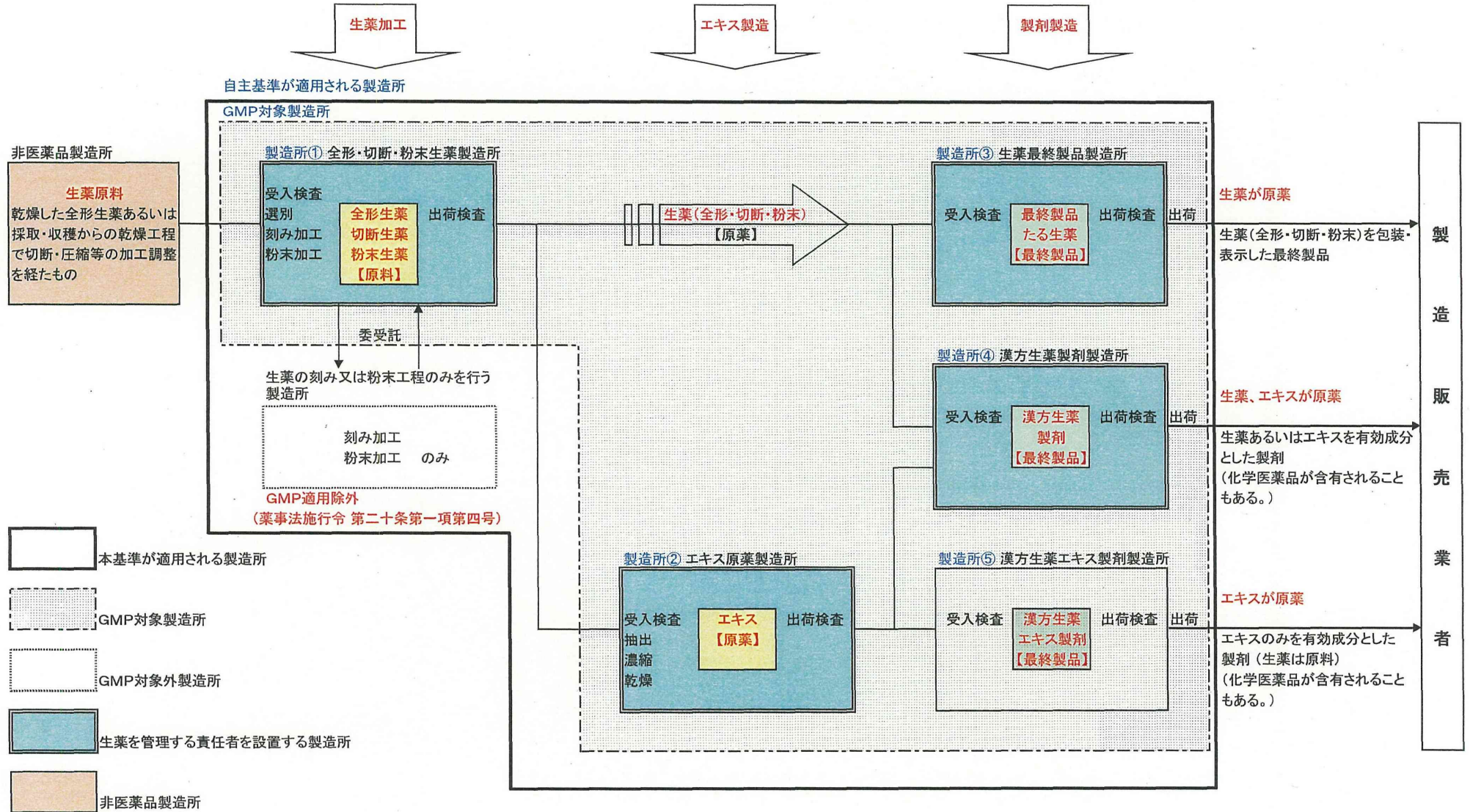


生薬及び漢方生薬製剤の製造管理及び品質管理に関する基準の適用範囲



2011 PIC/S 年次会議参加報告

日程：平成 23 年 11 月 9 日～11 日

場所：南アフリカ、ケープタウン、Lord Charles Hotel

内容：

11 月 9 日

08:30 - 09:15 Opening session

SESSION I *Practical aspects of the inspection phases*

10:00 - 10:40 P1 Optimized inspection planning with an introduction to risk management
Carmelo Rosa, USA

10:40 - 11:20 P2 ICH Q8, Q9 and Q10: Delivery - the new spirit in the inspection process
Jacques Morenas, France

11:20 - 12:00 P3 Closing out and eliciting prompt corrective actions **Andreas Czank, Switzerland**

12:00 - 12:15 Panel Discussion **Session chairs, speakers P1 to P3**

SESSION II *Practical aspects relating to the inspection process*

13:40 - 14:25 P4 Security and data integrity considerations on record keeping **Dragana Milic, Australia**

14:35 - 15:15 P5 Variations to registration dossiers and the practical implications for GMP inspectors **Joy van Oudtshoorn, South Africa**

15:15 - 15:30 Panel discussion **Session chairs, speakers P4 and P5**

SESSION III *Non technical aspects of inspections*

16:10 - 16:40 P6 The attributes of an inspector **Helena Baiao, Portugal**

16:40 - 17:30 P7 Body Language and the interpretation thereof **Nejolla Korris, Canada**

11 月 10 日

SESSION III *Non technical aspects of inspections (cont'd)*

08:00 - 08:05 Opening **Vassiliki Revithi**

08:05 - 08:45 P8 Questioning techniques **Shabir Banoo, South Africa**

08:45 - 09:25 P9 Power and influencing styles, handling difficult behaviour and eliciting optimal responses **Paul Hargreaves, UK**

09:25 - 09:55 Panel discussion **Session chairs, speakers P6 to P9**

SESSION IV *Workshops*

10:30 - 17:00

W1 What to look for regarding company systems and past inspection observations

W2 Review similarities and differences for the top 10 deficiencies cited by PIC/S members

W3 Identifying “red flags” during inspections – what inspectors must avoid

W4 Classification of non-compliance / deficiencies with GMP

- 17:15 – 18:15 Compilation of workshop results by workshop
- 11月11日
- SESSION V Experiences and lessons learned**
- 08:30 - 08:35 Opening **Brenda Holman**
- 08:35- 10:15 Report on workshops **Workshops W1, W2, W3, W4**
- 10:45 - 11:30 P10 Transparency in handling outcomes to inspections and Notices of Concern
- the WHO experience **Vimal Sachdeva, WHO**
- 11:30 - 12:00 P11 Changing the approach to inspections: The Canadian experience **Chad
Sheehy & Stephanie Reid, Canada**
- 12:00 - 12:30 Panel discussion **Session chairs, speakers P10 to P11**
- 12:30 - 12:45 Seminar Conclusions **Tor Graberg, PIC/S Chairperson, Sweden**
- 12:45-13:00 Invitation to the 2012 PIC/S Seminar, in Kyiv
- 13:00 - 13:15 Closure **Joey Gouws, South Africa**

以下概略

P1 Optimized inspection planning with an introduction to risk management FDA

★FDA の GMP 査察に関連するシステムの紹介。FDA の査察ではどのような点を見るか、査察で収集した情報を内部で評価し、法的な観点からの照査を行う等の流れについて、また実際の指摘項目の例、Warning letter の例等が紹介された。

P2 ICH Q8, Q9 and Q10: Delivery - the new spirit in the inspection process France

★ICH Q8,9,10,11 の来歴と、これらがどのように GMP 査察に関わっているかについてのプレゼンテーションであった。製品のライフサイクルを通じた管理が必要。承認前査察と承認後査察は方法論とスコープは同じであり、プロセス、変更管理、管理戦略に焦点をあてる。申請資料をもとにして工程を理解し、医薬品品質システムがどのように取り込まれているか、継続して改善しているか等を見る必要があるという内容であった。

P10 Transparency in handling outcomes to inspections and Notices of Concern - the WHO experience WHO

★WHO の Pre-qualification Inspection の説明。製造所の現地当局査察官や、製品供給先（被援助国）査察官でチームを構成。透明性に関して、スケジュールを含めて事前通知を行い、査察中も日々フィードバックを行って、指摘事項に対しては異議申し立ての手順があり、最終的な報告書(WHO Public Inspection Report (WHOPIR))は製造所の了解の上公表し、透明性を確保している。

P11 Changing the approach to inspections: The Canadian experience Canada

★カナダにおける査察のアプローチの変更の状況報告。カナダは査察対象が 1000 施設（製造、包装表示、試験、輸入、卸販売を含めて）あり、2, 3 年ごとに査察を行うこととしていたが、この頻度が守れなくなってきたため、PIC/S や MRA パートナーを含めて検討を行

い、昨年 6 月に対応を開始した。地区を限定してパイロットプログラムを実施し、製造所プロファイルを作成して、リスクベースで査察の回数を減らしたり、1 回の査察の内容を調整したりすることの可能性を検討したとのこと。

ワークショップ：全参加者が 4 つのグループに分けられ、各グループがローテーションして 4 つ全てのワークショップを行う。各ワークショップには 2 名の進行係が配置。1 グループをさらに 4, 5 名のサブグループに分かれて与えられたテーマについて議論を行い、サブグループごとに結果報告。進行係は全ての意見を集約し、最終日に全参加者に報告。

W2 Review similarities and differences for the top 10 deficiencies cited by PIC/S members

★PIC/S 加盟国、申請国にアンケートを行いトップ 10 の指摘項目の集計結果について、指摘頻度とシビア度の観点から議論した。指摘の傾向は、当局による差はなかった。違いとしては「指摘のクラス分け」が異なる国があり、共通化する事が提案されていた。このワークショップの結果を考慮して、PIC/S の活動として以下の提案が行われた。

- 指摘事項の統計解析を行っていない国があるが、実施をリコメンドする。
- PIC/S として年次ベースで実施することを提案する。
- 査察技術の向上に生かすため有用である。(さらに、業界への公表も提案されていた。)

W4 Classification of non-compliance / deficiencies with GMP

★各当局の指摘のクラス分けが異なる事例があることを問題視してのワークショップ。同じ事例について各グループでクラス分けして見て比較評価を行った。結論として大きな差はなかったが、指摘のクラス分けのために十分な情報がある場合 (Dressed information) はよいが、十分な情報が無い場合 (Undressed information) は問題であり、どのような情報を集めれば良いかのトレーニングでもあった。また、原薬と製剤について指摘は同じように判定して良いかという議論もあり、一般的には同じでいいのではという結論であった。

・ 2 段階のクラス分けが必要。品質へのリスクと健康へのリスク。品質へのインパクトが、患者の健康にどのように影響するかが判断基準となる。剤形だけでなく、使用する期間や患者数等も考慮する。

全体を通して

同じ GMP ガイドラインを利用している国々が集まり、その運用方法やシステムについて熱心に議論されていた。ガイドライン作成後の運用にかかる整合性確保にかかる活動も非常に重要であることが認識された。

以上

欧州医薬品庁の GMP 査察官会議への参加

参加者： 檜山行雄（国立医薬品衛生研究所）、大橋佳奈（静岡県）、上田博文（PMDA）

期間：平成24年2月27日より平成24年3月1日

場所：ロンドン欧州医薬品庁

会議内容の概略：

2月27日 コンプライアンス会議 (Compliance meeting)

EU 各国の品質システムの維持を担当している。今回は EU の MRA パートナーも参加した。議題は EU 域内の相互評価プログラムおよび相互評価のチェックリストの改訂の二つであった。EU 域内の相互評価は新規加盟国に対しては着実に行われている一方、一度評価された国に対しては、資源の問題で評価間隔が相当空いている状況にある中、相互評価の計画の打ち合わせが行われ、MRA パートナーの参加も要請された。EU、PIC/S で用いられている 89 項目にわたるチェックリストの改訂案が示され了承された。改訂案は、これまで製剤だけが対象とされていたのを原薬を視野に含めることとした。又、項目を整理し 65 項目程度となった。

2月28日、29日、3月1日 第65回欧州 GMP・GDP 査察官作業グループ会議 (IWG)

David Cockburn(EMA)氏が議長。欧州各国、EU 候補国のクロアチアなど、常任のオブザーバーである、EDQM, Swiss Medic, MRA パートナーのカナダ、オーストラリア、日本が参加。開始に先立ち、利益相反の確認、(公知の課題以外の) 秘密保持の確認がされた。以下主な議題の内容の概要を示す。

(2月28日)

- 64 回会議の議事録確認。
- 27 日の compliance meeting の結果報告。
- EU 入り候補の Croatia から同国の医薬品規制に関するプレゼンテーションが約 30 分あった。事前評価の一部であるとのこと。
- 査察のコスト。 同じ地域の複数サイトへの査察を一度にまとめる方が、直接費・間接費ともに節約できることが発表された。欧州内における査察機関間のコスト移転、企業へのコスト移転が議論された。
- GMP ガイド Annex 19 packaging material の retention sample。小規模の事業所に対する緩和措置が議論された。
- 製剤製造側の QP による原薬サイトの監査報告の管理。監査報告書は製剤製造所に常備しておくべきだとのこと。
- API importation は複雑な議論であった。import は欧州外から、distribute とは欧州内の移動のこと。
- 査察の拒否は non-compliance か。査察拒否の場合 不適にする。 その場合 Eudra GMP の証明をすべて不適とする。
- GMP ガイド Chapter 1 改訂案。 ICHQ10 の骨子を導入している部分において、Quality

添付資料 7

System とすべき部分が、欧州規制文書にある Quality Assurance System とされていることに対し Q10 トピックリーダーの二人(モレナスと檜山)が懸念を示し、EC と確認後、ICH 用語に合わせるように、3月1日に修正された。

—GMP 証明書の有効期間。2・3年とすべきかという議論。結論出ず。

(2月29日)

—EU commission から原薬輸入へのホワイトリストの規制の説明。

欧州外から原薬を輸入する場合、輸出先国を認定するか、あるいは輸入ごとに輸出先国発行の証明書を付ける規制を欧州委員会は決定した。2013年7月より施行予定で、現在パブコメ募集中。認定は『MRA と同様な要件』とし、外国からの申請により開始する。又、この規制は現存する MRA とは独立したものであるため、MRA パートナーも申請が必要。欧州委員会へは、この規制により供給が困難になるという懸念が示され、MRA パートナーも含め GMP 査察官会議から意見収集をするようにとの指示があった。

—原薬、製剤、輸入業、配送業、添加剤に関する GMP 証明書の様式についての新設・改訂に関する作業提案が、EudraGMP への採用のために数多くあった。証明書の様式に細かい議論があるものの、予算執行期限のため、様式決定を数週間で行う必要がある旨説明があった。

(3月1日)

—国際添加剤協会 (IPEC) から、製剤製造業における添加剤に関するリスクマネジメントガイド案の骨子、および添加剤業者を委託監査する認証業者の認証プログラム (EXCiPACT) の説明があった。後者は、監査の指針の発行と認証業者の教育訓練を行うものである。パイロット監査を本年第二四半期に行う予定。

—審査官会議 (QWP) から NIR ガイドライン案に関する説明があった。査察官と査察官の役割分担、すなわち承認時の決定事項と生産開始後のメンテナンス事項について注意喚起が行われた。

—PIC/S からのアップデート。日本など加盟に興味を示している国名が言及され、米国で API のセミナーが開催されることが紹介された。日本から、日本加盟申請準備が完了し、近日中に申請を行う予定であることが報告され、又、準備に協力した、スウェーデン、フランス、ドイツの当局と EMA への謝辞を述べられた。

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業)
分担研究報告書

医薬品添加物の国際的観点から見た品質管理基準のあり方に関する調査研究

研究分担者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

研究要旨

医薬品添加剤は医薬品専用の添加剤から他の産業で使用される添加剤まで幅広い成分がある。他の産業で使用される添加剤は、薬添規など医薬品に使用できる規格に合致する添加剤が配合される。医薬品原薬の場合は薬事法における GMP としての品質管理が義務づけられている。しかし、添加剤においてはその大部分が他の産業との製造の共通成分であることなどから、それぞれのメーカー独自の品質管理として実施されている場合が多い。製薬業界のグローバル化の中で共通した品質管理の考え方を添加剤にも必要となることから、海外の GMP を含めて調査を行い、より品質が一定で安全な添加剤の供給に役立てることを目的に研究を行う。

海外の GMP 調査の対象として「The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」を調べることとし、より理解を深めるために翻訳を行った。また医薬品原薬が対象である ICHQ7a については翻訳された資料があるためそれを参考として調査した。また医薬品添加剤 GMP 自主基準と比較して、それぞれの基準の考え方、構成、内容を調べた。

それぞれのガイドラインの目的は

○医薬品添加剤 GMP 自主基準の場合は「医薬品の開発に貢献する」ことが主な目的とされているが、
○The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006 においては「添加剤を製造するためのマネジメントシステム及び総合的な GMP の要件を説明する」事が主目的とされている。

○ICH Q71 a においては「適切なマネジメント体制のもと」原薬の生産体制を示すことが主目的となる。

医薬品添加剤 GMP 自主基準は規制当局の考え方が主体となった品質管理によるものであるが The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006 は ISO9001 を基準としている点であり、基本的な出発点異なる。

いずれにしても、これらの基準を理解することで、グローバルな商品の供給が円滑に行われる。翻訳も含めて世界の基準でより安定な品質の製品の製造が出来るよう情報の提供を行った。

研究協力者

ガイドライン委員会

三井 浩 (イーニッケテグザジャパン(株))

和泉 昇 (林原)

小笠原由明 (日本カラコン合同会社)

御宮知孝仁 (日本合成化学工業(株))

関口裕康 (アステラス製薬(株))

武野史朗 (五協産業(株))

藤野美弘 (DMV フォンテライクシビエツ(株))

その他GMP委員会で一部協力が得られた。

A. 研究目的

医薬品添加剤は医薬品専用の添加剤から他の産業で使用される成分まで幅広い成分が配合される。医薬品原薬の場合は薬事法におけるGMPとしての品質管理が義務づけられている。しかし、添加剤においてはその大部分が他の産業との共通成分であることなどから、それぞれのメーカー独自の品質管理として実施されている場合が多い。しかし医薬品添加剤の共通な品質管理としてGMPを基本とした基準が実施されてきた。製薬業界のグローバル化の中で各国間での共通した品質管理としてのGMPについての調査を行い、この調査により、より安全な添加剤の供給に役立てることを目的として研究を行った。

B. 研究方法

(1) 医薬品添加剤は米国、EUにおいても、GMPは自主基準を定めている。日本においても医薬品添加剤GMP自主基準が作られて運用されている。医薬品添加剤が適切に

品質管理され、更に海外の医薬品市場においても適切な品質管理がなされているとの評価が得られれば安全な医薬品添加剤の供給につながる。また、海外においてはGMPによる品質管理がどのように行われているかを知るために海外、特にアメリカ、EUで実施されているGMPの基準を知ることが重要である。このために米国、EUのGMPの基準書「The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」

の内容を調べた。内容を詳細に把握するために翻訳を行い日本語として内容を検討した。さらに参考のためにICH Q7aの内容の検討を行った。Q7aは原薬に係わる基準書であるがGMPによる品質管理を調べるために検討を行った。第一段階としてアメリカ、EUのJointの基準書である「The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」の翻訳を行った。

またICH Q7aについては翻訳された資料があるためそれを参考とした。医薬品添加剤GMP自主基準も含めて、それぞれの基準の考え方、構成、内容を調べた。調べた内容を対比する形でまとめることで研究を行った。

C. 研究結果

I. 日本における医薬品添加剤のGMPの現状を調査する。

(1) 医薬品添加剤協会におけるGMP基準の作成の経緯

医薬品添加剤協会GMP委員会において以下に示す、経緯で「医薬品添加剤GMP自主基準」の制定が行われた。

経緯

① 1995年4月に発足し、翌年4月に医薬品添加剤GMP自主基準「GMPソフト」を制定した。

② 1998年4月には同「GMPハード」を制定した。

③ 1999年4月からこれらの運用を開始した。

④ 2000年3月にGMP自主基準の導入を図る企業向けの参考資料として「医薬品添加剤GMP自主基準－実施のためのガイドブック」を作成した。

⑤ 2001年7月 GMP自主基準を実施している医薬品添加剤製造業者の自己点検に利用でき、かつ医薬品添加剤GMP自主基準適合審査会の審査・認定に必要な「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。

⑥ 2006年10月 薬事法改正に伴う2005年の改正GMP省令の全面施行に伴い、改正GMP省令との整合性を図るため、医薬品添加剤GMP自主基準（GMPソフト・ハード）の全面的な見直し作業を行うと共に、新たにバリデーション基準を制定し、医薬品添加剤GMP自主基準（改訂第1版）として取りまとめた。

⑦ 2006年12月（「GMPハード」については、修正を加えて改訂第2版を作成した。）

⑧ 2007年4月から運用を始めた。ただし、新設した「変更の管理」「逸脱の管理」「バリデーション基準」の実施は1年間の猶予期間を設けた。

⑨ 続いてGMP自主基準の更なる運用拡大に向けた、より具体的でわかり易い「医薬品添加剤GMP自主基準Q&A集（200

8年版）」を作成した。

そしてこの度、2000年3月に発行した「医薬品添加剤GMP自主基準－実施のためのガイドブック」を改訂することになり、ここに「医薬品添加剤GMP自主基準－実施のためのガイドブック（2010年版）」を発行する運びとなった。

（2）医薬品添加剤GMP自主基準適合審査会の設置

薬添GMP審査会は、医薬品添加剤GMP自主基準（以下、薬添GMP）の実施状況を、客観的に評価するために設けられた独立の組織として2005年4月1日付けにて設置された。薬添GMP審査会の目的は、薬添GMPに則り、医薬品添加剤を製造する企業についてそのGMP実施状況を評価し、評価結果に基づき「認定」を行うことにより、わが国の医薬品添加剤の品質確保と同製造企業の信頼性を高めることである。

〈3〉医薬品添加剤GMP自主基準の概要と実施状況

医薬品添加剤協会で主催の「2010年版の実施のためのガイドブック」に関する説明会を添加剤製造・販売企業及び医薬品製造企業を対象に2010年12月15日に行った。

説明内容は

- ① 医薬品添加剤の特質とGMP
- ② GMP委員会の活動状況
- ③ ガイドブック作成の経緯
- ④ 医薬品添加剤GMP自主基準の各論について。

各論についてはGMP委員会の委員が自主基準の内容説明を行った。

(4) 医薬品添加剤GMP自主基準の内容
医薬品添加剤の構成は①局方に収載されている医薬品添加剤、②薬添規に収載されている医薬品添加剤、③医薬品以外の公定書（食品添加物公定書、医薬部外品原料規格など）④ その他の成分（別紙規格）がある。医薬品添加剤のGMP基準の適用は局方品の製造においては、製造業許可が必要でありこれに際しては構造設備の審査があり適合である必要がある。一方GMPソフトに関しては、局方収載の医薬品添加物の大部分は、薬食発第0331012号（平成17年3月31日）「薬事法第14条第1項の規定に基づき製造販売の承認を要しないものとして厚生労働大臣の指定する医薬品等の一部改正等について」において「製造管理又は品質管理規則（GMP）を適用しないものとされている。該当する成分数は平成6年3月28日 厚生省告示第104号、平成12年同第407号・題名追加、平成17年同144号・改称を通じさらに24年1月17日同第10号の一部改正の経緯があるが現在は108品目である。また、局方品以外については製造業の許可も必要とせず製造する事が出来る。このように医薬品添加剤は法的なGMPの管理下になく製造されている。

このような背景において、医薬品添加物のより良い品質管理下で製造・供給するために医薬品添加剤GMP自主基準の制定を行った。

医薬品添加剤GMP自主基準は、第1条目的に「この基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、必要な自主規制を行うと共に、医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発

への対応を可能ならしめ、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。」との目的のもとに制定された。

構成は次に示す3部からなる。

第1部 医薬品添加剤GMP自主基準（GMPソフト）

第1条 目的

第2条 定義

第3条 適用の範囲

第4条 製造部門及び品質部門

第5条 製造管理者

第6条 職員

第7条 製品標準書

第8条 手順書等

第9条 製造管理

第10条 品質管理

第11条 製造所からの出荷管理

第12条 バリデーション

第13条 変更の管理

第14条 逸脱の管理

第15条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第16条 回収処理

第17条 自己点検

第18条 教育訓練

第19条 文書及び記録の管理

第2部 医薬品添加剤GMP自主基準（GMPハード）

第1条 目的

第2条 医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備

第3条 包装等区分製造所の構造設備

第3部 バリデーション基準

II. 米国、EUのGMPの基準書を調査する。

(1) 米国、EUのGMPの基準書「The Joint

IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」の内容

IPECは最初の医薬品添加剤バルクのGMPガイドを1995年に発行し、2001年にはISO9001-2000と調整して改訂した。その後2006年に改定版が発行された。今回の調査においては新たに発行された2006年版について翻訳と内容の調査を行った。

内容の概要を把握するために目次を以下に示した。

1. INTRODUCTION
 - 1.1 Purpose and Scope(目的と適用範囲)
 - 1.2 Principles Adopted(承認された原則)
 - 1.2.1 The Guide and its Use(指針と利用)
 - 1.2.2 Application(適用)
 - 1.2.3 Quality System Standard(品質システムの標準)
 - 1.3 Document Structure(文書構造)
2. DEFINITIONS(定義)
3. GENERAL GUIDANCE(一般的ガイダンス)
 - 3.1 Pharmaceutical Excipients(医薬品添加剤)
 - 3.2 Excipient GMP Implementation(添加剤GMPの実施)
4. QUALITY MANAGEMENT SYSTEM-EXCIPIENT QUALITY SYSTEMS(品質管理監督システム-医薬品添加剤品質システム)
 - 4.1 General Requirements(一般要求事項)
 - 4.2 Documentation Requirements(文書要求機構)
 - 4.2.1 General(一般事項)
 - 4.2.2 Quality Manual(品質マニュアル)
 - 4.2.3 Control of Documents(文書管理)

- 4.2.4 Control of Records(記録の管理)
- 4.3 Change Control(変更管理)
- 5 MANAGEMENT RESPONSIBILITY(経営責任)
 - 5.1 Management Commitment(経営コミットメント)
 - 5.2 Customer Focus(顧客中心)
 - 5.3 Quality Policy(品質方針)
 - 5.4 Planning(計画)
 - 5.4.1 Quality Objectives(品質目標)
 - 5.4.2 Quality Management System Planning(品質マネジメントシステム計画)
 - 5.5 Responsibility, Authority and Communication(義務、権限、連絡)
 - 5.5.1 Responsibility and Authority(権限と責任)
 - 5.5.2 Management Representative(管理責任者)
 - 5.5.3 Internal Communication(内部コミュニケーション)
 - 5.6 Management Review(経営監査)
 - 5.6.1 General(一般事項)
 - 5.6.2 Review Input(審査入力)
 - 5.6.3 Review Output(審査出力)
- 6 RESOURCE MANAGEMENT(資源管理)
 - 6.1 Provision of Resources(資源の提供)
 - 6.2 Human Resources(人的資源)
 - 6.2.1 General(一般事項)
 - 6.2.2 Competence, Awareness and Training(適正、自覚、教育)
 - 6.2.3 Personnel Hygiene(従業員の衛生)
 - 6.3 Infrastructure(業務運営基盤)
 - 6.3.1 Buildings and Facilities(構造設備)
 - 6.3.2.1 Equipment Construction(装置機材)

- 6.3.2.2 Equipment Maintenance (設備保全)
 - 6.3.2.3 Computer Systems (コンピューターシステム)
- 6.3.3 Utilities (ユーティリティ)
- 6.3.4 Water (水)
- 6.4 Work Environment (作業環境)
 - 6.4.1 Air Handling (空調)
 - 6.4.2 Controlled Environment (制御環境)
 - 6.4.3 Cleaning and Sanitary Conditions (洗浄と衛生状態)
 - 6.4.4 Pest Control(害虫駆除)
 - 6.4.5 Lighting (照明)
 - 6.4.6 Drainage(排水)
 - 6.4.7 Washing and Toilet Facilities(手洗いとトイレ設備)
- 7. PRODUCT REALISATION (製品実現)
 - 7.1 Planning of Product Realisation(製品実現計画)
 - 7.2 Customer-related Processes (顧客一関連する製造工程)
 - 7.2.1 Determination of Requirements Related to the Product (製品に関する要望の判定)
 - 7.2.2 Review of Requirements Related to the Product(製品に関する要求の審査)
 - 7.2.3 Customer Communication(顧客との連絡)
 - 7.3 Design and Development(設計と開発)
 - 7.4 Purchasing(購買)
 - 7.4.1 Purchasing Process(購買プロセス)
 - 7.4.2 Purchasing Information(購買情報)
 - 7.4.3 Verification of Purchased Product(購入品の検証)
 - 7.5 Production and Service Provision (製品とサービス提供)
 - 7.5.1 Control of Production and Service Provision(製品の管理トサービス提供)
 - 7.5.1.1 Production Instructions and Records(製造指図と記録)
 - 7.5.1.2 Equipment Cleaning (装置の清掃)
 - 7.5.1.3 Recovery of Solvents, Mother Liquors and Second Crop Crystallisations(母液と再結晶の溶媒の回収)
 - 7.5.1.4 In-process Blending or Mixing(工程内での配合と混合)
 - 7.5.1.5 In-process Control(工程内管理)
 - 7.5.1.6 Packaging and Labelling (包装と表示)
 - 7.5.1.7 Records of Equipment Use (装置使用の記録)
 - 7.5.2 Validation of Processes for Production and Service Provision(製造トサービス供給の工程のバリデーション)
 - 7.5.3 Identification and Traceability(識別とトレーサビリティ)
 - 7.5.3.1 Traceability (トレーサビリティ)
 - 7.5.3.2 Inspection and Test Status(調査と試験状態)
 - 7.5.3.3 Labelling (表示)
 - 7.5.4 Customer Property(取引先特性)
 - 7.5.5 Preservation of Product(製造の防腐)
 - 7.5.5.1 Handling, Storage and Preservation(保存と防腐の取り扱い)
 - 7.5.5.2 Packaging Systems(包装システム)
 - 7.5.5.3 Delivery and Distribution(配

送と流通)

7.6 Control of Measuring and Monitoring Devices(計測と監視装置の管理)

8. MEASUREMENT, ANALYSIS AND IMPROVEMENT(測定、分析と改良)

8.1 General(一般的事項)

8.2 Monitoring and Measurement(監視と測定)

8.2.1 Customer Satisfaction(顧客満足)

8.2.2 Internal Audit(内部監査)

8.2.3 Monitoring and Measurement of Processes(工程の監視と測定)

8.2.4 Monitoring and Measurement of Product(製品の監視と測定)

8.2.4.1 Laboratory Controls(試験室管理)

8.2.4.3 Out-of-Specification Test Results(規格外試験結果)

8.2.4.5 Certificates of Analysis(試験成績書)

8.2.4.6 Impurities(不純物)

8.2.4.7 Stability(安定性)

8.2.4.8 Expiry/Retest Periods(有効期限/再試験期間)

8.3 Control of Nonconforming Product(不適合品の管理)

8.3.1 Reprocessing(再加工)

8.3.2 Reworking(再処理)

8.3.3 Returned Excipients(返品)

8.4 Analysis of Data(分析データ)

8.5 Improvement(変更箇所)

8.5.1 Continual Improvement(継続的な変更)

8.5.2 Corrective Action(是正処置)

8.5.3 Preventive Action(予防処置)

III . ICHQ7a 原薬の GMP

医薬品添加剤に近い成分として医薬品原薬がある。医薬品原薬の日本における GMP は基本的には、「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」(平成十六年十二月二十四日)(厚生労働省令第百七十九号)による。これは医薬品原薬の製造に当たっては、GMP が義務要件であることからこの省令により実施されている。一方 ICH の基準として、ICH Q7a として基準が定められ、目的は次の様に規定されている。

「本ガイドラインは、医薬品の有効成分(原薬:API)に係る「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」(以下「GMP 規則」という。)において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの原薬生産について、その標準的なあり方を示すことにより、原薬が品質及び純度の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。」

また適用範囲については

「本ガイドラインは、ヒト用医薬品に使用する原薬に適用する。ただし、無菌原薬の生産については、滅菌工程の直前までの工程を対象とする。なお、無菌原薬の滅菌工程及び無菌工程については、本ガイドラインの対象としないが、別途、GMP 規則等関連する規定に基づき、実施すること。」

医薬品添加物とは医薬品に使用する目的は異なるが、品質管理の考え方は共通するものがあり、基準書の対比をすることで医薬品添加物の品質管理を図ることができる。本基準の内容の項目は以下のようになっている。

1. 序文 (INTRODUCTION)

- 1.1 目的 (Objective)
- 1.2 法規制の適用 (Regulatory Applicability.)
- 1.3 適用範囲 (Scope.)
- 2. 品質マネジメント (. QUALITY MANAGEMENT)
- 2.1 原則 (Principles.)
- 2.2 品質部門の責任 (Responsibilities of the Quality Unit(s))
- 2.3 製造部門の責任 (Responsibility for Production Activities.)
- 2.4 内部監査(自己点検) (Internal Audits (Self Inspection).)
- 2.5 製品品質の照査 (Product Quality Review)
- 3. 従業員 (PERSONNEL..)
- 3.1 従業員の適格性 (Personnel Qualifications.)
- 3.2 従業員の衛生 (Personnel Hygiene..)
- 3.3 コンサルタント (Consultants)
- 4. 構造及び設備 (BUILDINGS AND FACILITIES.)
- 4.1 設計及び建設 (Design and Construction.)
- 4.2 ユーティリティ (Utilities)
- 4.3 水 (Water.)
- 4.4 封じ込め (Containment.)
- 4.5 照明 (Lighting)
- 4.6 排水及び廃棄物 (Sewage and Refuse.)
- 4.7 衛生及び保守 (Sanitation and Maintenance)
- 5. 工程装置 (PROCESS EQUIPMENT...)
- 5.1 設計及び組立 (Design and Construction.)
- 5.2 装置の保守及び清掃 (Equipment Maintenance and Cleaning)
- 5.3 校正 (Calibration)
- 5.4 コンピュータ化システム (Computerized Systems.)
- 6. 文書化及び記録 (DOCUMENTATION AND RECORDS..)
- 6.1 文書管理システム及び規格 (Documentation System and Specifications)
- 6.2 装置の清掃及び使用記録 (Equipment Cleaning and Use Record)
- 6.3 原料・中間体・原薬用の表示材料・包装材料の記録 (Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials.)
- 6.4 製造指図書原本 (Master Production Instructions (Master Production and Control Records))
- 6.5 ロット製造指図・記録 (Batch Production Records (Batch Production and Control Records))
- 6.6 試験室管理記録 (Laboratory Control Records.)
- 6.7 ロット製造指図・記録の照査 (Batch Production Record Review)
- 7. 原材料等の管理 (MATERIALS MANAGEMENT..)
- 7.1 一般的管理 (General Controls.)
- 7.2 受入及び区分保管 (Receipt and Quarantine..)
- 7.3 新たに入荷した製造原材料等の検体採取及び試験 (Sampling and Testing of Incoming Production Materials)
- 7.4 保管 (Storage..)
- 7.5 再評価 (Re-evaluation..)
- 8. 製造及び工程内管理 (PRODUCTION AND IN-PROCESS CONTROLS.)

- 8.1 製造作業 (Production Operations...)
- 8.2 時間制限 (Time Limits)
- 8.3 工程内検体採取及び管理 (In-process Sampling and Controls)
- 8.4 中間体・原薬のロット混合 (Blending Batches of Intermediates or APIs.)
- 8.5 汚染管理 (Contamination Control.)
- 9. 原薬・中間体の包装及び識別表示 (PACKAGING AND IDENTIFICATION LABELLING OF APIS AND INTERMEDIATES)
- 9.1 一般事項 (General.)
- 9.2 包装材料 (Packaging Materials)
- 9.3 ラベルの発行及び管理 (Label Issuance and Control)
- 9.4 包装作業及び表示作業 (Packaging and Labelling Operations.) ..
- 10. 保管及び出荷 (STORAGE AND DISTRIBUTION...)
- 10.1 保管作業 (Warehousing Procedures..)
- 10.2 出荷作業 (Distribution Procedures)
- 11. 試験室管理 (. LABORATORY CONTROLS.)
- 11.1 一般的管理 (General Controls.)
- 11.2 中間体・原薬の試験 (Testing of Intermediates and APIs.)
- 11.3 分析法のバリデーション (Validation of Analytical Procedures - see Section 12.)
- 11.4 試験成績書 (Certificates of Analysis.)
- 11.5 原薬の安定性モニタリング (Stability Monitoring of APIs..)
- 11.6 使用期限及びリテスト日 (Expiry and Retest Dating.)
- 11.7 参考品・保管品 (Reserve/Retention Samples)
- 12. バリデーション (VALIDATION.)
- 12.1 バリデーション方針 (Validation Policy..)
- 12.2 バリデーションの文書化 (Validation Documentation.)
- 12.3 適格性評価 (Qualification)
- 12.4 プロセスバリデーションの手法 (Approaches to Process Validation)
- 12.5 プロセスバリデーションの計画 (Process Validation Program.)
- 12.6 検証したシステムの定期的照査 (Periodic Review of Validated Systems)
- 12.7 洗浄のバリデーション (Cleaning Validation)
- 12.8 分析法のバリデーション (Validation of Analytical Methods)
- 13. 変更管理 (CHANGE CONTROL)
- 14. 中間体、原薬等の不合格及び再使用 (REJECTION AND RE-USE OF MATERIALS.)
- 14.1 不合格 (Rejection.)
- 14.2 再加工 (Reprocessing..)
- 14.3 再処理 (Reworking)
- 14.4 中間体、原薬等及び溶媒の回収 (Recovery of Materials and Solvents.)
- 14.5 返品 (Returns)
- 15. 苦情及び回収 (COMPLAINTS AND RECALLS..)
- 16. 受託製造業者 (試験機関を含む。) (CONTRACT MANUFACTURERS (INCLUDING LABORATORIES).)
- 17. 代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者、再包装業者及び再表示業者 (AGENTS, BROKERS, TRADERS, DISTRIBUTORS,

REPACKERS, AND RELABELLERS.)

17.1 適用範囲 (Applicability.)

17.2 出荷された原薬・中間体のトレーサビリティ (Traceability of Distributed APIs and Intermediates..)

17.3 品質マネジメント (Quality Management)

17.4 原薬・中間体の再包装、再表示及び保管 (Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates)

17.5 安定性 (Stability..)

17.6 情報の伝達 (Transfer of Information)

17.7 苦情及び回収の処理 (Handling of Complaints and Recalls)

17.8 返品処理 (Handling of Returns)

18. 細胞培養・発酵により生産する原薬のガイドライン (SPECIFIC GUIDANCE FOR APIS MANUFACTURED BY CELL CULTURE/FERMENTATION)

18.1 一般事項 (General..)

18.2 細胞バンクの保守及び記録の保管 (Cell Bank Maintenance and Record Keeping.)

18.3 細胞培養・発酵 (Cell Culture/Fermentation)

18.4 ハーベスト、分離及び精製 (Harvesting, Isolation and Purification)

18.5 ウイルス除去・不活化 (Viral Removal/Inactivation steps)

19. 臨床試験に使用する原薬 (APIS FOR USE IN CLINICAL TRIALS.)

19.1 一般事項 (General..)

19.2 品質 (Quality)

19.3 装置及び設備 (Equipment and

Facilities)

19.4 原料の管理 (Control of Raw Materials)

19.5 製造 (Production.)

19.6 バリデーション (Validation)

19.7 変更 (Changes)

19.8 試験室の管理 (Laboratory Controls..)

19.9 文書化 (Documentation..)

式〇. 用語集 (GLOSSARY.)

IV 各国、域の GMP の基準の関連性の整備及び医薬品添加物自主基準 GMP との比較
各基準の比較の一覧は表-1 に示すがガイドラインの項目を相互に関連した部分を比較するために以下に示す。

1. 各ガイドの目的

各ガイドラインの目的を以下比較して示す。

医薬品添加剤 GMP 自主基準	The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide For PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006	ICHQ7a
<p>この基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、必要な自主規制を行うと共に、医薬品添加剤をしてより高度の医薬品開発への対応を可能ならしめ、もって保健衛生の向上を図ることを目的とする。</p>	<p>このガイドラインは、添加剤製造業者のために、適切な製造及び品質管理に関する基準（GMP）原則の適用範囲並びにポイントを明確にした国際的に同意されたガイドである。このガイドは製剤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。これは、バッチ並びに連続製造の工程の両方を通して品質マネジメントシステム並びに GMP の必要要件を網羅する。これは、監査者並びに製造業者双方に、添加剤生産に用いられている施設並びに管理が適切であるかどうか、また添加剤が目的とする品質並びに純度を有し、目的用途に適しているかどうかを規定するために役立つ。</p>	<p>本ガイドラインは、医薬品の有効成分（原薬：API）に係る「医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準」（以下「GMP 規則」という。）において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの原薬生産について、その標準的なあり方を示すことにより、原薬が品質及び純度の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。</p>

医薬品添加剤 GMP 自主基準の場合は「医薬品の開発に貢献する」ことが主な目的とされているが、The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006 においては「添加剤を製造するためのマネジメントシステム及び総合的な GMP の要件を説明する」事が主目的と思われる。

また、ICH Q71a においては「適切なマネジメント体制のもと」原薬の生産体制を示すことが主目的となる。

このように日本の場合は医薬品の開発を掲げている（良いモノを作ること）のに対して、EU、アメリカにおいては製造するための良いシステムを構築する事を挙げている事である。

2. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準」と「The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」との基本的な考え方。

(1) 「医薬品添加剤 GMP 自主基準」

「医薬品添加剤 GMP 自主基準」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（平成十六年十二月二十四日）(厚生労働省令第百七十九号)をもとに医薬品添加剤に係わる部分をもとに作られた。従って規制当局の考え方が主体となった品質管理によるものである。また、実際の運用に当たり Q&A がそれぞれの項目に設定され、実用的な運用に有用な助言がされるような構成になっている。

<2> 「The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」は

① 品質システム基準の項に以下のように規制されているように ISO9001 を基準とし

ている点である。

「このガイドに関し、枠組みとして採用された品質管理システム基準は ISO9001 であり、これは製造施設に適している。製造業者は ISO 基準を証明書の有り無しにかかわらず適用するであろう。しかしながら、これは経営判断であり、このガイドの推奨ではない。しかしながら、ISO 証明書は顧客に対し添加剤製造者の品質管理システムが独自に検証されていることをの保証を提供する利点がある。」

② 1.3 項の文書構成においては

「世界保健機関（WHO）の添加剤に関する GMP ガイドライン、IPEC Good Manufacturing Practice Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 2001、IQA PQG PS9100:2002 Pharmaceutical Excipients 並びに国際標準化機構（ISO）により策定された国際品質マネジメントシステム要求事項にある現状の GMP 原則の概念をまとめたものである。」とあり、一つの国が対象ではなく国際的な観点からの文書構成となっている。

③ 5. 経営者の責任の項にはトップマネジメントとしての役割が規定されている。例えば

○ 組織に顧客満足と適切な法規制及び基準の遵守の重要性を行動で示すこと。

○ 顧客の要求を決定しこれに確実に適合させる。

などの直接の品質管理以外の項が設定されているのが特徴でもある。

④ 7.2 顧客関連のプロセスにおいて顧客とのコミュニケーションとしては顧客の要望事項の明確化。

顧客に正確かつ適切なコミュニケーションを提供するための規定。

トレーサビリティとして品質上の重要品目、例えば、原料、包装材料、中間体及び最終添加剤は記録を通して明確に確認され、また追跡できるようにしておくこと。

が設定されている。

⑤ 7.4.1 購買のプロセス、7.5.5.3 配送及び流通についても設置されている。

このように、制度の設立の背景の違いによる、医薬品添加剤の原料の購入から製造、出荷に至るまで設定されており、さらに顧客に対するサービスまで規定され、総合的に医薬品添加剤を製造、販売し顧客のところに届ける全てのプロセスが規定されていることが大きな相違である。

3. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準」と「The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006」

との「医薬品添加剤 GMP 自主基準」から見た構成内容の比較を基準の項目（条文）との対比を行い以下に示した。

① 序文

	医薬品添加剤 GMP 自主基準	The Joint IPEC - PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006
序文の構成内容	目的	1. 目的と適用範囲 2. 承認された原則 3. 文書構造
定義について	1. 医薬品添加剤とは	1. 合否基準とは
	2. 製造業者とは	2. 原薬とは
	3. 製品とは	3. 不純物とは
	4. 資材とは	4. ロットとは
	5. ロットとは	5. ロット番号とは
	6. 管理単位とは	6. バッチプロセスとは
	7. バリデーションとは	7. バッチ記録とは
	8. 計器の校正とは	8. 較正とは
	9. 製造所とは	9. EP に対する適合証明書とは
	10. 作業所とは	10. 試験成績書とは
	11. 作業室とは	11. 試運転とは
	12. 包装等区分製造所とは	12. 汚染とは
		13. 連続工程とは
		14. 連続工程とは
		15. 緊急とは
		16. 相互汚染とは
		17. 顧客とは
		18. 逸脱とは
		19. マスターファイルとは
		20. 医薬品とは
		21. 添加剤とは
		22. 有効期限とは
		23. 不純物とは
		24. 工程内管理とは
		25. 中間体とは
		26. ロットとは
		27. 製造者/製造プロセスとは
		28. 主生産とは
		29. 原材料とは
		30. モデル製品とは
		31. 母液とは
		32. 包装材料とは
		33. 製品とは
		34. 品質保証とは
		35. 品質管理とは
		36. 品質評価とは
		37. 検疫とは
		38. 原材料とは