造業者も規定

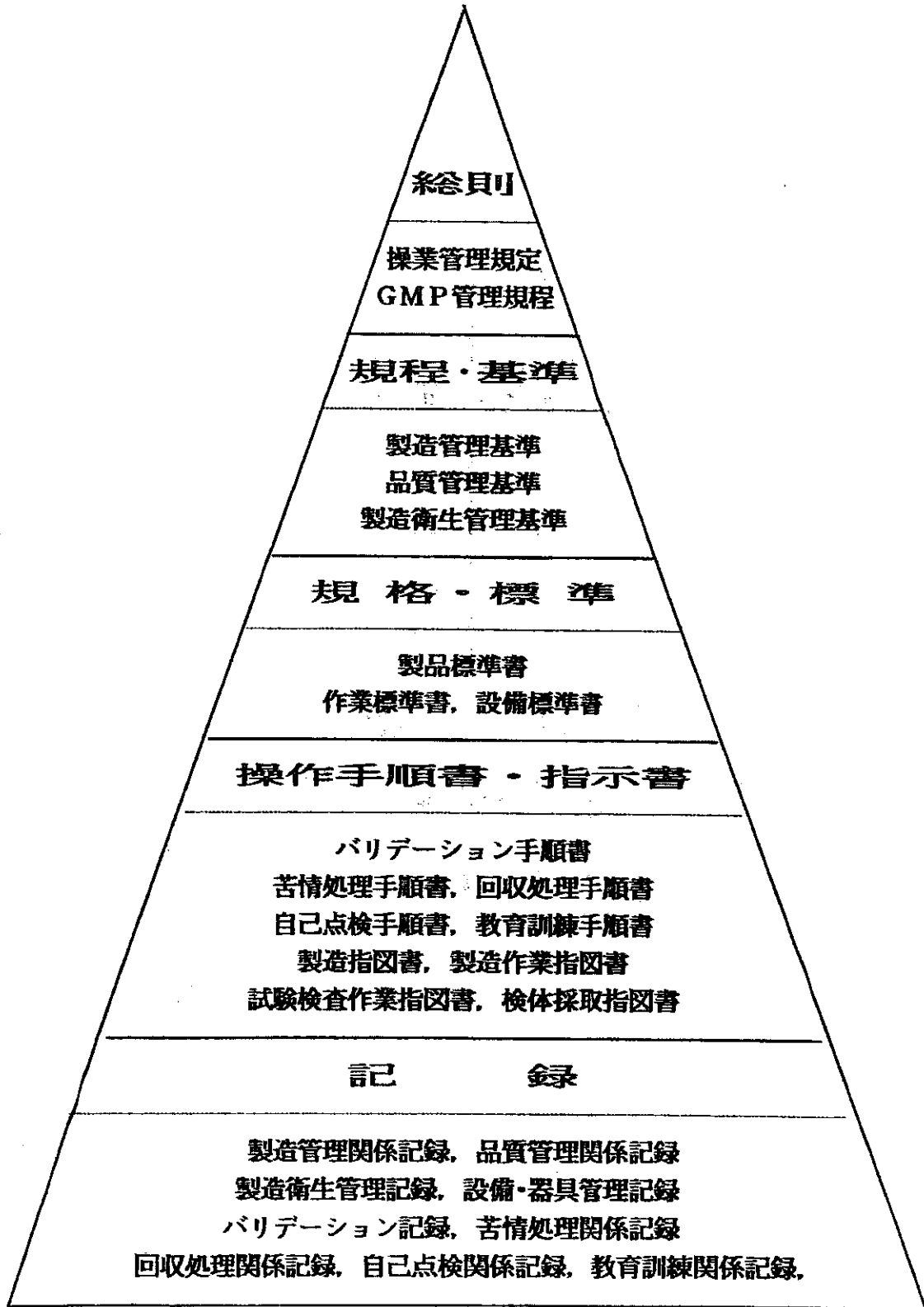


規定項目	医薬品GMP	本自主基準案	IPEC-GL
	<p>4. 受託者の製造管理者による管理結果の適性評価と委託者への文書による報告</p> <p>5. 委託者による受託者の管理状況確認(委託製造責任者)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・委託製造及び改善指示事項の適性実施</li> <li>・確認結果の製造管理者への文書による報告</li> <li>・確認記録の3年間保存</li> </ul>	<p>4. ←</p> <p>5. ←</p>	
2以上の製造所にわたる製造	<p>1. 運搬及び受け渡し時の品質確保に必要な事項の取り決め</p> <p>2. 取り決め事項の標準書, 基準書, 手順書類への記載</p>	<p>1. ←</p> <p>2. ←</p>	
母液	---	---	(4.9.11)に規定 製造工程母液の回収 再使用の場合の管理
契約内容の確認	---	---	(4.3)に規定 ・顧客との間での規格合意 ・工程変更時等に際してのコミュニケーション
顧客支給品の管理	---	---	(4.7)に規定 ・顧客から製品に混合することを目的に支給された物の管理

# GMP管理組織の概念図



# 文書体系の概念図



# GMP 管理のフロー

