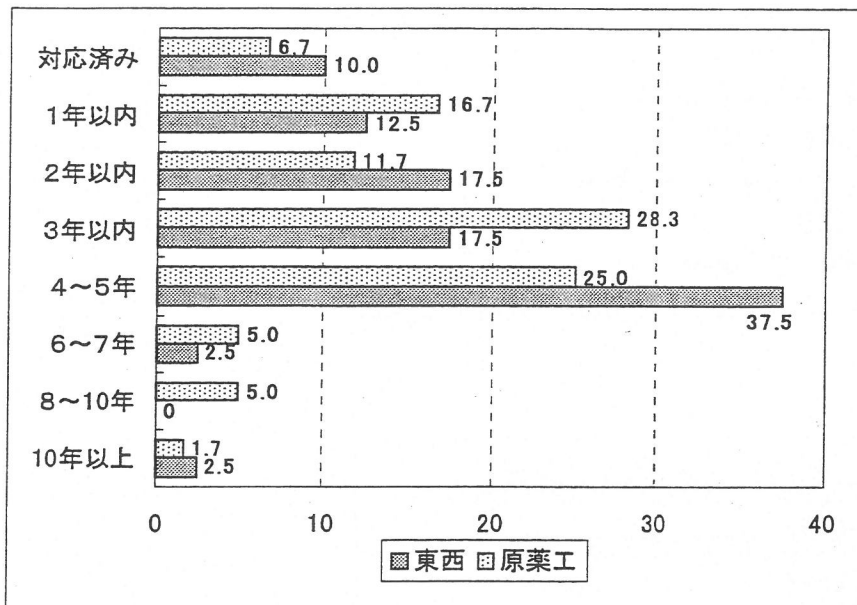


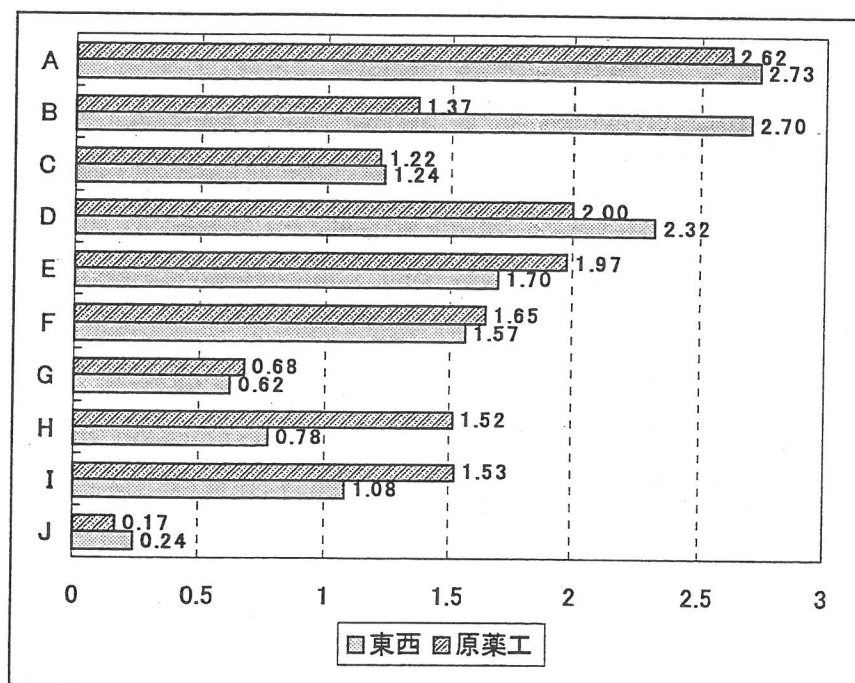
3. 貴社で製造するすべての原薬に対して不純物プロファイルによる製造管理を適用できるようになるにはどのくらいの期間を要すると想定していますか。

- ① 1年以内 ② 2年以内 ③ 3年以内 ④ 4～5年
 ⑤ 6～7年 ⑥ 8～10年 ⑦ 10年以上



4. 多品目の原薬を製造している場合であって、不純物プロファイルの設定に長時間を要する可能性が予測されるとき、不純物プロファイルの設定に優先順位をつける必要があると思われます。貴社はどのような観点からこの優先順位をつけますか。優先すべき上位5位までの原薬に順位を付けて示して下さい。なお、「その他」にはここに掲げていない原薬があるときに追記して順位を付けて下さい。

- A 製造工程（製造設備、製造施設を含む）の変更を予定している原薬
- B 薬理作用や毒性の強い原薬
- C 注射用の原薬
- D 安全性に問題が指摘されている原薬
- E 年間生産ロット数の多い原薬
- F 製造工程に高度の管理技術を要する原薬
- G 1日服用量の多い原薬
- H プロファイルを設定し易い原薬
- I 分析条件が確立されている又はその情報が入手できる原薬
- J その他（ ）



J: その他

- ・ユーザーの要求度の高いもの。
- ・不純物に起因して安全性に問題が生じる場合
- ・一番厳しいレギュレーションが適用される品目
- ・長期連続投与を行う薬

医薬品添加剤GMPに関する研究

分担研究者 綱川延孝
木嶋敬二
武田豊彦

研究要旨

医薬品添加剤のGMPの国内外の要求に対応するため、医薬品添加剤GMP自主基準の作成、それを支援、普及するためワークショップの開催、異物発生状況の調査、適正状況評価のためのガイドブックの作成及び評価組織の設置のための IPEC-America の Audit Guideline の調査などを行ってきた。本年度は1) 前述のワークショップ、医薬品添加剤の異物管理に関する調査の自由意見の内容をもとに Q&A を作成した。これに関しては医薬品添加剤製造管理者の資格、自主 GMP 対応の範囲、異物対応及び査察に関する質問が多く、これらに対応した答えを用意した。特に薬剤師については、医薬品製造管理者の資格が薬事法によって薬剤師であることが原則とされているためであるとしたが、添加剤の特殊事情から柔軟な対応もありえることを Q&A に記載した。さらに、2) 医薬品添加剤製造メーカーに対して「医薬品添加剤 GMP 自主基準（以下薬添規 GMP）」の普及と製造管理及び品質管理のレベルアップを目的に薬添 GMP の実施状況を第三者機関が審査し、受審証明書を交付し、受審製造所を公示し、必要に応じて審査結果を開示するための審査制度規程を作成した。なお、この規程の適用範囲は薬添 GMP の実施状況審査に関する申請、契約、審査、審査結果の評価、受審証明書の交付、受審製造所の公示、受審結果の開示、審査員の教育、登録等の所手続に適用することとした。

A 研究目的

研究要旨の1) についてはこれまで医薬品添加剤 GMP の国内外の要求に対応するため、「薬添 GMP」の作成、これの支援普及のためのワークショップなどを実施してきた。これまでに出了れた質問をもとに、Q&A を作成し、より一層の「薬添 GMP」の普及と医薬品添加剤の製造管理と品質管理の向上に役立てることを目的とした。研究要旨の2) の審査制度規程は薬添規 GMP の普及と製造管理及び品質管理のレベルアップを目的に薬添 GMP の実施状況を第三者機関が審査し、受審証明書を交付し、受審製造所を公示し、必要に応じて審査結果を開示するためのものである。これらの規程を作成及び審査、交付、公示、開示の公

正性及び公平性を確保し、その運用を適切に維持することを目的とする。

B 研究方法

研究要旨1) に関しては、医薬品添加剤 GMP 自主基準が平成10年度に作成され、平成11年度から試行が行われている。その後、「薬添規 GMP—実施のためのガイドブック」「薬添規 GMP 適性評価のためのガイドブック」を作成し、自主 GMP の普及と啓蒙を行ってきた。更に、これらに関して、また、医薬品添加剤メーカーの製造品目収集の調査、IPEC の GMP (2001年度版) (添付資料3/6冊) の調査も行った。医薬品添加剤の異物管理に関する調査及び、ワークショップなどを行い、添加剤メーカーからの種々な質問に対して、Q&A

の形式でまとめる方式をとった。更に、この作成にあたり、実際に役立つ Q&A とするため医薬品添加剤工場の調査も行った。研究要旨 2) に関しては、種々検討の結果、第三者機関により自主基準の実施状況の審査を行うことが医薬品添加剤メーカーと医薬品添加剤使用者の両者にとって有用で、それが自主 GMP の普及の促進につながるという認識が生じてきた。そこで日本食品添加物協会の認定制度と ISO の認定制度について詳細に検討する(添付資料 2/6 冊)こととし、審査制度、管理規程の基本である審査制度のあり方及び組織図について議論を重ね、ついで必要な規則、文書類を作成することとした。

C 研究結果

1) 薬添規 GMP に関する Q&A に関しては、その概要は次のようである。詳細については、添付資料 1/6 冊に示した。

- ① 薬添規 GMP について：医薬品添加剤製造管理者の資格については製造・品質管理の専門家であれば、薬剤師である必要はないのではないかと、更に、薬剤師に限定したため、会社組織とうまくいかない等の質問があったが、これに対して医薬品製造管理者の資格が薬事法によって薬剤師であることが、原則とされているが添加剤メーカーの特殊事情から、さしあたり柔軟な対応が必要であるとした。更に、薬剤師が活躍できるように周囲の支援も必要であるとした。
- ② 薬添規 GMP の受入れについて：まず、GMP 対応の範囲については、顧客からの要望を最優先に考えているとの問いに対し、当面は要望から始めることで取敢えずよいが、品質保証と相当期間問題が発生していない確認、製品標準書上の変更がないこと等が示された。医薬品用その他マルチに生産しているので必須部分以外は必要最低限レベルとしているとの問いについては、薬添規 GMP 第 2 条関係(4)に記載されている「医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程以降……」に順じて

管理されていること及び上記の相当期間問題が発生していない確認などが示された。異物対応については、異物の定義、異物の同定法についての質問があったが、異物管理は GMP 管理 1 つであることの強調、取り出し場所の基準については 4 区分を示し、各製造所の実情に合わせて実施することなどが示されている。

- ③ 薬添規 GMP の実施にあたっての課題について：基準のレベル、用途違い、異物、不純物、ロット構成、文書化、原料受入れ検査、委受託、バリデーション、教育訓練及びコンサルタントに関しての質問があった。用途違いについてのラベル表示は直接容器等の記載事項(薬事法第 50 条)(医薬品)等、異物の分類については異種品目、系内異物及び系外異物について解説した。原料受入れ検査や教育訓練に関しては、薬添規 GMP 実施のためのガイドブックを参考にすることが示されている。
- ④ 査察について：製薬会社の査察については製薬会社と添加剤メーカーがよく話し合い、薬添規 GMP 適合状況評価のためのガイドブックを参考に行うことが示された。更に、第三者による査察については、次に記述するように本研究でも審査制度を作成したところである。
- ⑤ 認証について：これについて、いくつかの質問があったが、前述のように本年度の研究でその制度について検討したので以下に記述する。

2) 薬添規 GMP 「審査制度」については、薬添規 GMP が平成 10 年度に作成されたが、早くから GMP 施行体制を整備している企業とそうでない企業とに 2 極分化されていて、普及が進展していないのが現状である。

このため、第三者機関により自主基準の実施状況の審査を行うことが、医薬品添加剤メーカー(以下メーカー)と医薬品添加剤使用者(以下ユーザー)の両者にとって有用であり、その結果普及の促進につながる

という結論を得た。

すなわち、第3者機関の審査により、メーカーにとっては自主基準の実施の過不足状況および具体的な実施方法と目標が明確になり、その結果製造品質の向上が期待できること、またユーザーにとってはメーカーのGMP実施状況の信頼性ひいては製造品質への信頼性が向上することが期待できることとなると考えられる。

さらに現状では、多くのユーザーがメーカーへ定期的な査察を行っていて、ユーザー、メーカー共に、査察対応が負担となっていることから、第3者機関の審査結果の開示により、定期的な査察回数の削減等、ユーザーとメーカーの査察業務対応の負担の軽減につながることを期待できることである。以上の理由から下記に示す審査制度を作成した。詳細については添付資料2/6冊に示した。「審査制度」の概要を別図の組織図で説明する。添加剤メーカー（受審企業）は製造所の製造管理及び品質管理について第3者機関のGMP適合性評価委員会に申請する。評価委員会は審査員を受審企業に派遣して製造管理者及び品質管理の実施状況が薬添規GMPに基づいて行われているかを「実施度点検表」に基づいて評価する。これを第3者機関の長に報告し、審査企業に対し受審証明書を発行する。受審証明書の公示、開示に関しては本制度の規程に基づき行う。

審査制度の運用に必要な下記の規程、規則その他の基本的な文書類を作成した。

- ① 審査制度管理規程
- ② 審査制度業務規則
- ③ 基本契約書
- ④ 審査業務委託契約書
- ⑤ 実施度申告表
- ⑥ 審査申請規則
- ⑦ 受審証明書発行規則
- ⑧ 受審結果公示・開示規則
- ⑨ 審査員教育規則

*注 実施度点検表は平成12年度に報告した。

D. 考察

1) に関しては、医薬品添加剤のGMPは医薬品と異なりハードに関して一部規

定があるのみで、ソフトに関してはGMPは適用されていない。従って、作成した薬添規GMPに関して現場からの問題点が指摘されこれをQ&Aの形でまとめたものがあるがバリデーション基準の作成などがのこされた。しかし本研究によるQ&Aは今後の医薬品添加剤の製造管理及び品質管理のレベルアップのために利用されることと思われる。

2) に関しては、今回審査制度の考え方を議論し、運用に必要な規程や基本的な文書類を作成した。この立案した制度を実施に移すためには、メーカーおよびユーザーの関係者との十分な協議・検討を行い、審査員の養成等の実施体制の準備・確立が必要であると考えている。

E. 結論

薬添規GMPの策定につづいて、医薬品添加剤のGMPの国内外の要求に対応するため、医薬品添加剤メーカーに対して、これまで薬添規GMPの策定、異物発生状況の調査、薬添規GMP実施のためのガイドブック、適正評価のためのガイドブックの作成など作業を行ってきた。本年度はさらにIPEC-GMP(2001)の調査や医薬品添加剤工場の調査を踏まえて、医薬品添加剤の製剤管理及び品質管理のレベルアップをはかることを目的に医薬品添加剤GMPのQ&Aを作成した。更に、第3者機関により自主基準の実施状況の審査を行うことがメーカー及びユーザーの両者にとって有用で先のレベルアップにもつながるという結論から第3者機関による審査制度を検討した。

F. 健康危険情報

特になし

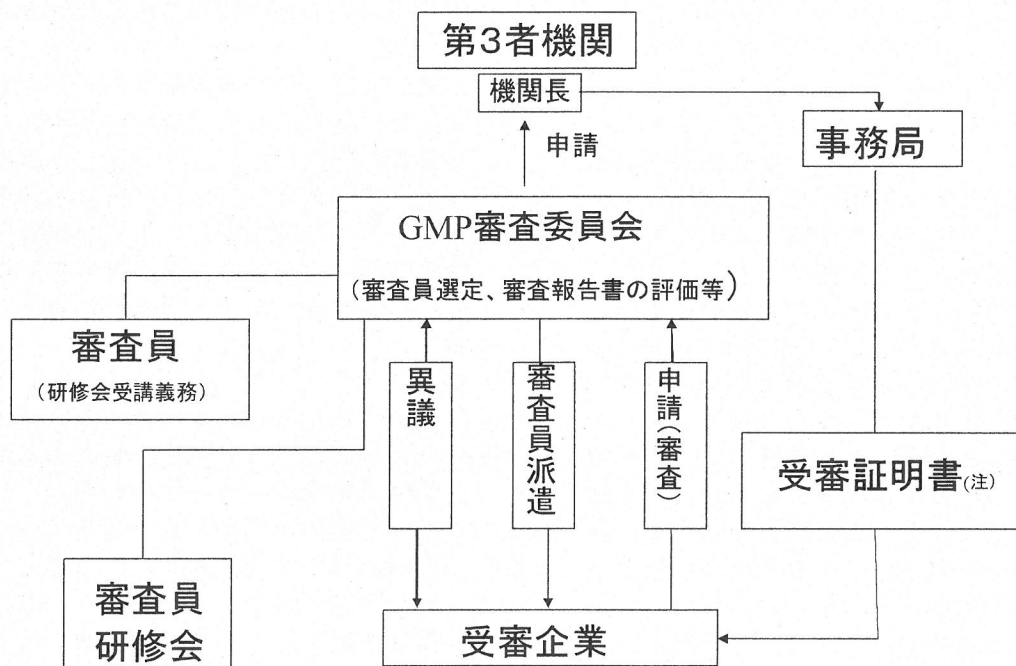
G. 研究発表

特になし

H. 知的所有権の取得状況

なし

別図 審査制度の組織図



(注) 受審証明書発行企業名を公表し、申請があれば受審企業の了解後、審査報告書を第三者機関が申請者に開示する。

原薬、医薬品添加剤の製造管理に関する研究

分担研究者 武田豊彦

研究要旨

この研究は、原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する具体的指針を作成することである。

現在我が国では、原薬と医薬品添加剤工場の GMP ハードに関しては、医薬品 GMP ハード（薬局等構造設備規則）及び医薬品添加剤 GMP ハード自主基準が公布、公表されている。しかしながら、これらの規則、基準の内容は抽象的で現場に適用する際に解釈の余地が大きく、実務者の間では、具体的な指針、事例を求める声が強い。そこで原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針を作成することとした。

本年度は、「原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針」原案を作成し、この原案について、厚労省をはじめとする日薬連、原薬工、薬添協及び製機研の各 GMP 委員会の関係者による合同検討会を開催した。この合同検討会での議論に基づいて原案を修正して最終案を作成した。この最終案には、平成 12 年度に作成した、「原薬、医薬品添加剤工場の「空調システム」、「製造用水システム」の GMP ハード対応の現状についてのアンケート調査結果」を付属資料として添付している。

A 研究目的

この研究グループ(GMP ハードグループ、HG)の課題は、「原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針」を作成することである。

現在我が国では、原薬と医薬品添加剤工場の GMP ハードに関しては、医薬品 GMP ハード（薬局等構造設備規則）及び医薬品添加剤 GMP ハード自主基準が公布、公表されている。しかしながら、これらの規則、基準の内容は抽象的で現場に適用する際に解釈の余地が大きく、実務者の間では、具体的な指針、事例を求める声が強い。そこで原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針を作成することとした。

B 研究方法

初年度に、HG の準備委員会を発足させ、HG の基本方針、問題点、計画概要を検討し、以下の通りとした。その後一部追加修

正した。

- 1) 「原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針」を作成する。この指針には、事例をできるだけ付加する。
- 2) HG の作業部会として、医薬ハード関連の実務者によるワーキンググループ(WG)を組織する。
- 3) 最初に、原薬、医薬品添加剤工場の「空調システム」、「製造用水システム」の GMP ハード対応の現状のアンケート調査を行う。
- 4) 指針作成に際して、日本では原薬、医薬品添加剤の品質特性として「異物混入」の防止が強く求められていることを考慮する。
- 5) 文献としては、医薬品 GMP ハードと医薬品添加剤 GMP ハード自主基準および日・米・EU 3 極が合意した「原薬 GMP のガイドライン」、また ISPE (International Society for Pharmaceutical Engineering) が、FDA 及び製薬企業と協力して作成した、GMP ハード対応のガイドである

「BASELINE」を参考文献とした。さらには我が国の GMP 対応の現状を考慮して作成を行った。

C 研究結果及び今後の課題

1. 平成 13 年度は、HG と WG の合同会議を 2 回、WG 会議を 8 回開催し、「原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応に関する指針」原案を作成した。この原案について、厚労省をはじめ日薬連、原薬工、薬添協及び製機研の各 GMP 委員会の関係者による合同検討会を計 3 回開催した。これらの合同検討会での議論をふまえて原案を修正して、最終案を作成した。

この最終案には、平成 12 年度に作成した、「原薬、医薬品添加剤工場の「空調システム」、「製造用水システム」の GMP ハード対応の現状についてのアンケート調査結果」を別添資料 5/6, 5/6 冊として添付している。

2. 本指針の基本構想について

1) 本指針が取り上げている事項は、原薬および医薬品添加剤の製造工場の新設、増設および改造に際し、GMP ハード対応に関して共通する課題である「汚染防止」、「適格性評価 (Qualification)」に関する事項と、いずれの工場にも共通する「建物」、「空調」、「製造用水」、「その他ユーティリティ」、「電気」、「計装・制御」に関する事項とした。

各製造工程の単位設備・機器の GMP ハード対応については、各製造工程の製造物に要求される品質特性に応じて、個別に考慮すべきものである。

2) 医薬品添加剤の製造は、原薬の製造と本質的に同様である。したがって本指針は原薬を中心に記述しているが、医薬品添加剤の場合も、GMP ハード対応については本指針が参考になるといえる。

3. 指針の構成と概要 (別添資料 4/6)

本指針の構成とその概要を以下に述べる。

第 1 章 「はじめに」

本指針の目的、由来、指針の基本構想、指針の構成と概要を記述している。

第 2 章 「総論」

本指針の対象範囲を明示し、関連する法

規類・参考資料について、本指針との関係を記述する。また共通する重要な用語の定義を記述している。

第 3 章 「製造工程における汚染防止対策」

汚染物の発生由来 (製造工程由来、製造工程外由来、交差汚染由来) 毎に、発生場所、汚染物、防止対策を分類・整理し、この分類に従って、構造設備構築に際しての汚染防止管理の考え方と汚染防止上の留意事項を解説している。

第 4 章 「建築」

汚染防止対策の観点を中心として、人と物の動線の考え方、ゾーン区分の考え方、天井・壁・床の材質・仕上げについて記述している。また排水、排気、廃棄物の処理に関する建物構築上の留意事項を解説している。

第 5 章 「空調」

汚染防止の観点からの清浄度区分の定義・概念を解説し、各清浄度区分に応じた空調方式の設計上の留意点を記述し、また温・湿度管理、清浄度管理及び差圧管理のためのモニタリングの要点及び保守・保全の要点を解説している。

第 6 章 「製造用水」

製造用水の品質規格、製造方法の種類と特徴および保守・保全上の留意事項、水質管理項目と規格などについて解説している。

第 7 章 「その他ユーティリティ」

空調、製造用水以外のユーティリティである窒素、空気、蒸気、真空等の使用に際しての配管材質等を中心とする留意事項を解説している。

第 8 章 「電気」

製造現場の設備・機器、照明、電話・放送機器への電気配線、配電盤、アース方式等の留意事項を解説している。

第 9 章 「計装と制御」

製造現場に設置している計測器、制御機器の設置方法、校正及び保守・保全に関する一般的な留意事項を解説している。

第 10 章 「適格性評価 (Qualification)」

製品品質に重要な影響を及ぼす作業に使

われる設備・機器については、プロセスバリデーションを行う前に、設計適格性評価 (DQ)、設備据付時適格性評価 (IQ)、運転時適格性評価 (OQ)、性能適格性評価 (PQ) を実施する必要がある。これらの DQ、IQ、OQ、PQ の業務内容と所要文書について解説する。

また適格性評価 (Qualification) の対象とならない構造設備の性能・品質の検証に関しても解説する。

付属資料：

平成 12 年 1 月に、日薬連、原薬工、薬添協の各 GMP 委員会のご協力を得て、原薬、医薬品添加剤の製造工場を対象に、空調システム、製造用水システムに関する GMP ハード対応の現状をアンケート方式で調査した。その結果を図表化して、「原薬・医薬品添加剤工場の「空調システム」、「製造用水システム」に関する GMP ハード対応の現状の調査結果」としてまとめ、それぞれ別添資料 5/6 冊及び別添資料 6/6 冊として、添付する。

4. 今後の課題

1) 本指針の作成には、官、民の代表関係者による議論を重ねてきたが、本指針がより多くの関係者に利用してもらうためには、周知徹底を図ることが必要である。

2) 上述したように、本指針は原薬を中心に記述していて、原薬の製造と本質的に同じである医薬品添加剤工場の GMP ハード対応にも参考になるとしている。しかし、医薬品添加剤 GMP ハード自主基準の普及はこれからの課題であるのが現状であることから、医薬品添加剤工場の GMP 対応について、本指針を参考としてもらうためには、Q&A 等の作成など普及のための手段が必要に思われる。

D 考察

本指針に添付したアンケート調査結果からもわかるとおり、GMP ハード対応については、従来まとまった解説、事例等がなかったこと、およびすべての企業が同じようには対応しきれないこと等によって、対応

の結果に過不足が見られるのが現状である。GMP ハード対応を適切・円滑に実施できるように、本指針では、GMP ハード対応の考え方を具体的に解説し、多くの選択肢を提示している。なお本指針は、原薬を中心として記述しているが、医薬品添加剤の製造は本質的には原薬と同じであるから、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応についても、本指針が有益な指針となる。

E 結論

本指針が、原薬、医薬品添加剤工場の GMP ハード対応についての、はじめてのまとまった解説・事例集であることから、関係する担当者にとって有益な参考資料となることが期待できる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的所有権の取得状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
岡田敏史他	ICH原薬GMPトピックス／不純物プロファイル	PHARMSTAGE	1(8)	39-45	2002

医薬品製剤原料の品質確保に関する研究

「医薬品添加剤GMP自主基準」
に関するQ&A

「医薬品添加剤GMP自主基準に関するQ&A」の目次

1. 自主基準案について	1
2. 自主基準案の受け入れ	2
3. 自主基準案の実施にあたっての課題	4
4. 査察	10
5. 認証	11
6. 今後の方向	12

「医薬品添加剤GMP自主基準」に関する Q & A

2001年7月5日及び1999年6月17日のワークショップ、医薬品添加剤の異物管理に関する調査結果(第1報)の自由意見の内容をもとに、Q & Aにまとめたものである。

1. 自主基準案について

1.1. 医薬品添加剤製造管理者の資格

Q1.1.①：製造・品質管理の専門家であれば、薬剤師である必要はないと思うが、薬剤師としたのはなぜか。

A1.1.①：この問題は、どちらか一方に決めつけてしまうことができない問題である。従って、医薬品製造管理者の資格が薬事法によって、薬剤師であることが原則とされているためこのように決定した。しかし、添加剤の特殊事情から、自主基準解説2.第3条関係イをケースバイケースで柔軟に活用すべきだと思う。

Q1.1.②：薬剤師に限定したため、会社組織とうまくいかないが、どうしたらよいか。

A1.1.②：若い薬剤師しか採用できず、このような薬剤師では社内の組織で発言権がなく、うまくいかないという話をよく聞く。自主基準解説2.第3条関係イを上手に活用し、将来、よりよい形になるように計画的に実施すべきだと思う。現在添加剤メーカーで薬剤師が製造管理者として立派に活躍している企業でも、このようになるまでに何年もかかったと聞いている。勿論、その間周囲の人々の強い支援と理解が必要である。

Q1.1.③：医薬品GMPも当初薬剤師としていたが、最近の「医薬品GMP解説1999年版」では薬剤師に限定していないが、添加剤については薬剤師とした理由はなぜか。

A1.1.③：医薬品製造管理者は、「医薬品GMP解説1999年版」でも薬剤師に限定しており、今まで変更はない。医薬品添加剤製造管理者を薬剤師とした理由はA1.1.①を参照されたい。

Q1.1.④：食品添加物のように、食品衛生管理者がいるので、食品衛生管理者でよいと思うがどうか。

A1.1.④：A1.1.①を参考にされたい。薬剤師の代わりに食品衛生管理者というのではなく、ただし書きの部分での話と捉えるべきであると思う。

1.2. 適合性基準の相談

Q1.2.①：添加剤協会の GMP 自主基準に関する相談業務について伺いたい。

A1.2.①：日本医薬品添加剤協会事務局に連絡していただければ、相談に応じる。相談業務のシステムについては、今後、検討する。

2. 自主基準案の受入れ

2.1. GMP 対応の範囲

Q2.1.①：顧客から強い要望が出た部分のみ GMP に準じた対応をしているが、これでよいか。

A2.1.①：「顧客から強い要望の出た部分」から始めることで取敢えずはよいのではないかと考える。品質保証上相当期間（最低1年以上）問題が発生していないことが確認されていること、及び製品標準書上の変更がない、又は、変更があっても変更前後の品質に変化がないことが確認されていること、が前提となる。本来ならば自主基準に沿って導入推進を図るべきである。

Q2.1.②：工業用、化粧品用、医薬用とマルチで生産しているので、必須部分以外は必要最低限レベルにしているが、これでよいか。

A2.1.②：「必須部分」が、自主基準解説 1.第 1、2 条関係(4)に記載されている「医薬品添加剤の製造工程については出発原料より段階的に管理し、医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程（医薬品添加剤の品質を決定的に支配する中間体を生成する工程）以降から、重点的に自主基準に従って管理するものであること」に準じて管理されていること、及び品質保証上相当期間（最低1年以上）問題が発生していないことが確認されていること、並びに製品標準書上の変更がない、又は変更があっても変更前後の品質に変化がないことが確認されていることを前提に「必須部分以外は必要最低限レベル」にすることでよい。また、「必須部分以外は必要最低限レベル」にすることは、「品質保証上相当期間（最低1年以上）問題が発生していない」時期と同レベルとする必要がある（安心して管理レベルを低下させないこと）。なお、「医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程」は、製品の本質、医薬品としての用途、製造技術あるいは工程能力等を勘案して自社で製品毎に定め、製品標準書等に記載しておくことが肝要である。

Q2.1.③：どこまでやればよいかわからない。時間、経費から見通しをつけたいが、適切な指針はないか。

A2.1.③：自主基準の主旨からして「時間、経費から」ではなく、「品質保証」の観点か

ら考えていただきたい。それを如何に経済的に進めるかが各企業の努力目標になるのではないだろうか。医薬品添加剤は種類も製造方法も多岐にわたるので経済的進め方の共通する「適切な指針」を提供するのは困難である。しかし、自主基準解説1. 第1、2条関係(4)に「医薬品添加剤の製造工程については出発原料より段階的に管理し、医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程（医薬品添加剤の品質を決定的に支配する中間体を生成する工程）以降から、重点的に自主基準に従って管理するものであること」と記載されているとおり、「医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程」を自主的に定め、その工程以降から重点的に自主基準に従って管理することが最低限実施すべきことと考えられる。なお、「医薬品添加剤の品質に重大な影響を与える工程」は、医薬品添加剤ごとの本質、医薬品としての用途、医薬品添加剤の製造技術あるいは工程能力等を勘案して製品毎に定め、製品標準書等に記載して自社の考え方を明記しておくことが肝要である。

Q2.1.④：経口・注射剤に用いられる医薬品添加剤に対して GMP は必要と思うが、最終工程の一部に適用することでよいか。

A2.1.④：「最終工程」の定義は会社によって異なるかもしれない。しかも「必要と思う」のにその「一部に適用する」ことでは一概によいとはいえない。必要な対象に必要なだけ適用していただきたい。経口・注射剤以外に用いられる医薬品添加剤についても GMP は必要である。

2.2. 異物対応

Q2.2.①：GMP 管理では、異物混入防止対策という印象を受けるが、異物管理を重点に実施すればよいか。

A2.2.①：GMP では少なくとも3つの要件を満たすことが求められている。

1. 人為的な誤りを最小限にする。
2. 医薬品に対する汚染防止及び品質低下を防止する。
3. 高い品質を保証するシステムの設計。

である。異物管理はあくまでも GMP 管理の1つであり、異物管理ばかりを実施すればよいというものではない。

Q2.2.②：添加剤の取出し場所は基準（10000 程度）が必要と思うが、基準についてどう思うか。

A2.2.②：医薬品 GMP にも医薬品製造所の各作業室の清浄度区分について明確に定義付けられたものはないが、医薬品 GMP 事例集(1999 年版)に参考として以下のクラス分けの例が示されている。

区分 1：無菌製剤の調整室、充填閉鎖室等

区分 2：一般製剤の秤量室、調整室、充填閉鎖室、中間製品保管場所（ただし、適切な密閉容器に収納されており、必ずしもこの分類にあたらぬ場合もある。）等

区分 3：包装室、原料保管室、更衣室（私服を作業服に着替える初段階の室を意味する。）等

区分 4：玄関ホール、来客室、動力機械室、配電室等

これは各作業室の清浄度が 4 段階に区分された一般的な例で、「各製造所の実情にあわせて変更してもよい」とされている。

また、空気中の粉塵数の管理基準については、各製品の形状、会社のポリシー、作業内容の違いにより、各製造所ごとに異なることから、実情に合わせて区分ごとの管理基準を決めるのがよいと思われる。

Q2.2.③：異物の定義をしていただきたい。

A2.2.③：医薬品の GMP にも添加剤の GMP にも異物の定義はない。

薬事法第 56 条（販売、製造等の禁止）五項に「異物が混入し、又は付着している医薬品」とあり、この異物について解説では以下のように記述されている。

『異物』とは、ダニ類、寄生虫卵、ガラス片、その他およそ医薬品を構成する物質以外の全ての物質をいう。」

薬事法第 56 条の解説には、『異物』の他に『不潔な物質』、『変敗』、『変質』、『病原性微生物』についても記載されているので、参考にされたい。

Q2.2.④：異物の目視検査は誤差が大きい。高精度の方法や規格値を知りたい。

A2.2.④：目視検査は官能検査の一種で、一般に理化学的検査と比較した場合、安定した試験結果を維持しにくいと思われる。官能検査の特性を理解し、その弱点を補い標準化するべきと思われる。標準化のための参考文献としては以下のものがある。

JIS 品質管理ハンドブック「JIS 官能検査通則（JISZ9080）」

医薬品の製造管理と品質向上に関するシンポジウム（1998 年 6 月、日本 PDA）

Q2.2.⑤：異物の同定方法の実際を教えてください。

A2.2.⑤：異物の種類にもよるが、一般的には電子顕微鏡での観察。IR や X 線マイクロアナライザーでの調査等があげられる。

3. 自主基準案の実施にあたっての課題

3.1. 基準のレベル

Q3.1.①：添加剤製造業者のうち一番厳しいメーカーの基準に合わせなければならない、基準のレベルは設定できないか。

A3.1.①：GMP の最終目的は品質保証であることを踏まえ、「自主基準」で示した内容を各社の実情に合わせて実施すればよい。

3.2. 用途違い

Q3.2.①：化粧品原料を食添用、医薬品用へ販売する場合、ラベル表示はどのように記載したらよいか。

A3.2.①：食品添加物は食品衛生法で、医薬品は薬事法で規制されている。原料の製造、品質、表示については、個々の法律を遵守して販売する必要がある。

(参考)

- 医薬品：直接容器等の記載事項（薬事法第 50 条）
- 食品添加物：食品衛生法施行規則第 5 条（厚生省令第 23 号）
- 化粧品規制緩和に係わる薬事法施行規則の一部改正等について
平成 12 年 9 月 29 日（医薬発第九九〇号）
- 化粧品基準 平成 12 年 9 月 29 日（厚生省告示第三百三十一号）

3.3. 異物

Q3.3.①：異物の種類及び分類をしていただきたい。

A3.3.①：異物とは、当該医薬品添加物を構成する物質以外のすべての物質をいい、当該医薬品添加物規格の純度試験に定められた物質（溶媒、純度試験に記載された物質等）や原料・資材の使用目的に応じた品質規格により管理された物質を含まない。

異物分類について特に定められたものはないが、一般的に大きく分けて以下の 3 つに分類される。

異種品目：当該医薬品添加物と化学構造又は組成が異なる他の品目。

系内異物：当該医薬品添加物の製造工程に起因して発生する異物で、乾燥工程により生じる炭化物、製造設備より発生するもので、金属粉、パッキン等をいう。

系外異物：製造工程以外から混入するもので、塵埃や人、動物、植物、昆虫等に起因するもの及び紙、木片、ガラス片等をいう。

Q3.3.②：許容できる異物について管理基準はあるか。

A3.3.②：管理基準は特にない。

異物による汚染の程度は、相互の医薬品添加物の機能および安全性に影響を

与えない範囲において管理されるべきものである。当該医薬品添加物が使用される用途や医薬品への影響についても考慮されるべきであり、その管理基準については一概にはいえない。

3.4. 不純物

Q3.4.①：残留溶媒、不純物の基準を作る予定はあるか。

A3.4.①：医薬品添加剤 GMP 自主基準の中で残留溶媒、不純物の基準を作ることは考えていない。

(参考)

- 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて
平成 10 年 3 月 30 日 (医薬安全局)
- 原薬 GMP のガイドラインについて
平成 13 年 11 月 2 日 (厚生労働省医薬局)

3.5. ロット構成

Q3.5.①：同一製造ロットを長期にわたり包装したもの、又は同一期間内に、同一製造工程で製造されたものを同一ロットとして扱ってよいか。

A3.5.①：「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理規則」(GMP ソフトに関する規則) 医薬品 GMP 関係事例集 S1 - 25、S1 - 26(1999 年版)に、同様の事例が紹介されているので、参考にされるとよい。

3.6. 文書化

Q3.6.①：文書作成の優先順位及び各記録の見本はないか。

A3.6.①：・文書(基準書、標準書)の定められた作成の順序はない。製品標準書、製造管理基準書、製造衛生管理基準書、品質管理基準書をまず作成し、その後、その他必要な基準書を作成されるとよい。

・文書の見本は個々のケースで内容が異なるので作成が難しいと思われるが、実施のためのガイドブックに見本を掲載しているので参考にされるとよい。

Q3.6.②：ISO で認証を受けているが、GMP と用語が異なるので、どのようにすればよいか。

(例、品質管理責任者、医薬品製造管理者)

A3.6.②：管理者の称号等は実際に使用している言葉で統一することが好ましい。読み替え表を作成し GMP の場合の用語と ISO の場合の用語が関連付けられるようにすればよい。

Q3.6.③：ISO 9002 を取得しているが、GMP の文書を追加するだけでよいか。

A3.6.③：それで良い（衛生管理、回収、バリデーション等）。ただし、GMP の場合の用語と ISO の場合の用語が関連付けられるようにしなければならない。

3.7. 原料受入れ検査

Q3.7.①：原料の受入れ検査は、どのようなことから進めていったらよいか。

A3.7.①：「医薬品添加剤 GMP 自主基準—実施のためのガイドブック」 p.76 ～ 78 の品質基準への記載事項（例）にあるとおり品質管理基準書を作成することが望ましい。とりあえず「医薬品添加剤 GMP 自主基準—実施のためのガイドブック」の p.140 に示されている書式を参考にして記録を残し、

また、試験項目としては

- ・外観
- ・確認試験

の他に製品特性に最も影響を与える項目から優先的に実施し、優先された項目がなぜ重要なのかを製品標準書等に記載すること。

3.8. 委受託

Q3.8.①：委受託生産は GMP 基準どおりにする場合、委託する場合に取り決めておくこと、受託する場合に取り決めておくことを、もっと詳しく示していただきたい。

A3.8.①：この件は、GMP 基準 16 条の「委受託による 2 以上の製造所にわたる製造」における質問であるが、「実施のためのガイドブック」 p.101 に記載されている内容を十分に双方で検討・理解して、実際の状況に即した委受託製造品目及び工程により決定されるものとする。

「取り決め事項の歯止め」並びに Q & A まで網羅されているので、詳細の提示とのことではあるが、逆に、係わる両社相互において、示されている事項を基に、個々にその内容を取り決める必要があると思う。

必ずしも、一概に全ての場合（それぞれ異なった条件がある）に同一の方法は適用できないと思われる。それゆえ、個別の条件においてそれぞれの条件に合った内容で実施すべきではないかと考えている。

3.9. バリデーション

Q3.9.①：医薬品添加剤のバリデーションは医薬品と同じレベルである必要があるのか。プロセスバリデーション、洗浄バリデーション、環境バリデーション、分析バリデーションなど、実施した会社の例を示していただきたい。

A3.9.①：「実施のためのガイドブック 2000 年版」の「自主基準導入の手引き」4.11(1)

項に、自主基準第 11 条（バリデーション）は当面「医薬品バリデーション基準」を準用することになっていると述べられているが、同 4.11(3)項には、「医薬品添加剤の製造工程におけるバリデーションは、論議の緒についたところであること、及び回顧的バリデーションと変更時のバリデーションから着手することが望まれる（注：最初から医薬品と同じレベルにしないでもよい、という意味）」とも述べられているので参考にされたい。医薬品についての課長通知（平成 7 年 7 月 20 日薬発 755 号、平成 9 年 10 月 28 日医薬外 338）を参考にされたい。

Q3.9.②：ハード面のクリーン度でクラス規定されていないが、バリデーションをどうすればよいか。

A3.9.②：「医薬品添加剤の GMP 自主基準及びその解説」に、作業室のクリーン度について記述していない。また医薬品添加剤の GMP 自主基準のバリデーション基準は今後作成予定である。したがって、以下に医薬品原薬の場合を参考に示す。

厚生労働省医薬局長通知「原薬 GMP のガイドラインについて」（平成 13 年 11 月 2 日）によれば、バリデーションの対象は、「原薬の品質及び純度に関して重要であると判断される作業に適用すること」と記載されている。作業室のクリーン度が適用対象になるかどうかは、製造会社がそれぞれ独自に考えることである。例えば、局所排気またはクリーンベンチ等によって製品への異物混入を限度以下とすることができていれば、作業室のクリーン度をバリデーションの対象とする必要がなく、クリーン度の維持に必要な最低限度の測定項目について適度にモニタリングすることによりよい。クリーン度を設定した以上その維持管理を行うことは GMP 対応として求められる。

Q3.9.③：洗浄バリデーションも必要になると考えてよいか。

A3.9.③：参考となる医薬品の「バリデーション基準」（平成 7 年 3 月 1 日 薬発第 158 号）では「バリデーションの実施対象」として、「洗浄等の作業」を記載している。

GMP の 3 原則の 1 つに「医薬品の汚染及び品質低下を防止すること」とあることからわかるとおり、製造設備の洗浄バリデーションは必須の事項であるが、薬理作用のない添加剤については、どのように規定するかが「添加剤のバリデーション自主基準」を作成する上での大きな課題となる。

Q3.9.④：バリデーション基準を作成する予定はあるか。

A3.9.④：日本医薬品添加剤協会としては、できるだけ早く作成に取り組みたいと考えている。