

1) 不純物プロファイルの確立

不純物の検出や定量に適した分析法を用いて、原薬中にどのような不純物がどのくらいの量存在するかを検討し、不純物プロファイルを確立する。0.1%以上含まれる不純物の構造決定を行う。

2) 不純物の規格の設定

上記の不純物プロファイルに基づいて、類縁物質の規格に、個別の不純物の規格、それ以外の不純物の規格および不純物総量の規格を設定する。

3) 不純物の安全性の確認

設定した限度値のレベルにおける各不純物（あるいは不純物プロファイル全体）の安全性を確認する。

Q3Aが、新規原薬に上記の諸点を要求しているのは、新規の原薬中に含まれる不純物については、基本的に、その安全性が保証されていないとの認識に立っているためであり、承認申請された原薬中に含まれている不純物の安全性の保証を申請者に求めるものである。

平成9年4月1日のQ3A施行後、4年を経過しようとしている現在、新規原薬についてはこの考え方が定着してきているように思われる。

1-2. Q3A が新規原薬に求めている諸点のうちどのような点を既存原薬の品質管理において求めるべきか

Q7Aの適用範囲は、新規原薬のみならず既存原薬にも及ぶため、この不純物プロファイルに基づく品質管理の考え方を既存原薬の品質管理にどのように適用するかが問題となる。

既存原薬については、その不純物の規格が従来の形の類縁物質試験に基づいたものとなっていて、規格値が 0.5-1.0%のレベルで、Q3Aの求めるレベルよりもかなり緩く、かつ、どのような不純物が含まれているかが不問とされてものがかなり多いといった問題点はあるものの、過去に安全性について懸念されることのなかったものについては、これまでの我が国における市販の実績から、その安全性は既にヒトレベルで検証済みと考えてよいと思われる。

こうした医薬品については、その中に含まれる不純物についても、その存在レベルに拘わらず、安全性は確認されているものと考えてよいのではないと思われる。

このような場合、Q7Aの我が国での実施に当たって、既存原薬の品質確保において求めるべきことは、Q3Aが新規原薬に求めている諸点のうち、どのような不純物がどのくらいの量含まれているかにポイントを絞って、不純物プロファイルを

確立し、それに基づいて品質の恒常性を確保していくことであると考えられる。新規原薬において必要とされた不純物の構造決定、不純物プロファイルに基づく規格の設定、限度値レベルでの不純物の安全性の確認などについては、改めて求める必要はないものと考えられる。

既存の医薬品が膨大な数に上ることや不純物プロファイルの確立にかなりのマンパワーや時間がかかることを考慮すると、Q7Aの我が国での実施に当たっては、安全性確保の観点から、① 製造方法を変更しようとするもの

② 過去に安全性に関して懸念の生じたことのあるもの

③ 作用の強いもの、中でも販売量の多いものを優先的に適用の対象とすべきものとする。

2. BACPAC I における不純物プロファイルの同等性の考え方に関する考察

2-1. BACPAC I について

平成9年12月に成立したFDA近代化法には、医薬品の製造変更に関する規定があり、医薬品および生物学的製剤の製造工程の変更のうち、どのような変更の場合に変更申請書を提出しなければならないかを定め、その承認プロセスを能率化することとされている。FDAは、この規定に基づいて、平成10年11月にGuidance for Industryとして、BACPAC I: Intermediates in Drug Substances Synthesis [原薬の承認後変更に関するガイダンス I: 原薬製造中間体]のドラフトを公表し、原薬の場合の承認後変更の考え方を示した。このBACPAC Iは、平成13年2月に、若干の修正が加えられた上で、正式のガイダンスとなった。このBACPAC Iの適用範囲は、原薬の製造過程のうち、出発原料から最終中間体までの製造方法の変更とされていて、最終中間体から原薬までの製造方法の変更はBACPAC IIの適用範囲とされているが、後者については未だに公表されていないので、今回は、このBACPAC Iに記載されている原薬の不純物プロファイルの同等性に関する考え方を基に考察することとする。

2-2. BACPAC I における不純物プロファイルの同等性の考え方について BACPAC Iには、原薬における不純物プロファイルの同等性評価の基準として、次の4項目が規定されている：

- (1) 新規不純物は ICH-Q3A の上限基準以下である。
- (2) 残留溶媒を含む個々の不純物量は規格限度内であるか、規定されていないなら、変更前の代表的10バッチの統計的上限(平均値+3σ)以下である。
- (3) 不純物総量が規格限度内であるか、規定されていないなら、変更前の代表的10バッチの統計的上限(平均値+3σ)以下である。
- (4) 製剤に影響すると考えられる物性(結晶多形、粒度分布など)

2-2-1. 新規不純物

上記のうち、最も重要なのは (1) の新規不純物に関する規定と考えられる。

Q3Aは、新しく開発された原薬中に含まれる不純物については、基本的に安全性は未だ保証されていないとの認識に立って、新規の原薬には1で述べた諸点を要求しており、申請者の責任において、承認申請された原薬中に含まれている不純物の安全性を担保するよう求めている。

この観点からは、既承認の原薬であっても、これまで検出されたことのなかった新しい不純物が見つかった場合には、製造者には、その安全性について考察し、必要があれば適切な措置をとる責任があると考えられる。Q3Aには、安全性確認の閾値(表1)が設けられており、「不純物量がその値を超えると安全性の確認が必要とされる限度値」と定義されている。すなわち、不純物の含量がこの閾値以下であれば、一般的には、その安全性については問題にしないこととされている。

表1 原薬中の不純物の安全性確認の閾値

1日最大投与量	安全性確認の閾値
≤2g/日	0.1%又は1日摂取量1mg (どちらか低い方の値)
>2g/日	0.05%

BACPAC Iで「ICH-Q3Aの上限基準」としてしているのは、この安全性確認の閾値のことである。したがって、BACPAC Iでは、新規の不純物が表1の値を超えて検出された場合には、その不純物を含むバッチは同等でないとして評価し、適切な措置(工程を見直して、新規不純物が現れた原因を明らかにし、この不純物が生成しないように、あるいは安全性確認の閾値以下となるように工程を改善する、それとも、Q3Aに従って、新規不純物の安全性を確認するための追加試験を行うなど)

をとることが求められることになる。

なお、トリプトファン事件のケース(0.02%レベルの不純物が問題を引き起こした。)を考慮に入れると、Q3Aの安全性確認閾値以下のレベルにおいても毒性や薬理作用を示すような活性の強い新しい不純物が出現することもありうるので、そうした場合には、安全性確保の観点から、ケースバイケースで適切に対応する必要があると考えられる。

2-2-2. それ以外の不純物

これまでも検出されてきた不純物に関しては、(2)と(3)で、個々の不純物量ならびに不純物総量が、「規格限度内であるか、規定されていないなら、変更前の代表的10バッチの統計的上限(平均値+3σ)以下である。」と規定されている。

2-2-2-1. 「規格限度内」であれば同等としてよいのか?

ここで注意しなければならないと思われるのは、「規格限度内」であれば同等であるとしている点である。我が国における不純物プロファイルの同等性のあり方を考えるときに、これをそのまま鵜呑みにするのは正しいとは思われない。何故なら、既存原薬の類縁物質規格のあり方が日米間で大きく違っていると考えられるからである。

昨年度の報告書でも触れたが、これまで我が国では、薄層クロマトグラフ法(TLC法)を用い、規定の検出法により、1/100-1/200量の原薬のスポットより濃いスポットを与えない不純物については、化学構造は不問のまま、全て適合する(限度値:見かけの濃度として、1.0-0.5%)といった規格が主に設定されてきた。こうした規格が設定された当時には、最近のように、製造される原薬ロット中に含まれる不純物量の測定値を考慮して設定するといったやり方ではなく、その不純物プロファイルには関わりなく、1.0%レベルの限度値であれば問題はないだろうといったやり方がとられたということである。こうした「緩い」規格のものに対して、「規格限度内」であれば同等であるとしてしまうと、「規定されていないなら、変更前の代表的10バッチの統計的上限(平均値+3σ)以下」であれば同等であるとの規定の方が厳しい要求をすることになり、大きな矛盾を抱えることになってしまう。

これに対して、BACPAC Iに反映した米国の状況は、既にICH-Q3Aに沿った形のものを中心になってきており、規格自体が製造される原薬

ロット中に含まれる不純物量の測定値を考慮して設定したものとなっているため、「規格限度内」であれば同等であるとしても、後段の「規定されていないなら、変更前の代表的10バッチの統計的上限（平均値+3σ）以下」であれば同等であるとの規定との間に何の矛盾も生じないものと考えられる。

したがって、我が国における不純物プロファイルの同等性のあり方を考えるときには、この「規格限度内」であれば同等であるとの規定を一般的に適用することは適切でないと考えられる。

2-2-2-2. 「規定されていないなら、変更前の代表的10バッチの統計的上限（平均値+3σ）以下」であれば同等との規定について

したがって、我が国では、この後段の規定を一般的に適用する方が良いと考えられる。過去のバッチの不純物量のデータから、平均値+3σを求め、比較するバッチの不純物量がその幅の中に納まっているかどうかを見ること自体は、製造された原薬の品質管理で通常行われることであり、これを同等性の判定基準として使うこと自体にはごく自然な流れであるように思われる。

問題となるのは、代表的10バッチのばらつきが大きい場合にどう対応するかである。平均値+3σの範囲に入っているかどうかで同等性を判定するとすると、ばらつきが大きい方が許容範囲が広がって、ある程度違っていても同等であると判定されてしまうケースが出てくるが、このような場合に、同等性が示されたら直ちに結論付けるのは危険であると言わざるを得ない。

Q3Aにも、「ロット間で不純物の含量にかなり大きな変動が起こる場合には、原薬の製造工程が適切に管理運用されておらず、バリデートされていない可能性がある。」旨の記載があり、ばらつきが大きい場合には、ばらつきが出た原因を考察し、改善の措置をとる必要があること、場合によっては製造工程をバリデートし直す必要もあることを示唆している。

工程を見直してもばらつきが改善されない場合には、そうした状態でも、有効性や安全性に問題がなく、品質の恒常性が十分担保されていることを説明できるようにしておく必要があると思われる。

3. 不純物プロファイルの同等性の考え方に関する提言

昨年度と今年度の検討結果に基づいて不純物プロファイルの同等性の判定に関するデシ

ジョンツリーの試案を作成し、図1（デシジョンツリー#1）と図2（デシジョンツリー#2）に示した。

〈 図 1 〉

〈 図 2 〉

3-1. デシジョンツリー#1について

昨年度の報告書では、安全性確保の観点から、①製造方法を変更しようとするもの、②過去に安全性に関して懸念の生じたことのあるもの、③作用の強いもの、中でも販売量の多いものを、Q7Aに規定された不純物プロファイルによる品質管理のコンセプトを優先的に適用すべき対象として挙げたが、今年度の本研究において、不純物プロファイルの同等性を判定する基準にも同様の観点を生かし、図1のデシジョンツリー#1を作成した。

デシジョンツリー#1では、

- ①ICH-Q3Aが適用された医薬品か？
- ②作用が強い医薬品か？
- ③過去に安全性について懸念をもたれたことがあるか？

の3つを基本的な設問とし、これによってどのようなレベルの同等性判定の基準を適用すべき医薬品かを判別することとした。

1) これらの設問に全て合わない既存の医薬品については、昨年度の本研究において「これまでの我が国における市販の実績から、その安全性は既にヒトレベルで検証済みと考えてよいと思われる。こうした医薬品については、その中に含まれる不純物についても、その存在レベルに拘わらず、安全性は確認されているものと考えてよいのではないかと思われる。」と考察した趣旨に沿って、従来から検出されてきたものに関しては、0.2%までは問題としなくてもよいと考えられた。0.2%以下のレベルの不純物については、含量測定のみならず、平均値+3σの範囲内かどうかで判定するには適していないと考えられるので、安全確保の観点から見て特に問題とならないものについては、この考え方を採用する方が適切と考えられる。

2) 「ICH-Q3Aが適用された医薬品か？」の設問は、最近承認された医薬品の類縁物質規格がQ3Aに基づいたものとなってきていることから設けたものであり、この設問に合致するものについては、当然、Q3Aに沿った同等性判定の基準とすべ

きものとする。

3) 「作用が強い医薬品か？」の設問は、そうしたこう医薬品中の不純物には薬理作用の強いものが含まれている可能性があるため、他の既存医薬品よりも厳しい基準で、同等性を判定すべきものとしたことからの設問で、この設問に合致するものについては、新薬並みにQ3Aに沿った同等性判定の基準とすべきものとする。

4) 「過去に安全性について懸念をもたれたことがあるか？」の設問は、トリプトファン事件などを想定したもので、この設問に合致するものについては、原因究明を行って、安全性に関する懸念が払拭された場合には、1)と同様に扱ってもよいが、それが払拭できないときには、然るべき安全対策を行った上で、新薬並みにQ3Aに沿った同等性判定の基準とすべきものとする。

3-2. デシジョンツリー# 2について

2で行ったBACPAC Iにおける不純物プロファイルの同等性の考え方に関する考察を基に、図2のデシジョンツリー# 2を作成した。

デシジョンツリー# 2では、デシジョンツリー# 1を承けて、

- ①ICH-Q3Aの安全性確認の閾値を超える新規の不純物があるか？
- ②n%を超える不純物があるか？
- ③n%を超える個々の不純物量は平均値+3σの範囲内か？
- ④不純物総量は平均値+3σの範囲内か？

の4つを基本的な設問とし、これによって問題としているロットの不純物プロファイルが、これまでのロットの不純物プロファイルと同等かどうかを具体的に判定することとした。

1) 「ICH-Q3Aの安全性確認の閾値を超える新規の不純物が存在するか？」の設問に合致するものは、安全性が担保されていない不純物が出現したことになるので、その不純物を含むロットは同等でないと評価し、適切な措置（工程を見直して、新規不純物が現れた原因を明らかにし、この不純物が生成しないように、あるいは安全性確認の閾値以下となるように工程を改善する、それとも、Q3Aに従って、新規不純物の安全性を確認するための追加試験を行うなど）をとることを求める必要がある。

なお、2でも述べたことであるが、トリプトファン事件のケースのように、Q3Aの安全性確認閾値以下のレベルにおいても毒性や薬理作用を示すような活性の強い新しい不純物が出現するこ

ともありうることを念頭に置いておく必要があると考えられる。

2) 新規不純物について問題がないものについては、次に「n%を超える不純物が存在するか？」の設問で、問題とすべきレベルの不純物が存在しなければ、これまでのロットと同等と判定することになる。この場合、nは、デシジョンツリー# 1において、どのようなレベルの同等性判定の基準を適用すべき医薬品かを判別して定めたものである。

なお、デシジョンツリー# 2の脚注3)にも記載したように、該当する例は少ないと思われるが、ICH-Q3Aが適用されていない既存の原薬で、個別の不純物の限度値が2.0%よりも低く設定されている場合には、n=その限度値とする必要がある。

3) n%を超える不純物が存在する場合には、次の「n%を超える個々の不純物量は平均値+3σの範囲内か？」の設問により、過去のロットの不純物量のデータから、平均値+3σを求め、比較するロットの不純物量がその幅の中に納まっているかどうかを調べることになる。この設問に合致していない場合には、その不純物を含むロットは同等でないと評価し、適切な措置をとることを求める必要がある。

4) 3)の設問に合致し、さらに「不純物総量は平均値+3σの範囲内か？」の設問に合致した場合に、これまでのロットと同等と判定できることになる。

D. 考察

原薬GMPガイドライン(Q7A)は、平成12年11月に米国サンディエゴで開催された第5回医薬品承認審査ハーモナイゼーション国際会議(ICH5)において最終合意(ステップ4)に達した。現在、厚生労働省において通知化に向けた作業が行われている段階である。Q7Aでは、原則としてすべての原薬について不純物プロファイルを確立し、それに基づいた品質管理を求めており、これが実施になる日も遠くないと考えられる。

E. 研究発表

なし

F. 知的所有権の取得状況

なし

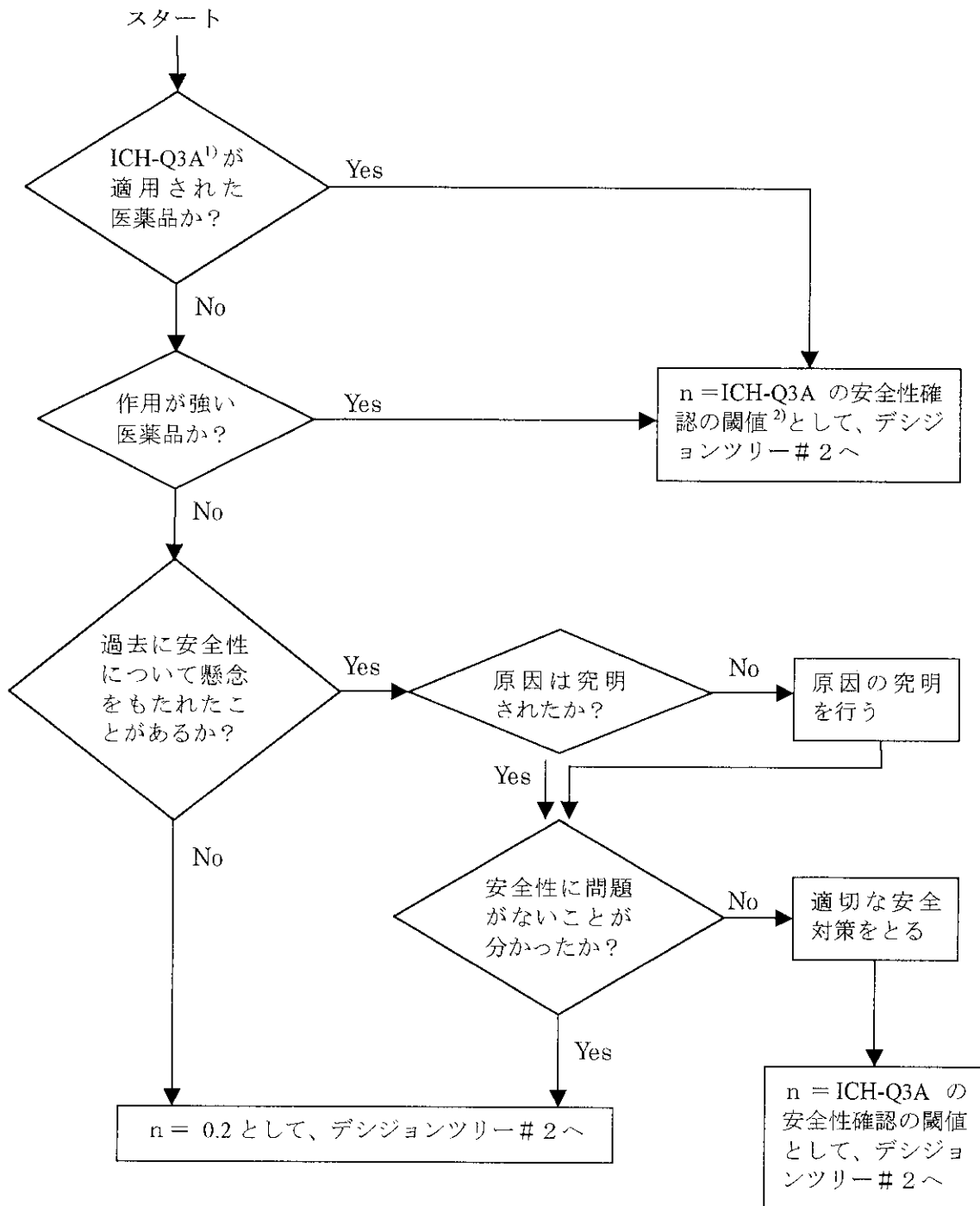


図1 不純物プロファイルの同等性判定のためのデシジョンツリー# 1

- 1) ICH の原薬の不純物に関するガイドライン
 2) 原薬中の不純物の安全性確認の閾値
 (右の表参照)

1日最大投与量	安全性確認の閾値
≤2g/日	0.1%又は1日摂取量1mg (どちらか低い方の値)
>2g/日	0.05%

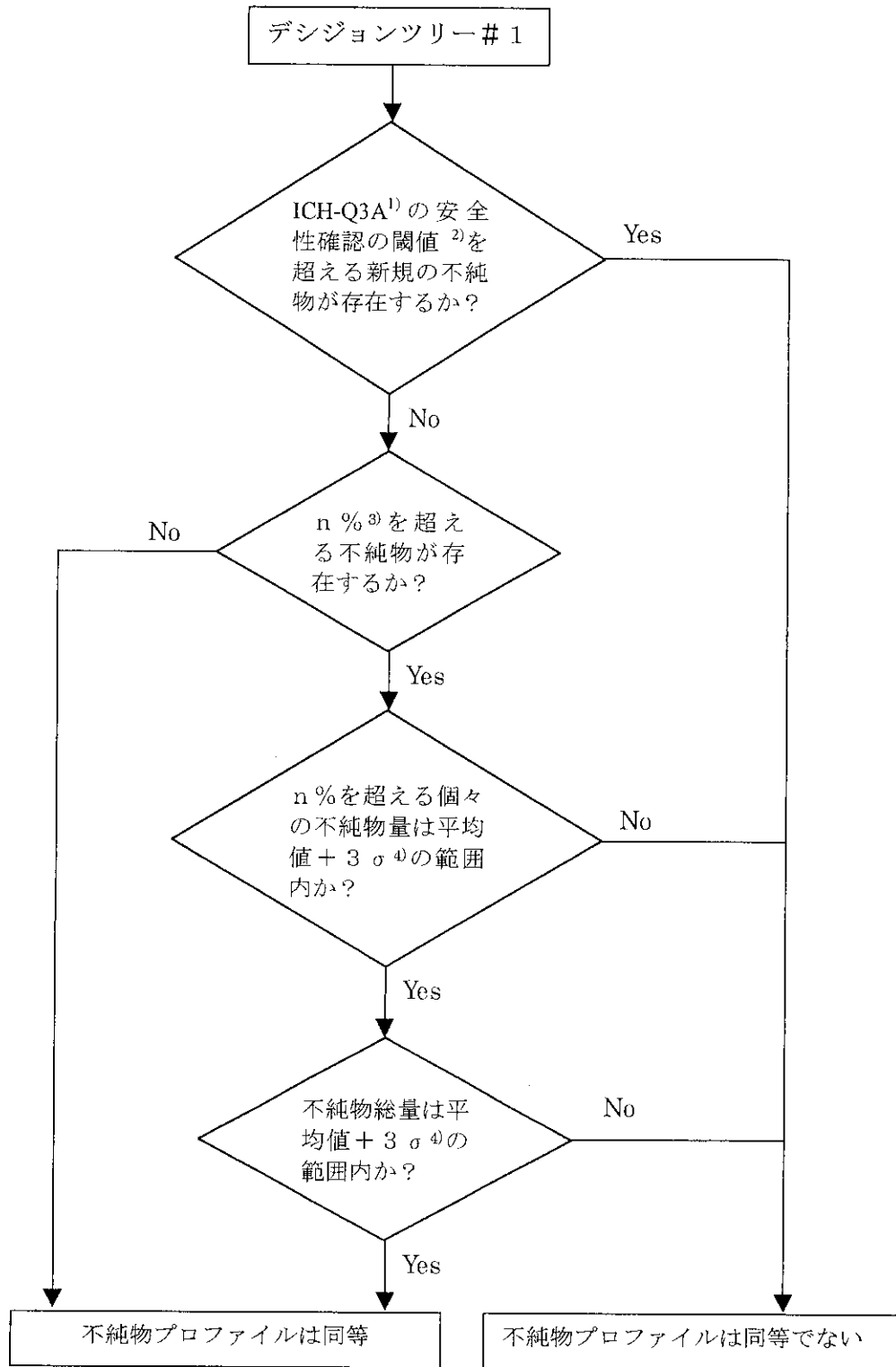


図2 不純物プロファイルの同等性判定のためのデシジョンツリー# 2

1,2) デシジョンツリー# 1 参照

3) 既存の原薬で、個別の不純物の限度値が0.22-0%よりも低く設定されている場合には、n = その限度値とする。

4) 不純物プロファイルを確立するのに用いた過去の製造ロット（10ロット以上のロット数が望ましい）の不純物の測定値から求める。

医薬品添加剤GMPに関する研究

分担研究者 綱川 延孝 日本医薬品添加剤協会
GMP委員会委員長
木嶋 敬二 日本医薬品添加剤協会
事務局長

研究要旨 既に作成した医薬品添加剤GMP自主基準（以下「自主基準」）への適合状況評価のための点検項目と評価基準に関して本年度は自主基準適合状況の評価する際の評価手順及び評価基準として利用できるよう医薬品添加剤GMP自主基準—適合状況評価のためのガイドブックを作成した。適合状況評価は主として次の事項すなわち1）医薬品添加剤品質規格適合性2）自主基準各条別適合状況評価3）品目別自主基準適合状況評価4）記録と報告により行われる。点検手順としてはまず、公定書品質規格及び試験方法や、納入契約に基づく品質規格及び試験方法など、ならびに実務との適合性を確認する。次に、自主基準各条別適合状況については、自主基準各条別適合状況評価の結果を、品目ごとに評価する。上記で求めた自主基準条項別適合状況評価の結果を品目別評価項目に照らし品目別にその適合状況の評価する。品目別自主基準適合状況の評価は各品目別評価項目につき、評価対象となる条項の評価結果を勘案し、品目別自主基準適合状況評価に定める評価ランク（A：適合、B：一部改善を要する、C：内容が不十分、D：不適合）と評価基準により評価する。記録及び報告と記録の保存については、自己点検の場合は記録と共に、自主基準第14条に従って文書を作成し製造管理者に対し報告し、所定期間保存する。第3者からオーデイト等を求められた場合は、当該第3者から点検結果を求め、又は同時に記録し、自主基準第14条に従って文書を作成し上記と同様に製造管理者に対して報告し、保存する。

分担研究者 綱川 延孝
日本医薬品添加剤協会
GMP委員会委員長
木嶋 敬二
日本医薬品添加剤協会
事務局長

A. 研究目的

平成11年4月医薬品添加剤のGMPに対する国内外の要求に対応するために医薬品添加剤GMP自主基準（以下「自主基準」

という）を作成し、公表してきた。更に、「医薬品添加剤GMP自主基準—実施のためのガイドブック」（以下「実施ガイドブック」という）を作成し、自主基準の周知と推進を図ってきた。平成13年度に計画されている第3者機関による認証制度に向けて本年度は前年度報告してきたIPEC-Americasによって提示された Good Manufacturing Practice Audit Guideline for Bulk Pharmaceutical Excipientsも参考にし「医薬品添加剤GMP自主基準—適合状況評価のためのガイドブック（以下「適合状況評価ガイドブック」という）を作成

することにした。これは、前記認証制度も視野に入れて自己点検の重要性との両面から検討した。すなわち、自主基準への適合状況評価のための点検項目と評価基準に関し検討を加えた。自主基準適合状況の評価する場合の評価手順及び評価基準として利用されることを目的とした。

B. 研究方法

本ガイドブックの内容は自主基準の条項のないような設問のみならず、自主基準各条解説に記載されている具体的実施事項にまで細分化した事項から「点検項目」を作成し、質問をより具体的な形とすることにより、査察又は自己点検がスムーズに行われるよう工夫したものである。

TRI-PEC 国際添加剤協会の会議に出席し、特に IPEC-America の Audit 及びその制度について議論した。

当初は「Audit Guideline」の準用も考えたが自主基準条項との対応が必ずしもとれない部分もあって直接とり入れることは出来なかったが「Audit Guideline」の会社の品質方針を直接問う内容、又、細部とはいえ重要な事項が質問に加えられている構成など「点検項目」を作成する上で大変参考になった。すなわち、自主基準自己点検法が第1条（目的）第2条（定義）にも点検項目を設定又、自主基準条項をその解説にまで細分化する形式によって点検がより効果的に行えると考えられた。

基本的には自己の製造所において次に取り組むべきテーマの確認又は次に解決すべき課題を見出すことに本来の目的であるものと思える。

C. 研究結果（別添、資料参照）

1. 自主基準各条別適合状況評価について

1) 自主基準第1条から第17条まで、適合状況の評価するための各条項ごとの「設問」「点検項目」と「評価基準」を定め「点

検項目」毎に点検結果の記録欄を設けたフォーマットからなる。但し、第1条（バリデーション）は、当面は医薬品のバリデーション基準を準用する。又、ハード基準に関する部分は除いた。

2) 評価ランクは、A：適合、B：一部改善を要する、C：内容が不十分、D：不適合と定め「点検事項」ごとに評価する形式とした。「有」「無」のみを問う「点検事項」では「評価ランク」は「A」「D」のみとした。詳細については別添資料を参照のこと。以下作成した目次を示す。

品目別自主基準適合状況評価と総合評価品目別自主基準適合状況評価は医薬品添加剤品質規格適合性の確認後、各条ごとの適合状況表を行いその結果次の5つの品目別評価項目にまとめた品目別評価項目にまとめた品目ごとの評価するようになってる。

0：目的及び定義、1：GMP組織設置状況、2：GMP組織の活動状況、3：書類作成状況、4：運用状況

必要により、これらをまとめた総合評価も試みることが出来るようにした。

D. 考察

適合状況評価方法は医薬品添加剤納入会社、認証制度による第三者機関によるオーディット、更に自社による自己点検の3通りに利用できるように記述されている。又、この適合状況評価方法はオーディット等による認定を受けて事成れるとするものではなく、自らの製造所における次に取り組むべきテーマの確認を初め、次に解決すべき課題を見出すことが本来の狙いである。現時点では自己の責任において実施状況を確認し、その適合状況を把握することが重要である。

評価対象事項は「設問」から「点検事項」へとブレイクダウンする形としているが、実際のオーディット又は自己点検では当該製造所の固有の事項を「設問」及び「点検

事」に照らして「質問者」と「応答者」が意見交換を行いながら納得した評価をしていくことを進めたい。

E. 結論

適合状況評価は種として次の事項すなわち
1) 医薬品添加剤品質規格適合性 2) 自主基準各条別適合状況評価 3) 品目別自主基準適合状況評価 4) 記録と報告により行われる。点検手順としては、公定書収載品にあっては公定書品質規格及び試験方法やそれ以外にあっては納入契約に基づく品質規格及び試験方法、社内製品標準書の規格及び試験法並びに実務との適合性を確認する。次に自主基準各条別適合状況については自主基準各条別適合状況評価に従って品目毎に評価する。

上記で求めた自主基準条項別適合状況評価の結果を品目別評価項目に照らして品目別にその適合状況の評価する。品目別自主基準適合状況の評価はつぎの表の各品目別評価項目につき評価対象となる条項の評価結果を勘案し、品目別自主基準適合状況評価に定める評価ランク（A：適合、B：一部改善を要する、C：内容が不十分、D：不適合）と評価基準により評価する

品目別評価項目と評価対象条項

0：目的と定義：第1条、第2条

1：GMP組織設置状況の評価基準：第3条、

2：GMP組織の活動状況の評価基準：第4条、

3：書類作成状況の評価基準（記録の様式を含む）：第5条、第6条、第8条、第10条、第16条第1項、第16条第2項、第17条、

4：運用状況の評価基準（記録を含む）：第7条、第9条、第11条、第12条、第13条、第14条、第15条、第16条第3項、第16条第4項、第16条第5項

し、所定期間保存する。第3者からオーダー等求められた場合は当該第3者から点検結果を求め、又は同時に記録し自主基準第14条に従って文書を作成し、上記と同様に製造管理者に対して報告し保存する。

F. 研究発表

特になし

G. 知的所有権の取得状況

なし

記録及び報告と記録の保存については自己点検の場合は記録と共に、自主基準第14条に従って文書を作成し製造管理者に報告

資料

医薬品添加剤GMP自主基準
—適合状況評価のためのガイドブック—

適合状況評価ガイドブック

I. 概要	1
1. 経緯.....	1
2. 「適合状況評価」の考え方.....	2
3. 構成.....	2
4. 点検手順.....	4
4.1 医薬品添加剤品質規格適合性	4
4.2 自主基準各条別適合状況評価	4
4.3 品目別自主基準適合状況評価	4
4.4 品目別自主基準適合状況総合評価（参考）	4
5. 記録と報告.....	4
5.1 記録	4
5.2 報告	5
II. 医薬品添加剤品質規格適合性	6
III. 自主基準各条別適合状況評価	7
§ III-1. 自主基準各条別適合状況評価 第1、2条.....	7
1. 目的（第1条関係）	7
2. 定義（第2条関係）	8
§ III-2. 自主基準各条別適合状況評価 第3条～第17条.....	14
1. 製造業者（第3条関係）	14
2. 製造管理者（第4条関係）	19
3. 製品標準書（第5条関係）	26
4. 製造管理基準書及び製造衛生管理基準書（第6条関係）	28
5. 製造管理責任者の業務（第7条関係）	31
6. 品質管理基準書（第8条関係）	43
7. 品質管理責任者の業務（第9条関係）	45
8. バリデーション等の手順に関する文書（第10条関係）	61
9. バリデーション（第11条関係）	68
10. 苦情処理（第12条関係）	76
11. 回収処理（第13条関係）	80
12. 自己点検（第14条関係）	85
13. 教育訓練（第15条関係）	91

14. 二以上の製造所にわたる製造（第 16 条関係） 95
15. 自らの二以上の製造所にわたる製造（第 17 条関係） 111

IV. 品目別自主基準適合状況評価と総合評価	115
§ IV-1. 医薬品添加剤品質規格適合性の確認結果	115
§ IV-2. 自主基準各条別適合状況評価結果のまとめ	116
§ IV-3. 品目別自主基準適合状況評価	121
[品目別評価項目 0] 目的及び定義	121
[品目別評価項目 1] GMP 組織設置状況	121
[品目別評価項目 2] GMP 組織活動状況	122
[品目別評価項目 3] 書類作成状況	122
[品目別評価項目 4] 運用状況	123
§ IV-4. 品目別自主基準適合状況総合評価（参考）	124
1. 総合評価表	124
2. 総合評価基準	124
3. 総合評価への対応	124

I. 概要

1. 経緯

平成11年4月、医薬品添加剤GMP自主基準（以下「自主規準」と称する。）が制定され、直ちに試行へ移ったが、はや2年が経過した。平成12年3月には、その理解と推進の方向付けに寄与すべく、「医薬品添加剤GMP自主基準－実施のためのガイドブック」（以下「実施ガイドブック」と称する。）を作成し会員会社に配布の上、同5月に説明会を開催し、自主基準の周知と推進を図ってきたところである。

引き続き今後生まれるかもしれない第三者機関による査察を考慮し、さらに自主基準であるが故の自己点検の重要性の両面から、IPECより提示された「GOOD MANUFACTURING PRACTICE AUDIT GUIDELINE FOR BULK PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS」（以下「AUDIT GUIDELINE」と称する）前年度の報告を参考に、自主基準への適合状況評価のための点検項目と評価基準に関する検討に着手し、この度その成果をまとめ、自主基準適合状況の評価する必要が生じた際の評価手順及び評価基準として利用していただくために本書「医薬品添加剤GMP自主基準－適合状況評価のためのガイドブック」（以下「適合状況評価ガイドブック」と称する。）を作成することとした。

その内容は、自主基準の条項の内容に基づく「実施ガイドブック、参考様式14-1 GMP自主基準自己点検表」の設問だけでなく、自主基準各条解説に記載されている具体的実施事項にまで細分化した事項から「点検項目」を作成し、質問をより具体的な形とすることによって、査察又は自己点検がスムーズに行われるよう工夫したものである。もちろん実態に合わせて「点検項目」を選択することもできる。

当初、「Audit Guideline」の準用を考えたが、自主基準条項との対応が必ずしも取れない部分もあって直接取り入れることはできなかったのであるが、「Audit Guideline」の、会社の品質方針を直接問う内容、また、細部とはいえ重要な事項が質問に加えられている構成など、「点検項目」を作成する上で大変参考となった。すなわち、「実施ガイドブック、参考様式14-1 GMP自主基準自己点検表」が第3条以下で構成されているのに対して、第1条（目的）、第2条（定義）にも「点検項目」を設けること、及び、自主基準条項をその解説にまで細分化する形式とすることによって、点検がより効果的に行えるものになったと考えている。

本書による適合状況評価方法は、医薬品添加剤納入先会社に利用していただくことも可能だし、今後生まれるかもしれない第三者機関による査察、また、自身の会社における自己点検（自主基準第14条）と、いずれの場合にも利用できるように配慮されている。

そして、その目的は、しかるべき査察等による認定等を受けて事成れりとするものではなく、ましてや彼我の優劣を比較することでもない。自らの製造所における次に取り組むべきテーマを確認すること、あるいは、次に解決すべき課題を見出すことに本来の目的があるものと考えられる。

2. 「適合状況評価」の考え方

医薬品GMPの対象となる医薬品添加剤以外の医薬品添加剤は、この自主基準を自主的に導入することで品質保証体制を運営されることがその主旨であり、実施状況は、公的機関等からの査察等はないものの、納入先会社からの任意の査察・調査や見学の要請に対して適宜応じているのが現状とされている。

他方、第三者機関を設けて、当該製造所における自主基準に対する適合性を審査・評価し認定する制度について論議されてきたところであるが、平成10年度に行われた自主基準に関するアンケート調査では、この点に関して、

☆第三者機関による審査・認定制度については68%の企業が、ユーザーに対する品質保証の担保となること(75%)、機密保持が守られること(61%)、適正料金であること(52%)、等の条件がそろえば賛成。

☆反対(32%)の理由は、あくまで法的根拠がない自主基準であること(80%)、企業規模や資本力等による企業間格差を増長させる(40%)等。

(注)「医薬品添加剤の品質確保に必要な製造管理に関する研究 報告書(資料)」より。

と報告されているように、まだその方向付けは明確ではない。従って、現時点では当事者自らが自らの実施状況をつぶさに確認し適合状況を理解することが最も望まれることであろう。すなわち、これは、自主基準第14条に掲げる「自己点検」に他ならない。

ここに作成した「適合状況評価ガイドブック」の「自主基準各条別適合状況評価」は、自主基準各条及び解説から導いた「設問」及び「点検事項」により構成されているので、将来第三者機関による審査制度が生まれたとしても、納入先会社による査察・調査・見学等の場合でも、もちろん自己点検でも、全く同じように自主基準に対する適合状況を評価するための手段として利用することができるものである。

評価対象事項は、「設問」から「点検事項」へとブレイクダウンする形としているが、あくまで一般的表現となっており、実際の査察あるいは自己点検の場では、「実施ガイドブック、4. 導入の手引き」の各項を参考に、それぞれ当該製造所の固有の事項を「設問」及び「点検事項」にてらして「質問者」と「応答者」が十分に意見交換を行いながら納得した評価を下していくようにすることにご配慮いただきたい。

3. 構成

I. 経緯

II. 医薬品添加剤品質規格適合性

自主基準に対する適合状況を評価する前提として、公定書収載品(医薬品添加物規格を含む)にあつては公定書規格及び試験方法と、それ以外にあつては納入先等の製造承認別紙規格等による納入契約にもとづく品質規格及び試験方法と社内製品標準書の規格及び試験方法並びに実務との適合性が確認されるべきである。

Ⅲ. 自主基準各条別適合状況評価

- (1) 自主基準第1条から第17条まで、適合状況の評価するための各条項ごとの「設問」「点検項目」と「評価基準」を定め、「点検項目」毎に点検結果の記録欄を設けたフォーマットからなる。ただし、第11条（バリデーション）は、当面医薬品バリデーション基準を準用するものとし、ハード基準は除く。
- (2) 「設問」は、「実施ガイドブック、参考様式14-1GMP自主基準自己点検表」（p.150～p.158）の「設問」を準用した。
- (3) 「点検事項」は、「同上、GMP自主基準自己点検表」の「設問」及び「自主基準各条とその解説記載事項」を組み合わせて具体的な質問形式としたものである。
- (4) 「評価ランク」は、「実施ガイドブック、参考様式14-2GMP自主基準自己点検の評価基準（様式14-1の添付資料）」（p.159～p.198）から準用し、
- A：適合
 - B：一部改善を要する
 - C：内容が不十分
 - D：不適合

と定め、「点検事項」ごとに評価する形式とした。「有」「無」のみを問う「点検事項」では、「評価ランク」は「A」「D」のみとなる。

- (5) 「評価基準」は、「実施ガイドブック、参考様式14-2GMP自主基準自己点検の評価基準（様式14-1の添付資料）」（p.159～p.198）から、該当する「点検事項」に対し準用、そのランクに*印を付し、「実施ガイドブック」との整合性を明確にした。ランク「A」の評価基準及び「同、参考様式14-2」に含まれない他の点検項目に相当する評価基準は、「同、参考様式14-2」を念頭に新たに作成した。

Ⅳ. 品目別自主基準適合状況評価と総合評価

自主基準適合状況評価は、業許可の要件でなければ、販売（納入）もしくは授与される医薬品添加剤の品目ごとに行われるものである。品目別自主基準適合状況評価は、当ガイドブックにおいては、医薬品添加剤品質規格適合性が確認された後、次いで各条ごとの適合状況評価を行い、その結果を次ぎの5つの品目別評価項目にまとめて品目ごとの評価とするように構成している。

- 0. 目的及び定義
 - 1. GMP組織設置状況
 - 2. GMP組織の活動状況
 - 3. 書類作成状況
 - 4. 運用状況

このうち1～4は、「実施ガイドブック、参考様式14-2」の「2.自己点検結果の評価基準(1)～(4)」を準用し、あらたに「0」として第1、2条関係を追加した。

必要により、これらをさらにまとめて総合評価を試みることもできるようにした。

4. 点検手順

4.1 医薬品添加剤品質規格適合性

公定書収載品（医薬品添加物規格を含む）にあつては公定書品質規格及び試験方法と、公定書収載品（医薬品添加物規格を含む）以外にあつては、納入先等の製造承認別紙規格等による納入契約にもとづく品質規格及び試験方法と、社内製品標準書の規格及び試験方法並びに実務との適合性を確認する。（§ VI-1.）

4.2 自主基準各条別適合状況評価

自主基準各条別適合状況については、「Ⅲ. 自主基準各条別適合状況評価」に従つて品目ごとに評価する。なお、製造管理者の設置、製造管理基準書等の作成のように、品目にかかわらず製造所ごとに管理すべき事項については、品目ごとに特に定めた事項以外は共通のものを見なすことで差し支えない。

4.3 品目別自主基準適合状況評価

(1) 4.2 で求めた自主基準条項別適合状況評価の結果を必要により § VI-2. のようにまとめ、以下の品目別評価項目にてらして品目別にその適合状況进行评估する。

(2) 品目別自主基準適合状況の評価は、表の各品目別評価項目につき、評価対象となる条項の評価結果を勘案し、§ IV-3. に定める評価ランクと評価基準により評価する。

品目別評価項目		評価対象となる条項
0	目的と定義	第1条、第2条
1	GMP組織設置状況の評価基準	第3条
2	GMP組織の活動状況の評価基準	第4条
3	書類作成状況の評価基準 (記録の様式を含む)	第5条、第6条、第8条、第10条、第16条第1項、 第16条第2項、第17条
4	運用状況の評価基準 (記録を含む)	第7条、第9条、第11条、第12条、第13条、 第14条、第15条、第16条第3項、 第16条第4項、第16条第5項

4.4 品目別自主基準適合状況総合評価（参考）

品目別の自主基準適合状況を総合的に判断する必要がある場合には、4.3(2)の品目別自主基準適合状況の各品目別評価項目の評価結果を勘案して総合的に評価する。総合評価ランクと評価基準は § IV-4. に定める。

5. 記録と報告

5.1 記録

(1) 「Ⅱ. 医薬品添加剤品質規格適合性」の結果は、「§ IV-1. 医薬品添加剤品質規格適合性の確認結果」に記録する。独自の記録様式を用いてもよい。

(2) 「Ⅲ. 自主基準各条別適合状況評価」は、各ページのコピー又は「§ IV-2. 自主基準各

条別適合状況評価結果のまとめ」の様式を用いて各点検事項の点検結果を記録する。独自の記録様式を用いてもよい。

- (3) 「§IV-3. 品目別自主基準適合状況評価」に記録する。独自の記録様式を用いてもよい。
- (4) 必要により「§IV-4. 品目別自主基準適合状況総合評価（参考） 1. 総合評価表」に記録する。独自の記録様式を用いてもよい。
- (5) 必要な対応事項は、「§IV-4. 品目別自主基準適合状況総合評価（参考） 3. 総合評価への対応」に基づき必要事項を記録する。

5.2 報告と記録の保存

- (1) 自己点検の場合は、5.1 の記録とともに、自主基準第 14 条に従って、文書を作成し製造管理者に対して報告し、所定期間保存する。
- (2) 第三者から査察・調査・見学等を求められた場合には、当該第三者から点検結果を求め、又は、5.1 のように同時に記録し、自主基準第 14 条に従って、文書を作成し製造管理者に対して報告し、所定期間保存する。
- (3) 改善を要する場合については、自主基準第 14 条第 2 項により対処する。

Ⅱ．医薬品添加剤品質規格適合性

公定書（医薬品添加物規格を含む、以下同じ。）収載品にあつては、公定書に定められている規格及び試験方法と、製品標準書等に定めている規格及び試験方法並びに実際の運用とが適合していること。

公定書収載品以外にあつては、納入先会社等の製造承認別紙規格等に基づく納入契約による規格及び試験方法と、製品標準書等に定めている規格及び試験方法並びに実際の運用とが適合していること。

なお、自主基準第5条解説4．アに記載されている規格及び試験方法に関する事項を参考として、

- i) 公定書で定められている規格及び試験方法又は納入契約による規格及び試験方法よりも厳格な規格及びより精度の高い試験方法を用いており、その規格及び試験方法並びに根拠が製品標準書に記載されている場合、
- ii) 公定書で定められている規格及び試験方法又は納入契約による規格及び試験方法にはないが、品質管理上必要と判断されるものとして自主的に規格及び試験方法を設定し、その規格及び試験方法並びに根拠が製品標準書に記載されている場合、

には、適合していると認められるべきものである。

規格項目、規格値並びに試験方法は、対比表を作成し、製品標準書の別紙として製品標準書に準じて管理することが望ましい。

Ⅲ. 自主基準各条別適合状況評価

§ Ⅲ－１. 自主基準各条別適合状況評価 第 1、2 条

1. 目的（第 1 条関係）

No.	自主基準の条項	設 問
01	第 1 条	医薬品添加剤の製造業者（以下単に「製造業者」という。）は、医薬品添加剤製造所において医薬品添加剤の品質確保のために、製造管理と品質管理に関する自主基準を導入し実施しているか。

No. 01－1 点検項目 1		
製造業者は、医薬品添加剤製造所において医薬品添加剤の品質確保のために、医薬品添加剤の製造管理と品質管理に関する自主基準を導入し実施しているか。		
評価ランク	評 価 基 準	
A	製造業者は、当該医薬品添加剤製造所において医薬品添加剤の品質確保のために、医薬品添加剤の製造管理と品質管理に関する自主基準を導入し実施している。	
D	製造業者は、当該医薬品添加剤製造所において医薬品添加剤の製造管理と品質管理に関する自主基準を導入していない。	
評価結果 及び所見	評価ランク	所見

No. 01－2 点検項目 2		
製造業者は、当該医薬品添加剤製造所において製造されている当該医薬品添加剤が、保健衛生の向上を目的とする医薬品製剤の成分として利用されることを従業員に周知しているか。		
評価ランク	評 価 基 準	
A	製造業者は、当該医薬品添加剤製造所において製造されている医薬品添加剤が、保健衛生の向上を目的とする医薬品製剤の成分として利用されることを従業員に周知している。	
D	製造業者は、当該医薬品添加剤製造所において製造されている医薬品添加剤が、保健衛生の向上を目的とする医薬品製剤の成分として利用されることを従業員に周知していない。	
評価結果 及び所見	評価ランク	所見

2. 定義（第2条関係）

No.	自主基準の条項	設 問
02	第2条 第1項～第6項	製造業者は、製造所ごとに自主基準第2条第1項～第6項に関する事項について、定義しているか。

No. 02-1 点検項目1		
第2条第1項で「医薬品添加剤」とは「医薬品を製剤化するに際して、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う」と定義されているが、製造業者は、当該医薬品添加剤製造所において製造される医薬品添加剤を、医薬品添加剤として定義し、他の製品と区分しているか。		
評価ランク	評 価 基 準	
A	製造業者は、当該製造所において製造される医薬品添加剤を、第2条第1項の医薬品添加剤として定義し、他の製品と区分している。	
D	製造業者は、当該製造所において製造される医薬品添加剤を、第2条第1項の医薬品添加剤として定義せず、他の製品と区分していない。	
評価結果 及び所見	評価ランク	所見

No. 02-2 点検項目2		
第2条第2項で「資材」とは「製品の包装、容器、内袋並びに包装、容器に貼付するラベルをいう」と定義され、同解説1.(5)エで「表示材料」とは「ラベル及び添付文書をいう」と定義されているが、当該医薬品添加剤製造所における定義と一致しているか。		
評価ランク	評 価 基 準	
A	1. 第2条第2項及び同解説1.(5)エの各定義と一致している。 2. 当該医薬品添加剤製造所における定義と必ずしも一致していないが、当該製造所における自主基準適用対象となっている。	
D	当該医薬品添加剤製造所における定義と一致しないものが、当該製造所における自主基準適用対象となっていない。	
評価結果 及び所見	評価ランク	所見

No. 02-3 点検項目3		
製造業者は、当該医薬品添加剤製造所における医薬品添加剤製造工程において、原料、中間体及び製品のロット並びに資材の管理単位を定義しているか。又、そのとおり実施しているか。		
評価ランク	評 価 基 準	
A	製造業者は、当該医薬品添加剤製造所における医薬品添加剤の製造工程において、原料、中間体及び製品のロット並びに資材の管理単位を定義し、実施している。	