

医薬品添加剤GMP自主基準 Q&A

(全般)

問： 本基準は、どのような業者に適用されるのか。

答： 医薬品添加剤の製造業者に適用されるものである。ここでいう医薬品添加剤の製造業者には、購入したものを小分け包装して医薬品添加剤として販売するような、いわゆる「リパック業者」や試験検査のみを行い医薬品添加剤として販売する業者も含まれる。そのような業者については、業者が行う製造の業務や試験検査の業務に応じて、当基準のうち必要と考えられる箇所が適用される。なお、医薬品添加剤の製造業者に対して、外部監査を実施するような場合に、本基準を参照されることが望まれる。

問： 本基準の中に、「リスクに応じて」との記載があるが、そのような記載がある条項については、どのように対応すればよいのか。

答： 「リスクに応じて」とは、その医薬品添加剤の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについて、リスクアセスメントを行い、必要な対応を行うことを求めているものである。なお、本基準における該当条項が実行されない場合には、実行しない根拠を明確にしたリスクアセスメントの結果を文書化しておくこと。

(1. 2項)

問： 品質マネジメントシステムの基準として、ISO9001の考え方を採用することは認められるか。

答： ISO9001に基づき、製造管理及び品質管理の方法を確立することは認められる。ただし、医薬品添加剤の特性に応じた製造管理及び品質管理の方法を確立するにあたり、ISO9001の考え方を取り込むことだけで十分ではないため、本基準を満足することを確認する必要がある。

(1. 3項)

問： 「本基準は医薬品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。」とあるが、“使用されることを目的とした”とは何を意図するのか。

答： 「使用されることを目的とした」とは、製造計画をしたときから医薬品添加剤として製造するものを言う。例えば、医薬品以外の食品として製造したものの一部を医薬品添加剤として使用する場合は、本基準の適用から除外することも可能であることを意図している。しかし、この場合には、「1. 2 法規制の適用」の項に規定したとおり、主目的とした物質を製造するための法令、基準等を遵守しなければならず、品質を保証するために必要なトレーサビリティなど本基準に示された最低限の追加的管理が要求される。

(1. 4項)

問： 医薬品添加剤の一部を医薬品以外の用途に使用する場合には、本基準を適用しないことを許容しているのか。

答： 1. 3項に規定したとおり、医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造には本基準を適用すること。しかしながら、他の目的に使用するために、本基準を満足した上で、追加的に、要求される法令や基準の要求を満たすように管理することを意図したものである。

問： 「医薬品添加剤は非常に多様なため、本基準の幾つかの要求事項は、特定の医薬品添加剤や製造工程には適用することができないこともある。」とは、何を意味するのか。

答： 本文書の趣旨は、本基準を遵守しなくても良いことを意味するものではない。他の使用目的に供するために遵守すべき法令や基準の要求を満たすことを優先しなければならない場合があったとき、直接的に本基準の要求事項を満足しないことを意味している。しかし、結果としての管理は、本基準の趣旨を踏まえたものとする必要がある。

(2. 2項)

問： 「初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に厳密に管理し」とあるが、厳密に管理すべき工程を、どのように特定すべきか。

答： どの工程から重点的に管理すべきかについては、リスク分析及び工程の十分な知識に基づき決定する。例えば、HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point、ハザード分析 (に基づく) 必須管理点)、FMEA (Failure Mode and Effects Analysis、故障モード影響解析) のような方法又は詳細な工程系統図を用いて特定しても良い。この際、バッチ製造工程と連続製造工程、専用装置と共用装置、開放工程と閉鎖工程、他の要素に関しても考慮することも重要である。ただし、これらの手法はリスク分析を行うための一つの手法に過ぎないため、医薬品添加剤の製造実態を踏まえ、適切なリスク分析手法を選択することが望ましい。

(3. 1 一般要求事項)

問： 「医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確にすること」の「明確にすべき品質マネジメントのプロセス」とは、どのようなプロセスか。

答： 組織の目的を達成するために、有効で効率的な手順を作成しておくことが求められている。NSF/IPEC/ANSI 363 (2014) では、品質マネジメントシステムの組織は、以下の事項を行うこと、としている。

- a) 医薬品添加剤の品質マネジメントシステムに関与する全ての組織の役割、責任、権限及び相互関係を定め、それらを理解する。
- b) 品質マネジメントシステム及びGMPの具体的な実施事項
- c) 品質マネジメントプロセス及びGMPの実施及び管理が有効であることを保証する基準及び方法
- d) 情報の入手に関することを含め、これらのプロセスを実施し、評価することを支援する適切なリソースが用意されていること。
- e) それらに関する理解及び認識を得るためのプロセス及び方法のモニター評価及び分析
- f) 医薬品添加剤の恒常的な品質を維持しつつ、これらのプロセス及び品質マネジメントシステムを改善するために、科学及び得られた知識に基づいたアクションの策定

(3. 2. 1 文書化に関する要求事項 一般)

問： 「製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。」とあるが、「品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書」とはどのような文書があるのか。

答： 「品質マネジメントシステムの要件に対応した文書」として以下が含まれる。

- a) 品質マニュアル (3. 2. 2 参照)
- b) 品質目標
- c) 本基準で要求される文書や記録、計画、操作及び管理に必要な文書
- d) 実施しない項目に対し実行しない根拠となるリスクアセスメント結果
- b) で言う「品質目標」とは、「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段 (ICH Q10)」として設定する目標である。

(3. 2. 2 品質マニュアル)

問： 「品質マニュアル」には、どのような内容を含まなければならないか。

答： 品質マニュアルは、組織の品質マネジメントシステムを規定する文書であり、品質マネジメントシステムの全体像及び手順を記述した文書である。品質マニュアルは最上位の階層に位置し、その下に手順書、作業手順書等が置かれる。

そのため、品質マニュアルには、品質方針、適用範囲、品質システムの中での経営陣の責任、品質マネジメントシステムの手順を補うための参照情報及び品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含めることが望ましい。

なお、品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立されていればよい。

(3. 2. 3 文書管理)

問： 製品品質に影響を及ぼす文書は、原則として品質部門が照査し、承認するとあるが、製品品質に影響を及ぼす文書を品質部門が、照査・承認しなくてよいことがあるのか。

答： 製品品質に影響を及ぼす全ての文書について、品質部門が照査し承認することが望ましい。ユーティリティー（水、空調等）関係等の文書については、当該部門の責任者が照査・承認することも認められるが、品質部門は、品質に影響を及ぼす全ての文書について、少なくとも確認を行うこと。

(3. 2. 4 記録の管理)

問： 「委託先の品質データも記録に含めること。」とあるが、ここで言う「委託先の品質データ」とは、どの範囲のデータを言っているのか。

答： 委託先の品質データとは、試験記録、及び品質に影響を及ぼす可能性のある逸脱、変更が行われた場合は、それらの記録も含み、自社工程で管理されている品質データと同等のものであること。なお、品質に影響を及ぼす可能性のある変更が行われる場合は、事前に情報を入手し、評価すること。

問： 記録の記入の際に注意することは何か。

答： ボールペンなど明瞭で消えることのない筆記具を用いること。
記録は、当システムが効果的に運用されていることを証明するために作成されるものなので、読みやすく、識別可能で、検索が可能であること。必要な保管期間中に劣化しないように保管し、修正を行う場合は、修正者、修正の理由、修正日付を記載した上で、修正前の記録内容が確認できるよう、取り消し線等を用いて修正を行うこと。

問： 「記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。」とあるが、「適切な期間」とはどのような期間を言うのか。

答： 例えば、医薬品添加剤の品質保証期間に1年を加算した期間、リテスト日を設定した医薬品添加剤にあっては、最初のリテスト日に2年を加算した期間とする。品質保証期間又はリテスト期間を設定していない場合は、製造日から5年間とすることが考えられる。
なお、記録の保管期間について、あらかじめ手順書等に定めること。

(3. 3 変更の管理)

問： 製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う際に、何について考慮すべきか。

答： 次の項目についても考慮することが望ましい。

- a) 品質マネジメントシステムの下で変更管理プログラムを確立し維持すること。
- b) 変更が計画されたら、品質リスクマネジメントに従って予測的にリスク評価し、医薬品添加剤の品質が維持されることを確認すること。
- c) 変更内容については、速やかに顧客に連絡することが必要である。その場合、遅くとも変更を実施した医薬品添加剤を出荷する前までには連絡をしなければならない。
- d) 変更管理で発生した文書は、適切に保管すること。

(4. 2 顧客重視)

問： 製造業者は、顧客又はその代理人が、品質マネジメントシステム等について、確認することを原則として認めることとは、具体的にどのようなことか。

答： 医薬品製造業者は、医薬品GMP施行通知により、重要な原材料については、取り決めを行い、その内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認することが求められている。原則とは、医薬品製造業者からの要求に対応することを基本とするが、医薬品添加剤製造業者の機密事項等との関係から開示内容が制限されることがあるので、確認内容については、事前に両者で協議を行い、明確にしておくことが望ましい。

なお、どのような場合でも、実地での確認を求めるものではなく、取り決め内容に応じて、文書による確認でも差し支えない場合がある。

(4. 5. 1 責任及び権限)

問： 「品質上重要な原材料及びサービスの供給者を承認すること。」とあるが、「サービスの供給者」とはどのような者を指すのか。

答： 製造業務や検査業務の委託先等が含まれる。

品質部門は、品質上のリスクを適正に評価して供給者を承認する必要がある。

(4. 5. 3 内部の情報交換)

問： 「上級経営陣は、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適切に報告を受けること。」にある「製品回収のような品質上重要な状況」については、どの様に取り扱うことが必要となるか。

答： 回収に繋がる事象については、直ちに経営陣に報告し、供給先へも同じタイミングで連絡する等の手順を作成し、手順に従って速やかに連絡することが求められている。

(5. 2. 1 一般)

問： 医薬品添加剤の設計、製造、包装、試験又は保管について指導を受けるため、外部の専門家を利用することはできるか。

答： 専門家として外部の専門家等を利用することはできるが、利用する専門家の信頼性確保や確認内容が適切であるかについて判断すること。また、外部の専門家を利用する場合の手順を文書化しておくこと。

(5. 2. 2 能力、認識及び教育訓練)

問： 「品質に影響を及ぼす可能性のある者」には、清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事（装置）業者の作業員も含まれるのか。

答： 清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事業者の作業員であっても、製品の品質に影響を及ぼしうる作業に従事する者の場合には教育訓練を行い、実施記録を保管する必要がある。

問： 適切な頻度でGMP教育訓練を行うこととあるが、どの程度の頻度で行えばよいのか。

答： 教育訓練の実施頻度については、製造する製品の種類、使用する構造設備等により大きく異なることから、実情に合わせ、あらかじめ手順書に定めること。

なお、教育訓練の内容が的確に実務に反映されていることを評価することが望ましい。

(5. 2. 3 職員の衛生)

問： 「製造作業に不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。」の「作業区域」とはどの範囲の場所を示しているのか。

答： 作業区域とは、製品の製造作業を行う場所であり、製造作業の現場に直結している事務室、試験検査室等を含むものである。

(5. 3. 4 製造用水)

問： 製造用水の取扱いについて、どのような事項について考慮すべきか。

答： 次の項目についても考慮することが望ましい。

水の供給中断や品質の逸脱が発生した場合、そのような事態により医薬品添加剤の品質が危険にさらされなかったことを示すために、製造用水の製造装置のモニタリング記録などの化学データと適切な根拠を収集、評価し、文書化しなければならない。また、水が指定された品質に戻ったことが明確に示されるまでは、生産を開始してはならない。

(5. 4 作業環境)

問： 「製造時に製品が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境を整えること。製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。」とあるが、どのような事項について考慮する必要があるか。

答： 作業環境に暴露することによる汚染のリスクアセスメントを実施すること。顧客要求事項や市場での用途を含め、次の管理を考慮することが望ましい。なお、作業環境の維持が医薬品添加剤の品質に重要である場合には、その管理を文書化しなければならない。

- a) 空気処理システム
- b) 特別な環境
- c) 清浄度及び衛生状態
- d) 廃棄物の分離と処理
- e) 防虫管理
- f) 本基準で要求されるその他のリスクアセスメント

(5. 4. 4 防虫管理)

問： 建物には、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入がないようにすることとは、建物すべてが対象になるのか。

答： 原材料や製品等が取り扱われる場所（保管場所を含め）が対象となる。

特に、最終製品が解放される充てん工程等に十分な管理が必要であるが、昆虫等の侵入を防ぐためには、当該区域の周辺区域の状況が大きく影響するため、周辺区域についても当該製造所の実情に合わせ適切に管理を行うこと。

(6. 2. 3 顧客とのコミュニケーション)

問： 6. 2. 3項でいう顧客からの「問い合わせ」とは何か。

答： 医薬品添加剤の品質情報等に関する問い合わせをいう。

問： 顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定とは具体的に何を指すのか。

答： 顧客の問合せに対する回答、契約、注文処理の要件などに対する規定を設けることをいう。

(6. 4. 3 購買製品の検証)

問： 品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこととされているが、試験検査の結果を待たずに製造工程に使用することは許されるか。

答： 原則として試験検査の結果、合格後に使用すること。ただし、その後の試験検査結果のリスクを勘案し、品質部門がその妥当性を認める場合には、試験検査の結果を待たず、製造工程に使用することは認められる。その場合でも、医薬品添加剤の製造所からの出荷の可否の決定は、これらの結果が出てその適否が判断された後に行わなければならない。

(6. 5. 1. 3 溶媒、母液及び二次結晶の回収)

問： 6. 5. 1. 3項でいう「ログ」とは何か。

答： 設備のログではなく、再使用される母液又はろ液の履歴を記録したもののことであり、品質異常時等を実施する原因究明などに際し、追跡調査ができることが必要である。

(6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

問： 剤形及び成分が同一であって、濃度（又は含量）や容量が異なるものを数種類製品化する場合、プロセスバリデーションは、すべての濃度（又は含量）及び容量のそれぞれについて実施する必要があるか。

答： 製剤特性及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合には、グループ化及び代表製品の選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記した上で、当該代表製品についてプロセスバリデーションを行うことで差し支えない。ここで言う、グループ化とは、製剤特性（物理化学的性質、品質規格、成分の配合量等）及び各工程の製品の品

質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる製品群を一括して評価することをいう。例えば、製造工程が同等であって、主たる成分の分量が若干異なる製品、主たる成分以外の成分の種類や分量が若干異なる製品等、製剤特性が全般的に類似しているものが考えられる。

なお、グループ化を行う場合には、それらの製品の範囲及び選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。特に、過去の製造実績の少ない製品等については、グループ化により評価してよいかどうかを慎重に検討すること。製品が類似していても、工程管理等に変動要因の共通性がないと予想される場合には、製品ごとにプロセスバリデーションを行うことが必要である。

問： 製造スケール200 kg、500 kg及び1,000 kgで、同一の製造設備を用いて同一の製品を製造する工程のプロセスバリデーションは、最小の200 kg規模のみで実施してもよいか。

答： プロセスバリデーションは、実生産での製造スケールが製品の品質に影響を及ぼさないことをバリデートすることが目的であるため、設問の場合には、原則として200 kg、500 kg及び1,000 kgの3種類の生産規模のいずれについてもバリデーションを実施する必要がある。

ただし、ロットサイズが製品の品質に影響を及ぼさない合理的な理由があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されているときは、設問の場合には、3種類の生産規模のうち500 kgについては省略しても差し支えない。

問： 「製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること。」とあるが、設備又は機器の適格性評価はどの程度実施する必要があるか。

また、既存製品のプロセスバリデーションについては、どのように実施すればよいか。

答： 1. プロセスバリデーションは、製造に使用する設備又は機器が意図したとおりに稼働することが前提となるため、何らかの形で適格性を担保することが必要である。しかし、その場合に、製薬業界で実施されているような設計時、据付時、運転時及び性能の適格性評価を厳密に求めるものではなく、製造する製品の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについて、リスクアセスメントを行い、必要と考えられる適格性評価を行うことで差し支えない。設備又は機器の新設、更新を行うような場合には、例えば、医薬品添加剤GMP自主基準（2010年版）第3部バリデーション基準が参考になる。

また、既存の設備又は機器を使用して製造を実施している場合には、一定期間ごとの定期点検（校正を含む）等にて正常に稼働していることを確認し、記録を作成し保管することで、当該設備又は機器の適格性を担保することが考えられる。

2. 既存製品のプロセスバリデーションについては、工程が安定しており、製造条件の変更等がなく、十分なロット数の試験検査結果及び製造記録が集積されている場合には、医薬品添加剤GMP自主基準（2010年版）第3部バリデーション基準の回顧的バリデーションを参考にして実施することが考えられる。

問： バリデーション時に「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する」評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」としなければならないか。

答： 測定値の平均値±3σ値は評価方法の一つであり、その他、例えば、CV値、工程能力指数（Cpk）、管理図等を用いることとしても差し支えないが、その工程に係る変動要因の恒常性を検証することにより工程の安定性が評価できるものとしなければならない。

問： バリデーションの実施を他社に依頼することは可能か。

答： 製造業者及びそのバリデーション責任者の責任のもとに、「他社」に依頼する業務の範囲を明確にし、バリデーションに関する手順書に一般的事項を規定し、かつ個別のバリデーションごとに作成するバリデーション実施計画書にも具体的事項を規定した上で、分析、統計処理等バリデーションの実務を一部、「他社」に委託しても差し支えない。

問：プロセスバリデーションを実施したロット以外に、バリデーションの目的でそれと同等の製造条件で製造した医薬品添加剤について、規定した製造方法どおりに製造されていることの確認、規格に適合していることの確認を行う等、出荷の可否判定を適切に実施した上で、出荷することは認められるか。

答：例えば、適格性評価で製造したロットがこれに当たる。この場合には、設問の条件以外に、プロセスバリデーションを実施したロットと同様に製造条件が確定されたものであり、あらかじめ適格性評価の実施計画書に出荷のための基準が設定され、検証結果としてそれを満たすことが確認されれば、出荷は認められる。

(6. 5. 5. 2 包装システム)

問： 6. 5. 5. 2 包装システムの項にある直接の包装、容器の封の「封」とはどのような状態をいうのか。

答： 開封したら元に戻せないものにより容器が閉じられている状態のことである。例えば、封にシールを使用するのであれば、そのシールを一度はがすと、再度その容器には貼れなくなるものであり、更に、社名等識別が可能な固有の記号等が記載され、一般的には市販されていないものいう。または、はさみ等で切断すると復元できず、更にそれにも社名等識別が可能な固有の記号等が入っており、市販されていないものをいう。

(6. 6 測定装置及び監視装置の管理)

問： 測定装置及び試験装置の校正や保守はどのような考え方で行えばよいか。

答： 一律に規定できるものではないため、対象となる計器のリストを作成し、校正等の方法、頻度等について、製造する品目や、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、製品の品質へのリスクを勘案して、製造業者として自主的に定めればよい。

(7. 2. 4. 1 試験室の管理)

問： 購入した試薬及び試液には、通常、名称、濃度等が表示されているが、それでも自社で全ての事項を表示し直すことを求めているのか。

答： 購入した時点で既に表示されている事項に、不足がある場合について、これに補足して表示することによい。

(7. 2. 4. 6 不純物)

問： 医薬品添加剤の残留溶媒の規格（許容限度）については、どのように対応すればよいか？

答： 現在、ICH等の場で議論が深められているところであるため、今後のICH Q3Cでの結論や、局方等の公定書の改訂の内容等を踏まえて対応することが望まれる。

(7. 2. 4. 7 安定性)

問： 医薬品添加剤の安定性試験を実施する際の包装容器について注意すべき事項はあるか。

答： 医薬品添加剤の安定性は、原材料中の検出されない変化又は製造手順あるいは貯蔵条件のわずかな変化によって影響を受けることがある。医薬品添加剤は、その安定性に影響を与え得る様々なタイプの包装で出荷されることがある（例えば、プラスチック又はガラス製のボトル、金属又はプラスチック製のドラム、バッグ、タンク車、他のバルクコンテナ等）ため、それらの違いによる差異も考慮すること。

問： 7. 2. 4. 7安定性の項に記載されている「モデル製品」アプローチとは、具体的にどのようなものか。

答： 「モデル製品」アプローチとは、先ず、異なったグレード（例えば、分子量の違いや、粒子径等が異なる）で評価製品群を決定し、その評価製品群より安定性の再現を期待されるいくつかの「モデル製品」を選択する。この選択根拠は、科学的に適切であり、文書化されていなければならない。

これらの「モデル製品」の安定性試験から得られたデータは、評価製品群の理論上の安定性の決定に使用できるというものである。

これを活用することによって、製造しているすべての製品品種の安定性試験を実施しなくても良いことになる。

なお、IPECより、安定性に関する以下のガイドラインが発行されているので参考にすること。
“The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010”

(7.3 不適合品の管理)

問： 不適合品を明確に区分して保管する際に留意すべき事項は何か。

答： 例えば、パレット単位により区分し、「不合格品」等の表示をして他の製品等と物理的に分離区分して保管したり、あるいは、コンピューターにより管理しているラック倉庫のような場合には、パレット単位で区分し、コンピューター上でも「不合格品」として明確に識別できる状態に管理されている等の状態が考えられる。

以 上