

厚生労働科学研究費補助金

地球規模保健課題推進研究事業

**医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化
に関する研究（H23-地球規模 指定 007）**

平成25年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成26年(2014年) 3月

目 次

I 総括研究報告書

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究 ……………1

櫻井 信豪

II 分担研究報告書

1．医薬品のGMPガイドラインの国際統合性確保に関する研究 ……………9

櫻井 信豪 檜山 行雄 坂本 知昭

2．医薬品添加剤自主 GMP ガイドラインの国際統合性に関する研究 ……………16

木嶋 敬二

3．研究成果の刊行に関する一覧及び写し……………16

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 25 年度
総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨:国際的に流通している医薬品及びその添加剤を含む原材料の品質基準の国際的整合性は不可欠である。又、行政間の協働作業の観点からも運営手法の国際的整合が求められる。本研究では医薬品やその添加剤に関する国際的な GMP ガイドラインを把握し、統合化を図ることで国内の製薬企業や GMP 調査員の質の向上に寄与するものである。

3年目の研究として、

医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保については、日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、統合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。国際整合の観点から、“リスクマネジメントの概念の国内GMPガイドラインへの取り込み”や“定期品質照査の実施”、“安定性モニターの実施”等については、『GMPの要件とする』ことを提案した。これらは、現実的には既に一部の企業では自主的に導入されているが、GMP施行通知の改訂に盛り込むことやGMP事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であることを認識した。

1. このため、さらなる国際統合を図る目的で(1)バリデーション基準の改訂、(2)製品品質の照査の導入、(3)安定性モニタリング、(4)原材料の参考品としての保管、(5)原材料メーカーの管理、(6)リスクマネジメントの概念の取り込み、の6項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改定、安定性モニタリング、参考品保管の3分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別に研究班を設置して取り組んだ。最終的には6つの項目を含めた内容は、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

2. 上記の通知のより具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用しているGMP事例集を改訂することで取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた6つに事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版(厚生労働省事務連絡)は平成25年12月19日に発出されるに至った。

医薬品添加剤自主 GMP ガイドラインの国際整合性については、医薬品添加剤の品質管理は添加剤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。このため、医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。整備するにあたり、医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べ、医薬品添加剤 GMP 自主基準に不足している品質マネジメントの考えを導入する事とし GMP 自主基準の提言整備を行った。

研究分担者

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬団体連合会の各業界団体代表の方々

北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県の薬務課担当者

日本医薬品添加剤協会の GMP 委員会、Federation・ガイドライン委員会

A．研究目的

医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保について、現状日本国内に医薬品の製造管理・品質管理・品質保証のためのガイドライン的なものが複数存在するものの、体系化されておらず、各々のガイドラインの位置付けが曖昧であり製薬業界、行政当局双方ともに利用しづらく内容も国際的な整合性が確保されているか不明であった。

本研究は、過去2年間で国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、国際整合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案してきた。最終年の25年度には、これら研究の成果としてGMP施行通知の改訂及びその解説書存在である、GMP事例集を改訂することで、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促すことを目的とした。

平成22年から国際査察団体のGMPガイドラインと国内の既存GMPガイドライン類（上記の製剤GMP指針、GMP事例集、日本薬局方の参考情報など）の比較を予備的に開始した。この比較においては、内容はほぼ同等であるが、系統的になっておらず、同等性を主張するためには膨大な説明資料が必要になることが明らかとなった。又、系統的でないことがGMPの利用・運用上の懸念があると考えられた。

医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動

向を調べて GMP 自主基準の提言整備を行った。

品質マネジメントの考えを導入する事とした。さらに、ExciPact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

B．研究方法

当研究班は、平成22年から実施している国際査察団体（PIC/S）のGMPガイドラインと国内のGMPガイドラインの比較分析を行った業界団体等と、実際にGMP調査を実施する独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県の代表者から組織している。業界団体等としては、日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバーを中心に検討を依頼した。一方、GMP調査を行う側として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部、北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県のGMP調査員の代表者から構成したGMP調査当局会議のメンバーの協力を得た。

B-1 日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S）の利用するガイドラインを翻訳・理解した上で公表する。また、このPIC/S GMPガイドラインを参考に、国際的に整合性がとれたGMPガイドラインの作成および体系化の提案を行う。

B-2 欧州各国のGMP査察当局が参加しGMPガイドラインの作成を行っているGMP inspectors working group及び国際的査察団体であるPIC/Sの年次会議に参加し、GMPガイドライン作成及びその運用について把握した上で、国内ガイドラインの体系化の参

考とする。また、PIC/S のコミッティメン
バー等に日本のガイドライン体系化案の確
認を行う。

B-3 製品品質照査に関するモック作成

GMP 課長通知に盛り込んだ項目のうち、
“製品の定期的品質照査の実施”について
は、中小の製薬企業に参考になるような事
例が必要と考え、ワーキンググループを設
置の上、作成する。

B-4 「The Joint IPEC-PQG Good
Manufacturing Practices Guide FOR
PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS」を
調査し、品質マネジメントシステム等を
精査し補完すべき項目を明らかにする。

C . 研究結果

国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラ
インと国内の GMP ガイドラインの比較分
析結果及び国際統合化のための検討結果
は以下のとおりである。

C-1 ガイドラインの国際統合化及び体系化

1. PIC/S GMP ガイドラインの取り込み

国際的なガイドラインとして PIC/S の
GMP ガイドライン及びアネックスを対象と
し、日本国内の GMP 関連の通知等 (GMP 省
令、施行通知、GMP 事例集、日本薬局方参
考情報、製剤 GMP 指針など) との比較分析
を行った結果、内容的にはほぼ同等である
ことが示された。そのため、PIC/S の GMP
ガイドラインを国内の GMP ガイドラインの
一部に取り込んだ。さらにこの考え方につ
いて事務連絡として明示した。

さらに PIC/S GMP ガイドラインの改訂

が実施されたことから、これについても翻
訳を行い、公表した。

2. さらなる国際統合化のために

上述のように、国際査察団体 (PIC/S)
の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイド
ラインの比較分析結果から両者に大きな
差異はなかったものの、品質保証の充実
の観点とグローバルの観点から単なるガ
イドラインではなく、拘束性の高い GMP
施行通知に盛り込むべき事項を検討し、
前年度の研究では、以下の点について GMP
施行通知への記載を提案した。

- (1) バリデーション基準の改訂
- (2) 製品品質の照査の導入
- (3) 安定性モニタリング
- (4) 原材料の参考品としての保管
- (5) 原材料メーカーの管理
- (6) リスクマネジメントの概念の取り
込み

提案の実現のため、業界団体等と綿密な
意見交換を実施し、最終的には GMP 施行
通知の改訂は平成 25 年 8 月 30 日に行な
われた。さらにこの GMP 施行通知の詳細
な事例紹介を行っている GMP 事例集につ
いても平成 25 年 12 月 19 日に改訂された。

C-2 国際的なガイドラインの作成状況及び 運用状況の調査

1. PIC/S 年次会議及び GMP/GDP 査察官会議 への参加

本年度は、栃木県薬務課担当者の協力を
得て PIC/S 年次会議に参加し、GMP 不適合
問題から医薬品の欠品問題や、原薬を中心
としたサプライチェーンのグローバル化が
進展している中で偽薬の問題が発生してい

る状況とそれに対する各国の対策について状況等を把握した。

2. 欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成を行っている GMP inspectors working group 及び国際的査察団体である PIC/S の年次会議に参加し、国際的な GMP ガイドライン作成状況及びその運用状況について調査した。この結果、以下の事項について PIC/S での改訂作業が進行中であることが判明している。

1) EU ガイドラインとの調和を図るもの

・ PART1

Chapter 3 (建物と設備機器)

Chapter 5 (製造)

Chapter 8 (苦情と回収)

・ ANNEX2 生物学的製剤の製造

・ ANNEX3 放射性医薬品

・ ANNEX14 ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造

2) 改訂を提案中のもの

・ ANNEX1 無菌医薬品の製造

・ ANNEX15 バリデーション

・ ANNEX17 パラメトリックリリース

・ GDP ガイドライン (ボランティアな位置づけ)

・ ATMP (Advanced Medicinal Therapy Product、先進医療医薬品) の Aide-memoire の開発

これらのガイドラインについても改訂が終了した時点で翻訳し、事務連絡として提出する必要があるが、我が国が PIC/S 加盟を果たした段階で、改訂作業中のガイドラインについては、積極的に議論に入り、日本の意見を取り入れる働きを行う必要がある。

C-3 製品品質照査に関するモック作成

GMP 課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品の定期的品質照査の実施”については、中小の製造業者にとっては、新規項目であり、実施方法についてがさらに具体的な検討が必要であると考え、ワーキンググループを設置し、取り組むこととした。

この“製品品質の照査”を定期的実施する目的としては、製造所が製造する品目について、そのプロセスの一貫性、原材料、製品品質規格等の妥当性と実効性を判定すること、及びその結果に基づき、不具合が検出された場合は修正を考慮することにある。製品のライフサイクルにおいて、この照査を定期的実施することで、品質の恒常性を確保し、有効性と安全性を保証しようとするものである。一方で、査察側にとってもこの文書の存在は製造所の品質システムの理解をより高めることに寄与する。

PIC/S ガイドラインに従い、12 の照査項目それぞれについて、記載事例を作成し、公表した。しかしながら、本モックはあくまで一例を示したものであり、製造業者は作成上、これに縛られるものではない。照査を実施する意味を理解し、適切に実施する必要がある。

C-4 医薬品添加剤の 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)」を基に作成されている。

ISO 9001 における、マネジメントに関する部分、とくに品質マネジメントの考えを導入する事とした。これからの GMP 自主

基準の提言整備とした。

各国の医薬品添加剤の品質管理の状況として、

- (1) アメリカの状況
- (2) ヨーロッパの状況
- (3) 日本の状況
- (4) ExciPact について

の考察を実施した。

現在制定されている「医薬品添加剤 GMP 自主基準」を基本骨格とし、これに、付属する形で ISO を基準に制定された The Joint IPEC-PQG Manufacturing Practices Guide 2006 より品質マネジメントシステム等の部分を追加した管理基準と提言した。

D. 考察

GMPガイドラインの国際整合性確保について、日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、整合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。そもそもガイドラインは製品品質を担保する上でひとつの手法であるという前提で、国内ガイドラインとの間に大きな乖離がないことが確認できたが、国際整合の観点から、“リスクマネジメントの概念の国内GMPガイドラインへの取り込み”や“製品の定期品質照査の実施”、“安定性モニターの実施”、“原材料の参考品としての保管”、“原材料メーカーの管理”等については、参考的な位置づけから『GM Pの要件とする』ことを提案した。これらは、現実的には既に一部の企業では自主的に導入されているが、GMP施行通知の改訂に盛り込むことでそれを達成した。併せて、こ

のような要件化を実施した際のGMP事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であることを認識した。

具体的には、さらなる国際整合を図る目的で(1)バリデーション基準の改訂、(2)製品品質の照査の導入、(3)安定性モニタリング、(4)原材料の参考品としての保管、(5)原材料メーカーの管理、(6)リスクマネジメントの概念の取り込み、の6項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改訂、安定性モニタリング、参考品保管の3分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別にワーキンググループを設置して取り組んだ。最終的には6つの項目を含めた内容は、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

さらに、上記の通知の改訂に伴う具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用しているGMP事例集を改訂することで取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた6つの事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版(厚生労働省事務連絡)を平成25年12月19日に発出するに至った。

しかしながら、GMP課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品の定期的品質照査の実施”については、さらに具体的な検討が必要であるためワーキンググループを設置し、取り組むこととした。この“製品品質の照査”を定期的実施する目的としては、製造所が製造する品目について、そのプロセ

スの一貫性、原材料、製品品質規格等の妥当性と実効性を判定すること、及びその結果に基づき、不具合が検出された場合は修正を考慮する、ことにある。製品のライフサイクルにおいて、この照査を定期的を実施することで、品質の恒常性を確保し、有効性と安全性を保証しようとするものである。一方で、査察側にとってもこの文書の存在は製造所の品質システムの理解をより促すことに寄与する。

PIC/S の GMP ガイドラインで示された“製品品質の照査”項目は次の 12 項目である。

重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果

確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査

原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果

すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性
工程又は分析方法に対して実施したすべての変更

承認事項変更申請内容

安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向

品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査

工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性

市販後コミットメント

関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況

委託先に対する管理

これらの事例は、照査実施者である製薬企業側のみならず、規制当局（GMP 調査側）の調査実施上の効率にも資するものと考えられる。

医薬品添加剤については、その流通が、国内にとどまらず、海外にも販路を伸ばしている実情から、国内の品質管理の基準も国際的に通用する基準が望まれる。特に品質マネジメントシステムは海外においては重要視されており、これを取り入れることで基準書の整備がなされることとなる。

E. 結論

国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果から両者に大きな差異はなかったものの、品質保証の充実の観点とグローバルの観点から単なるガイドラインではなく、拘束性の高い GMP 施行通知に盛り込むべき事項を検討し、（1）バリデーション基準の改訂、（2）製品品質の照査の導入、（3）安定性モニタリング、（4）原材料の参考品としての保管、（5）原材料メーカーの管理、（6）リスクマネジメントの概念の取り込み、の 6 項目を抽出した。これらについて、平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

また、新規に通知に入れた 6 項目について従来からある GMP 事例集に開設することを目的として改訂版（厚生労働省事務連絡）が平成 25 年 12 月 19 日に発出されるに至った。

さらに中小の企業が取り組みやすいよう、「製品品質の照査」に関するモックを作成し

た。

今後、この GMP 課長通知の上位に位置する GMP 省令の改正、PIC/S GMP ガイドラインの改定に伴う国内事務連絡の改定、さらに必要と考えられる事例等を研究し、公表することで製造所側及び行政側の GMP に対する理解を継続的に促す取り組みを行う必要がある。

一方、医薬品添加剤の GMP 自主基準に関し、医薬品添加剤を使用する医薬品企業は、GMP 省令を根拠に品質管理を行っているため、医薬品添加剤についても同等の基準での管理を望んでいる。また、国際的な観点から海外に通じる基準での管理も要求されつつある状況下であり、特に品質マネジメントシステムを取り入れる等の基準へと整備する必要があると考えている。

F．健康危害情報

なし

G．研究発表

紙上発表

檜山行雄、我が国の GMP ガイドラインの系統化と GMP 施行通知の改定作業の論点、品質年次レビュー・マネジメントレビュー、じほう（2013）

H．知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保健課題推進研究事業

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 25 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：本研究は医薬品に関する国際的な GMP ガイドラインを把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の製薬企業や GMP 調査員の質の向上に寄与するものである。

GMPガイドラインの国際整合性確保について、日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、統合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。そもそもガイドラインは製品品質を担保する上でひとつの手法であるという前提で、国内ガイドラインとの間に大きな乖離がないことが確認できたが、国際整合の観点から、“リスクマネジメントの概念の国内GMPガイドラインへの取り込み”や“定期品質照査の実施”、“安定性モニターの実施”等については、『GMPの要件とする』ことを提案した。これらは、現実的には既に一部の企業では自主的に導入されているが、GMP施行通知の改訂に盛り込むことやGMP事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であることを認識した。

1．このため、さらなる国際統合を図る目的で(1)バリデーション基準の改訂、(2)製品品質の照査の導入、(3)安定性モニタリング、(4)原材料の参考品としての保管、(5)原材料メーカーの管理、(6)リスクマネジメントの概念の取り込み、の6項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改定、安定性モニタリング、参考品保管の3分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別に研究班を設置して取り組んだ。最終的には6つの項目を含めた内容は、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出された。

2．上記の通知のより具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用しているGMP事例集を改訂することで取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた6つの事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版(厚生労働省事務連絡)は平成25年12月19日に発出されるに至った。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬団体連合会 品質委員会の方々、北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県の薬務主管部署の方々

A．研究目的

医薬品GMPガイドラインの国際整合性確保について、現状日本国内に医薬品の製造管理・品質管理・品質保証のためのガイドライン的なものが複数存在するものの、体系化されておらず、各々のガイドラインの位置付けが曖昧であり製薬業界、行政当局双方ともに利用しづらく内容も国際的な整合性が確保されているか不明であった。

本研究は、過去2年間で国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、国際整合化に必要な内容を把握した上で、国内外の製薬業界、行政当局双方にとって利用しやすいよう、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案してきた。最終年の25年度には、これら研究の成果としてGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在である、GMP事例集を改訂することで、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促すことを目的とした。

研究代表者の櫻井は平成22年から国際査察団体のGMPガイドラインと国内の既存GMPガイドライン類（上記の製剤GMP指針、GMP事例集、日本薬局方の参考情報など）の比較を予備的に開始した。この比較においては、内容はほぼ同等であるが、系統的になっておらず、同等性を主張するためには膨大な説明資料が必要になることが明らかとなった。又、系統的でないことがGMPの利用・運用上の懸念があると考えられた。

B．研究方法

当研究班は、平成22年から実施している国際査察団体（PIC/S）のGMPガイドラ

インと国内のGMPガイドラインの比較分析を行った業界団体等と、実際にGMP調査を実施する独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県の代表者から組織している。業界団体等としては、日本製薬団体連合会の品質委員会のメンバーを中心に検討を依頼した。一方、GMP調査を行う側として、独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部、北海道、福島県、栃木県、東京都、富山県、静岡県、愛知県、大阪府、滋賀県、広島県、山口県、徳島県、福岡県及び鹿児島県のGMP調査員の代表者から構成したGMP調査当局会議のメンバーの協力を得た。

B-1 日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体（PIC/S）の利用するガイドラインを翻訳・理解した上で公表する。また、このPIC/S GMPガイドラインを参考に、国際的に整合性がとれたGMPガイドラインの作成および体系化の提案を行う。

B-2 欧州各国のGMP査察当局が参加しGMPガイドラインの作成を行っているGMP inspectors working group及び国際的査察団体であるPIC/Sの年次会議に参加し、GMPガイドライン作成及びその運用について把握した上で、国内ガイドラインの体系化の参考とする。

B-3 製品品質照査に関するモック作成

GMP課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品品質の照査”に関しては、中小の製薬企業にも参考になるような事例が必要と考え、研究班会議を開催の上、照査結果の

報告書の記載例を作成する。

C . 研究結果

国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果及び国際整合化のための検討結果は以下のとおりである。

C-1 ガイドラインの国際整合化及び体系化

1.PIC/S GMP ガイドラインの取り込み

国際的なガイドラインとして PIC/S の GMP ガイドライン及びアネックスを対象とし、日本国内の GMP 関連の通知等 (GMP 省令、施行通知、GMP 事例集、日本薬局方参考情報、製剤 GMP 指針など) との比較分析を行った結果、内容的にはほぼ同等であることが示された。そのため、PIC/S の GMP ガイドラインを国内の GMP ガイドラインの一部に取り込んだ¹⁾。さらにこの考え方について事務連絡として明示した²⁾。

さらに PIC/S GMP ガイドラインの改訂が実施されたことから、これについても翻訳を行い、公表した³⁾。

2.さらなる国際整合化のために

上述のように、国際査察団体 (PIC/S) の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果から両者に大きな差異はなかったものの、品質保証の充実の観点とグローバルの観点から単なるガイドラインではなく、拘束性の高い GMP 施行通知に盛り込むべき事項を検討し、前年度の研究では、以下の点について GMP 施行通知への記載を提案した。

- (1) バリデーション基準の改訂
- (2) 製品品質の照査の導入

(3) 安定性モニタリング

(4) 原材料の参考品としての保管

(5) 原材料メーカーの管理

(6) リスクマネジメントの概念の取り込み

提案の実現のため、業界団体等と綿密な意見交換を実施し、最終的には GMP 施行通知の改訂は平成 25 年 8 月 30 日に行なわれた⁴⁾。さらにこの GMP 施行通知の詳細な事例紹介を行っている GMP 事例集についても平成 25 年 12 月 19 日に改訂した⁵⁾。

C-2 国際的なガイドラインの作成状況及び運用状況の調査

1.PIC/S 年次会議への参加

本年度は、栃木県薬務課担当者の協力を得て PIC/S 年次会議に参加し、GMP 不適合問題から医薬品の欠品問題や、原薬を中心としたサプライチェーンのグローバル化が進展している中で偽薬の問題が発生している状況とそれに対する各国の対策について状況を把握した⁶⁾。

2.GMP/GDP 査察官会議への参加

ロンドンの欧州医薬品庁 (EMA) で開催された第 73 回 GMP/GDP 査察官会議 (IWG) にオブザーバー参加した。欧州 GMP ガイドラインの改訂の他、グローバルサプライチェーンの問題点、GMP の運用上の問題点、GMP の国際的協力等についての欧州の活動状況を把握した⁷⁾。

また、以下の事項について PIC/S での改訂作業が進行中であることが判明している。

- 1 . EU ガイドラインとの調和を図るもの
 - ・ PART1
 - Chapter 3 (建物と設備機器)

Chapter 5 (製造)

Chapter 8 (苦情と回収)

- ・ ANNEX2 生物学的製剤の製造
- ・ ANNEX3 放射性医薬品
- ・ ANNEX14 ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造

2. 改訂を提案中のもの

- ・ ANNEX1 無菌医薬品の製造
- ・ ANNEX15 バリデーション
- ・ ANNEX17 パラメトリックリリース
- ・ GDP ガイドライン (ボランティアな位置づけ)
- ・ ATMP (Advanced Medicinal Therapy Product、先進医療医薬品) の Aide-memoire の開発

これらについては、引き続き、改訂状況をしっかり把握し、改訂後は国内事務連絡の改訂を早急に実施し、提供する必要がある。

C-3 製品品質の照査の報告書の記載例の作成

GMP 課長通知に盛り込まれた項目のうち、“製品品質の照査”に関しては、中小の製薬企業にも参考になるような照査結果の報告書の記載例を作成することとし、製品品質の照査の実務に当たる業界関係者、GMP 調査において当該事項について調査指導を行うこととなる都道府県 GMP 調査当局担当者、学識経験者等の協力者で構成される研究班会議を2回開催し、照査結果の報告書の記載例(モック)を取りまとめた。

1. 背景

2013年8月に製品品質の照査が我が国の

医薬品等 GMP 省令の要求事項として明示されたことを受けて、2013年12月2日付事務連絡⁸⁾(医薬品医療機器総合機構)にて、書面調査での提出資料として求めることとされた。しかしながら、初めて当該照査を実施する製造業者等に対して、PIC/S GMP ガイドに掲げられた12項目に関する照査の報告書の記載の一例を示すものとして、当研究班で記載例(モック)を作成することとした。

2. 作成結果

2013年10月22日及び2014年2月27日に研究班会議を開催し、協力者の協力を得てモックを取りまとめた⁹⁾。

3. モックを利用する上での留意点

本記載例中に示された事象、数値、対応等の例は、項目ごとに個別の例として示されたものであり、別の項目との間において一貫性、関連性等が必ずしも確保されていない場合がある。製造業者等が実際に報告書を取りまとめるに当たって、一つの事象等について複数の項目にまたがって記述する必要がある場合においては、それぞれの記載の一貫性等が確保されているよう留意する必要がある。

また、本記載例中に示された対応等の例の中には、法令への適合性等の観点から必ずしも適切とはいえないものも含まれている可能性があることに留意する必要がある。

なお、本記載例中に示された名称等は、架空のものであり、実在するものではなく、実在するものを暗示するものでもない。

D. 考察

GMPガイドラインの国際整合性確保について、日本国内のGMPガイドラインと国際的な査察団体の利用するガイドラインの内容比較を行い、整合化に必要な内容を把握した上で、系統化することを目標に研究を行ってきた。そもそもガイドラインは製品品質を担保する上でひとつの手法であるという前提で、国内ガイドラインとの間に大きな乖離がないことが確認できたが、国際整合の観点から、“リスクマネジメントの概念の国内GMPガイドラインへの取り込み”や“製品の定期品質照査の実施”、“安定性モニターの実施”、“原材料の参考品としての保管”、“原材料メーカーの管理”等については、参考的な位置づけから『GMPの要件とする』ことを提案した。これらは、現実的には既に一部の企業では自主的に導入されているが、GMP施行通知の改訂に盛り込むことでそれを達成した。併せて、このような要件化を実施した際のGMP事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが継続的に必要であることを認識した。

具体的には、さらなる国際整合を図る目的で(1)バリデーション基準の改訂、(2)製品品質の照査の導入、(3)安定性モニタリング、(4)原材料の参考品としての保管、(5)原材料メーカーの管理、(6)リスクマネジメントの概念の取り込み、の6項目を抽出した。このうち、バリデーション基準の改訂、安定性モニタリング、参考品保管の3分野については、業界への影響度も高いこともあり、個別にワーキンググループを設置して取り組んだ。最終的には6つの項目を含めた内容を、平成25年8月30日付薬食監麻発0830第1号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知と

して発出した。

さらに、上記の通知の改定に伴う具体的な解釈や事例紹介については、既に業界等で活用しているGMP事例集を改訂することで取り組んだ。同時に、この事例集中に存在している旧来の表記についても全面的に見直しをおこなった。また、新規に通知に入れた6つの事項についてもこの事例集に詳細に解説を行った。以上の内容を踏まえた事例集の改訂版(厚生労働省事務連絡)が平成25年12月19日に発出されるに至った。

しかしながら、GMP課長通知に盛り込んだ項目のうち、“製品の定期的品質照査の実施”については、さらに具体的な検討が必要であるため、ワーキンググループを設置し、取り組むこととした。この“製品品質の照査”を定期的に実施する目的としては、製造所が製造する品目について、そのプロセスの一貫性、原材料、製品品質規格等の妥当性と実効性を判定すること、及びその結果に基づき、不具合が検出された場合は修正を考慮する、ことにある。製品のライフサイクルにおいて、この照査を定期的に行うことで、品質の恒常性を確保し、有効性と安全性を保証しようとするものである。一方で、査察側にとってもこの文書の存在は製造所の品質システムの理解をより高めることに寄与する。

PIC/SのGMPガイドラインで示された“製品品質の照査”項目は次の12項目である。

重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果
確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査

原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果

すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性
工程又は分析方法に対して実施したすべての変更

承認事項変更申請内容

安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向

品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査

工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性

市販後コミットメント

関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況

委託先に対する管理

これらの事例は、照査実施者である製薬企業側のみならず、規制当局（GMP 調査側）の調査実施上の効率にも資するものと考えられる。

E. 結論

国際査察団体（PIC/S）の GMP ガイドラインと国内の GMP ガイドラインの比較分析結果から両者に大きな差異はなかったものの、品質保証の充実の観点とグローバルの観点から単なるガイドラインではなく、拘束性の高い GMP 施行通知に盛り込むべき事項を検討し、（1）バリデーション基準の改訂、（2）製品品質の照査の導入、（3）安定性モニタリング、（4）原材料の参考品としての保管、（5）原材料メーカーの管理、（6）リスクマネジメントの概念の取

り込み、の 6 項目を抽出した。これらについて、平成 25 年 8 月 30 日付薬食監麻発 0830 第 1 号として厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知として発出した。

また、新規に通知に入れた 6 項目について従来からある GMP 事例集に開設することを目的として改訂版（厚生労働省事務連絡）が平成 25 年 12 月 19 日に発出されるに至った。

さらに中小の企業が取り組みやすいよう、「製品品質の照査」に関するモックを作成した。

今後、この GMP 課長通知の上位に位置する GMP 省令の改正、PIC/S GMP ガイドラインの改定に伴う国内事務連絡の改定、さらに必要と考えられる事例等を研究し、公表することで、製造所側及び行政側の GMP に対する理解を継続的に促す取り組みを行う必要がある。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

研究班の検討に基づき発出された通知、事務連絡

1) PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について

（平成 24 年 2 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

2) 「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集（Q&A）について

（平成 24 年 2 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）

3) 「PIC/S の GMP ガイドラインを活

用する際の考え方について」の一部改正について(平成25年3月28日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

4)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の取扱いについて(平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)

5)GMP事例集(2013年版)について(平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

8)医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について(平成25年12月2日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部事務連絡)

誌上発表

檜山行雄、我が国のGMPガイドラインの系統化とGMP施行通知の改定作業の論点、品質年次レビュー・マネジメントレビュー、じほう(2013)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

添付資料

1. PIC/SのGMPガイドラインを活

用する際の考え方について

(平成24年2月1日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

2. 「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集(Q&A)について

(平成24年2月1日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

3. 「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の一部改正について(平成25年3月28日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

4. 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の取扱いについて(平成25年8月30日付け薬食監麻発0830第1号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)

5. GMP事例集(2013年版)について(平成25年12月19日付け厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

6. 2013 PIC/S セミナー(サプライチェーン)参加報告

7. 欧州医薬品庁のGMP査察官会議への参加報告

8. 医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について(平成25年12月2日付け独立行政法人医薬品医療機器総合機構品質管理部事務連絡)

9. 製品品質の照査報告書記載例

2013年 PIC/S 年次セミナー参加報告

- 1 日時・場所 カナダ（オタワ市）National Arts Centre
（2013年10月9日（水）～11日（金））
- 2 参加者 栃木県保健福祉部薬務課 長谷 恵子
PMDA 品質管理部 亀山 雄二郎、長嶋 孝司
- 3 内容

Counterfeit / Illegal Medicines and the Influence on Global Supply Chains during Shortages（偽/不正 医薬品及び欠品中の国際的サプライチェーンへの影響）

Wednesday October 9, 2013

Morning Session Chair; Basanti Ghosh, Health Canada

08:00 – 08:30 Seminar Registration

08:30 – 08:45 Welcome Address; Robin Chiponski, Director General, Health Products and Food Branch Inspectorate, Health Canada

08:45 – 09:00 Opening Comments; Helena Baião, PIC/S Chairperson

09:00 – 09:30 Understanding the Issue: Patient Impacts Associated with Supply Chain Disruptions; Jeff Morrison, Canadian Pharmacists Association

09:30 – 10:00 Understanding the Issue: A Review of Global Supply Chains; Paul Hargreaves, United Kingdom's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

10:30 – 10:50 Case Study Presentation on GMP Deficiencies and the Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain; Reza Salehzadeh-Asl, Health Canada

10:50 – 11:10 Case Study Presentation on GMP Deficiencies and the Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain; Paul Sexton, Irish Medicines Board (IMB)

11:10 – 11:30 Case Study Presentation on GMP Deficiencies and the Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chains; Carmelo Rosa, United States Food and Drug Administration (US FDA)

11:30 – 12:00 GMP Deficiency Case Study Panel Discussion and Q&A

Afternoon Session Chair; Louise Kane, Health Canada

13:00 – 13:30 Identification and Resolution of GMP Compliance Problems through Inspection before Matters Become Out of Control; Mark Birse, United Kingdoms' Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA)

13:30 – 14:00 Counterfeit/Illegal Medicines and the Influence on Global Supply Chains during Shortages; Anton Norder, Australian Therapeutic Goods Administration (TGA)

14:00 – 14:20 Programme to rationalise international GMP inspections of Active Pharmaceutical Ingredients/Active Substances Manufacturers; Piotr Krauze, European Medicines Agency (EMA)

14:20 – 15:00 Considerations for Stability Study Designs to Support Global Products - A Collaborative Perspective:

Pre-Authorisation Stability Requirements for Global Dossiers - ICH, Health Canada, and Other Jurisdictions; Gary Condran, Health Canada

Field Review of Stability Requirements - A Pre-approval Manager Perspective; Karen D'Orazio, United States Food and Drug Administration (US FDA)

15:30 -16:15 Industry Perspective: Risk mitigations strategies to minimize supply chain interruptions; Sharie Reece and Nick Thersidis, Astrazeneca

16:15 – 17:00 Regulatory Perspective: Mitigation and Management of Supply Chain Interruptions through GMP Inspections; Jacques Morenas, French National Drug and Health Products Safety Agency (ANSM)

Thursday October 10, 2013

08:30 – 10:00 Workshop Breakout Sessions

Workshop B – GMP/GDP Inspection Counterfeits and

Diversion

Workshop C – Counterfeit Detection through Analytical Testing

Workshop E – Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections.

Workshop F – Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection

10:30 – 12:00 Workshop Breakout Sessions

Workshop A –Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop C – Counterfeit Detection through Analytical Testing

Workshop D –Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop E – Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections.

13:00 – 14:30 Workshop Breakout Sessions

Workshop A – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop B –GMP/GDP Inspection-Counterfeits and Diversion

Workshop D – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop F – Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection

15:00 – 16:30 Workshop Breakout Sessions

Workshop A – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop B –GMP/GDP Inspection-Counterfeits and Diversion

Workshop D – Regulatory Oversight of Imported Medicines

Workshop F – Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection

Friday October 11, 2013

Morning Session Chair, Anne Hayes, Irish Medicines Agency

- 08:45 – 09:00 Report on Workshop A: Managing GMP Compliance while Minimizing Supply Interruptions
- 09:00 – 09:15 Report on Workshop B: GMP/GDP Inspection - Counterfeits and Diversion
- 09:15 – 09:30 Report on Workshop D: Regulatory Oversight of Imported Medicines
- 09:30 – 09:45 Report on Workshop E: Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections.
- 09:45 – 10:00 Report on Workshop F: Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection
- 10:30 – 11:30 Packaging/Shipping Solutions for Global Product Distribution; Linda Evans O'Connor, Teva Pharmaceuticals
- 11:30 – 11:45 Invitation to the 2014 PIC/S Seminar; Jacques Morenas, French National Drug and Health Products Safety Agency (ANSM)
- 11:45 – 12:00 PIC/S Seminar Closing; Paul Gustafson and Stephanie De Silva, Health Canada

I. 概要

原薬を中心としたサプライチェーンのグローバル化の進展により、GMP 不適合問題からの必須医薬品の供給不足や、偽薬の問題が発生している。日本では現在のところそれほど大きな問題となっていないが、PIC/S 加盟国の地域では大きな問題となった事例が発生している状況であった。これらが議会でとりあげられ、国として対応を始めているところもある。

II. セミナーの内容

1 .開会あいさつ; Robin Chiponski, Director General, Health Products and Food Branch Inspectorate, Health Canada

GMP、GDP の分野は絶えず変化している。グローバル化し、複雑化しているので、世界全体がハーモナイズし、レベルアップする必要がある。また、近代化に対応して IT インフラにより情報を入手できるようにしなければならない。透明性を向上させることも必要である。

カナダは昨年 API の規制を取り入れた。

グローバルサプライチェーンの重要性、複雑性が増しているが、業界は生産性のアップとコスト削減

を目指している。さらに医薬品のオンライン購入もあり、市場が複雑化している。我々もこの現実に対応して行く必要がある。

カナダにおいて治療上必要な品目の供給が不足する事例が問題となっている。国として情報を流すシステムも発足した。

今回のセミナーはこれらの問題への対応について議論することが目的である。

2 . 講演 : Opening comments (PIC/S Chairperson, INFARMED I.P. (Portugal) : Ms. Helena Baiao)

本セミナー及び PIC/S の組織概要について説明があった。グローバルサプライチェーンや GMP コンプライアンスにかかる欠品のような問題についてアプローチし、議論するとともに、GMP/GDP 査察によりこれらのリスクを低減する方法を議論するのが本セミナーのテーマである。また、これらの問題は1国だけで解決できる問題ではないため、世界中の GMP 査察官の協力を高めていくことが重要である。

3 . 講演 Understanding the issue: Patient Impacts Associated with Drug Shortage (Canadian Pharmacists Association, Government Relations and Public Affairs Director : Jeff Morrison)

カナダでは、2010 年の頃から断続的な医薬品供給の障害や医薬品の欠品が問題となっている。CPhA の評価データに基づいた欠品が患者や医療従事者に及ぼす影響があった。多くの医薬品の場合、代替医薬品があるが、代替医薬品の使用は医療現場に混乱やストレスを招く。また、最近では医薬品の欠品による死亡事例も発生している。この事例は、ドキシルを使用した事例によるものであるが、製造所の問題で医薬品が欠品し、患者を代替のプロトコルを使用した間合わず、患者が死に至った。

カナダでは医薬品に欠品を重大な問題ととらえ、国内の供給品目情報システムが作成された。最後に、欠品のメカニズムを考慮した欠品対応のプロコールの作成が重要であると結論付けていた。

4 . 講演 Understanding the Issue: A Review of Global Supply Chains (United Kingdom's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency : Paul Hargreaves)

英国 MHRA の Hargreaves 氏より、製造業者の査察にてサプライチェーンを確認する手段として、購入伝票を調査するべきとの内容の講演があった。輸入品であれば、必ず税関を通るはずなので、製造所の手元に世界共通の通関書類を保有しているはずである。

書式の記載内容について説明があった。書式の記載欄番号 33 は、コモディティコードで 30 から始まるのが医薬品である。37 番の欄は通関コードで、輸入業者が国内で製造販売承認を持っていることが分かるようになっている。40 から始まるコードを持っていたら、個人輸入を意味している。15 番の欄は原産国を示すコードである。

最後に実例で説明があった。実例で紹介された品目は、ヨーロッパで製造して英国で輸入することで承認を得ているが、通関書類の原産国は ZA(南アフリカ共和国)の表示となっていた。そのため、航空便の積荷証券(エアウェイビル)を確認したところ、欧州 南アフリカ共和国 スイス 英国の順で輸送されていることが判明した。さらに追及したところ、欧州 南アフリカ共和国 スイス ベルギー(アントワープ) 英国の順で輸送されていることが判明した。

通過書類に虚偽の情報を記載すると、罰せられるため、正確な情報を得やすい。

5 . 講演 Case Study 1 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (Health Canada : Reza Salehzadeh-Asl)

ヘルスカナダの査察で、国際市場において医療上必要な品目で GMP 不適となった事例。

品目は生物製品で、医療上必要であるが、単一供給源であるもので、当該製造所は大規模の専用設備で、従来の履歴では不適合は無かった。工程は無菌製造工程で 1 ロット 4 から 6 か月かかるものである。

外国当局の査察で真菌の汚染が見つかった。さらに無菌試験法の再バリデーションを行ったら酵母、カビに関してバリデーション不成立であった。

これらを受けて、ヘルスカナダは立ち入り調査を行った。ワクチン、無菌製造、菌の専門家でチームを組み、事前計画を立て、10 日間の調査を行った。その結果設備の問題、無菌操作の不適、除染頻度の問題、等が見つかり、不適合となった。

製品は回収となり、製造は停止された。ヘルスカナダは改善工事中も立ち入りその状況を確認した。改善が完了したら再査察を行う予定であったが、さらに不適合が見つかり延期された。

これにより世界的に供給不足となり患者への影響が出た。

このプレゼンテーションを聞き、供給問題を起した場合のリスクを評価項目に加えたほうが良いと思った。

6 . 講演 Case Study 2 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (Irish Medicines Board : Paul Sexton)

アイルランドの LVP の事例について紹介があった。この製剤は、ヨーロッパで 70%以上の高いシェアを占めていた。この製剤を製造している製造所は、操業開始から 30 年以上経過していた。2010 年に薬液の汚染が報告された。これは、設備の老朽化によりタンクの応力がかかる部分に微細なクラックが入り、バイオフィームが形成されたものによる推定された。シェアが高く、他の品目への切り替えは現実的ではないため、他のサイトへの切り替えも検討したが、同様の設備でありリスクは同等であることから製造所の変更は認めなかった。ただし、当面の欠品を避けるために、一時的に同一製造業者のカナダで製造した製品を未承認薬として輸入することとした。原因の特定が完了した段階で、他に代替できる製品がないため、製品試験の強化、環境モニタリングの強化を行い、異常が発生した際に当局に報告することを条件に製品の製造を認めた。本件については、2010 年～2011 年の間に計 5 回（その内 2 回は MHRA との合同査察である）の査察を実施した。

最後に、欠品のリスクの高い製品については、供給が止まらないように、頻繁に査察を行い、GMP 不適合を出さないことが重要ではないかと述べていた。

7 . 講演 Case Study 3 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (US FDA : Carmero Rosa (アメリカの予算停止により出席できなかったため、Health Canada の方が代わりにプレゼンテーションを行った。))

オーファンの製品を製造しているベルギーの製造所の事例について説明があった。FDA が 2010 年に査察を行ったところ、製造手順が不適切、バリデーション違反（工程の変更時に、工程がバリデートされていない）、使用する設備を特定しておらず変更管理も不適切であった、OOS や逸脱の処理が不適切、QC 管理が不適切、年次報告書に虚偽の記載等があり、Warning Letter 及び Import Alert が発出され

た。

この事態に対応すべく、下記の事項について検討した。

- 1) GMP 違反の重篤度
- 2) 当該品目の医療上の重要性
- 3) 製品がどこに出荷されているか
- 4) リスクの評価
- 5) 再発の確率
- 6) 健康被害の評価の必要性
- 7) 回収を考慮すべきか否か
- 8) 現地国当局に通報するか否か（アラートシステム）

当該製造所でしか当該製品を製造していないことを勘案した上で、上記について検討した結果、下記の通り対応することとなった。

2010 年 9 月 30 日付で Warning Letter を発出

2011 年 1 月 18 日付で Import Alert を発出

一部のロットを第 3 者の評価結果を基に出荷することを認めた。

代替製造所を承認した。

当該製造所については、Import Alert を継続的に発出することとした。

FDA は当該製造所に再査察を実施しないこととした。

8 . GMP Deficiency Case Study Panel Discussion and Q&A

Q：PIC/S 加盟国として他国に査察に行く場合、当該国当局に通知する必要があるか？

A：バッチの統計的リスクと患者へのリスクのバランスとなるが、判断する場合にジレンマがある。

審査部署と相談するべき。リスク管理についてはアイルランドの Dr. O'Donnell が詳しい。

その他：冒頭の挨拶から、サプライチェーンのグローバル化が進んでいる以上、PIC/S 非加盟国も含めて当局間の連携が重要であるとのコメントが相次いだ。

9 . Risk Mitigation Strategies to Minimize Supply Chain Interruptions: Ms. Sharie Reece, Mr. Nick Thersidis, AstraZeneca Canada, Inc.

製造業者の立場から医薬品供給問題に対する対策の説明があった。

アストラゼネカが実施している供給問題に対する対応として、リスクアセスメントの手法について説明があった。リスクアセスメントの際に考えられる要因として、次の事項が挙げられた。

- ・ サプライチェーンの完全性
- ・ 不正な医薬品のサプライチェーンへの混入の防止
- ・ 医薬品の供給維持に関する品質システムの維持
- ・ 苦情、返品や不正の疑われる医薬品に対する適切な管理の実施
- ・ 輸送条件が守られるための輸送ルールの策定
- ・ アウトソースの適正な管理
- ・ 輸送時のセキュリティー管理（盗難等）

医薬品の盗難と無縁な国として、カナダを事例に挙げ、盗難に関係がない国でも盗難に免疫がないため、一層の注意が必要であると説明があった。理由として、偽薬が 2010 年から 92%増加していること及び偽薬に関する犯罪が他の犯罪に比べ低リスク・高リターンであることを挙げた（他の犯罪の利益は、1,000 ドルの投資に対して、クレジットカードの偽装が 7,000 ドル、ソフトウェアのコピーが 100,000 ドル、偽薬が 500,000 ドル）。

10 . Regulatory Perspective: Mitigation and Management of Supply Chain Interruptions through GMP Inspections EU and French Perspectives (ANSM : Jack Morenas)

医療費削減の傾向から、コスト削減策として原薬等のサプライチェーンのグローバル化が進んだ結果として、医薬品の供給問題が発生するようになり、患者への影響を生じた例も出てきている。これに対し行政側としても対策をとる必要が出ている。

製造場所が集中した他に、医薬品の供給問題が起こる原因は次の通り。

- ・原料及び医薬品の一時的な不足
- ・利益の問題による供給業者の製造中止
- ・特定の国への過剰な輸出
- ・急速な需要の増加

フランスを例に挙げても、2008 年に 44 回、2009 年に 57 回、2010 年に 89 回、2011 年に 132 回、2012 年に 173 回の欠品が発生している。

査察での GMP 違反で医療上必要な品目の供給不足に陥る可能性のある場合の対策とともに、製造側にも社会的責任を意識した生産体制を取らせることも必要である。GMP 関連以外に、行政側としては、非常時の情報提供体制（供給状況の情報、代替品の情報、等）や、緊急の配送体制の確保等が必要である。供給不足になった場合に医療上問題になる品目を洗い出しておくことが必要である。

ヨーロッパでは欧州委員会や規制当局長会議、GMDP IWG 等でこの問題の検討を始めている。また、本年 5 月に患者/消費者ワーキングパーティーと医療専門家ワーキングパーティーの合同会議も実施している。

GMP 査察で供給問題までカバーするのは難しいが、製造業者の品質マネジメントシステム、品質リスク管理システム、資材購入方針、供給業者管理体制、輸送業者管理体制等をチェックすることはこの問題への対応の一部として有用である。

11 . Identification and Resolution of GMP Compliance Problems through Inspection before Matters Become Out of Control (UK MHRA : Mark Birse)

サプライチェーンの問題は、コントロール不可になる前に打つべき対策を日ごろから考えておくことが必要。MHRA は Compliance Management Team というのを作った。

情報の活用、早期の介入、（緊急の）変更を可能にすること、教育等を行うこと。

12 . Counterfeit / Illegal Medicines and the Influence on Global Supply Chains during Shortages: Anton Norder, TGA

偽薬の関連の用語の定義は統一されていない。FDA は Counterfeit という用語ですべてを含んでいる。

EU は Counterfeit というのは商標を偽っている場合のみで、偽薬は Falsified という用語を使う。TGA も Counterfeit という用語のみである。

PIC/S はこの関係の規定は Part I の Chapter 8 の 8.7 及び 8.8 項のみで、あまり具体的の記載ではない。

偽薬の製造業者は規制の厳格さを見抜いている。品質試験で同じ結果が出ることがわかっているとより安い別物を混ぜる（ヘパリンの例）、低グレード品を高グレード品として販売する。（ケミカルグレードを同方品として販売）、製造所の製造実績よりも出荷量の方が多い。

原料を承認されたものより安いものを使う、登録してない製造所を勝手に追加して使う、他社のマスターファイルを買う等の事例がある。

製剤については以下の統計がある。

- ・先進国の偽薬は 1 %
- ・途上国の偽薬は 3 0 %
- ・世界全体では 1 0 %
- ・オンライン購入の 5 0 %

大手メーカーの QA マネージャーが自社の製品の偽薬が発見されたと電話してきた翌日にその会社の幹部がその情報を取り消した（偽物が混じっているという報道がされると本物も売れなくなるため）という例があった。初めから偽物を作る場合もあるし、期限切れで廃棄する製品を買い取り再包装して販売する例もある。

原薬の場合に偽薬が出やすい理由。

- ・外観は見分けがつかない
- ・試験表の確認だけで受け入れる傾向がある
- ・QC 試験にコストがかかる
- ・同じ化合物でグレードの種類が多い

13 . Programme to rationalize international GMP inspection of API manufacturers (EMA : Mr. Piotr Krauze)

原薬の国際共同査察パイロットプログラムの結果とその後発足したプログラムの説明。情報交換とジョイントインスペクションによる重複した査察の削減とグローバルな監視体制の強化を目指したプログラムである。

パイロットプログラムでの情報交換やジョイントインスペクションの実績の説明、その後のプログラムの実施要項等の説明があった。

ジョイントインスペクションの概要は次の通り。

パイロットプログラムの参加当局：TGA、US FDA、EDQM、AFSSAPS、AIFA、IMB、MHRA、ZLG

対象：USA、オーストラリア及び EU 以外の原薬製造所

方法：査察報告書の交換、査察計画書の交換、ジョイントインスペクションの実施

実績：EU と TGA のジョイントインスペクション：インド 4 件、日本 1 件

EU と FDA のジョイントインスペクション：クロアチア 1 件、中国 1 件

FDA と TGA のジョイントインスペクション：メキシコ 1 件

EU、FDA 及び TGA のジョイントインスペクション：中国 1 件

査察結果に大きな違いは観察されなかったものの、査察前後で協議する場
が必要である。

実績：EU と TGA の査察報告書の交換：36 製造所

TGA と FDA の査察報告書の交換：28 製造所

FDA と EU の査察報告書の交換：73 製造所

EU、FDA 及び TGA の査察報告書の交換：97 製造所

14 . Stability Considerations for Global Dossiers (ICH, Health Canada, and Other Jurisdictions) (Health Canada : Gary Condran)

輸送バリデーションで必要となる安定性試験の実施方法について、ICH の安定性ガイドラインを基に説明があった。

セミナー2 日目(10 月 10 日)

2 日目はワークショップ形式でセミナーがあり、最初に 10 分～20 分程度の説明があった後、70～80 分程度ディスカッションが行われた。Workshop F、E、D、A の順序で参加した。ワークショップの概要は 3 日目の参加報告に記載した。

15 . Workshop F : Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection. (EDQM : Florence Benoit-Guyod 及び Swissmedic : Georges Meseguer)

原薬の査察でサプライチェーンに関連してよくある問題点についてのプレゼンテーションがあったのち、以下の質問項目について 3 グループに分かれてグループ討議を行い、各グループからの発表を行った。これらを各ワークショップのファシリテーターがまとめて翌日に全体会議で発表した。

ディスカッションの課題

➤製剤製造業者は原薬供給業者をどのようにして選定し、認定し、フォローアップするか

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

原薬製造業者に対する現地の規制の程度

GMP 証明/当局査察を受けた実績

サンプル評価（分析、トライアル使用）

監査の実施（実地、書面）

契約（特に変更条項）

フォローアップ要素（キープレーヤーの特定、バックアップサプライヤー必要）

➤供給側とユーザー側の間に、他にどのような業者が関与するか

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

サプライヤーと原薬製造業者は同じとは限らない

輸送業者、再包装業者、通関業者、等もかわる

無菌原薬の場合照射滅菌業者が関与する場合がある

現物を扱う業者の他に書類だけを動かす業者もいる（GMP の観点からは除外しても良い？）

➤問題を起こす可能性のあるリスクはどのようなものがあるか

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

トレーサビリティ、シール不十分（コンタミの可能性）、タンパーレジスタントなシール、盗難、再包装不良（不活性ガスの封入が必要であるのに再包装で省かれる、等）

温湿度コントロール、輸送ルートが異なる

➤リスクのインパクトはどのようなものがあるか

➤リスクの軽減のためのコントロールポイントとツールは？

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

バックアップサプライヤーを用意しておく、サプライチェーンを短くする、品質マネジメントシステムで管理、コンテナの ID、コンテナの完全性、全容器からのサンプリング、ラピッド試験（無菌原薬の微生物試験）、輸送・通関書類・納入書類

1 6 .Workshop E:Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections (Austrian Medicines and Medical Devices Agency : Andreas Krassinigg)

医薬品のサプライチェーンの査察において、保管条件、輸送条件を保証するための安定性データ、輸送バリデーションについての調査ポイントについてのディスカッション。

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

輸送バリデーションは工程バリデーションと少し異なる

温度ロガー-或はその記録データは回収できない場合がある

中継点（空港等）での管理は国ごとに規制が異なる

医薬品運送業の許可制度がない国が多い。当局は直接査察してない。医薬品製造業者の査察において、ベンダー管理として間接的に見ているのみ

GDP ガイドラインの制定状況は次の通り。

- ・ EU : 2013 年にガイドラインを制定した。
- ・ 香港 : ガイドラインはない。しかし、監視はしている。
- ・ 台湾 : ガイドラインのドラフトは完成している。
- ・ スイス : ガイドラインはある。
- ・ トルコ : EU とハーモナイズしている。
- ・ インドネシア : ガイドラインはある。

GDP における問題何か？

- ・ 温度マッピングの方法が異なる
- ・ 返品扱い（温度トラッキングをせずに、返品されたものを再出荷）
- ・ 輸送中の温度逸脱が増加している
- ・ DHL や UPS 等の輸送業者で、小荷物の追跡が不十分
- ・ 契約がない場合がある。受託側が監査を受けていない場合がある
- ・ 教育の不足
- ・ 温度プローブの校正の未実施

- ・イギリスでは製造販売業者の数(3500以上)が問題である。

17 .Workshop D:Regulatory Oversight of Imported Medicine (Finnish Medicines Agency :Anne Junttonen 及び Health Canada : Karen Wallace-Graner)

事前に参加国にアンケート調査を行い、その集計表から、各国の輸入、輸出に関する規制の共通点と相違点について抽出した。

論点は次の通り。

- ・輸入業者の認証登録の必要はあるか？
- ・輸入業者の規制当局による調査の必要性はあるか？
- ・輸入医薬品の試験の必要性はあるか？
- ・輸入医薬品の出荷の要件は？
- ・輸入医薬品製造業者の規制的な要件は？

1 輸入業者は、倉庫、ブローカー、輸入医薬品製造所を含む。

2 輸入医薬品は、原料、原薬、製剤、最終製品を指す。

参加したグループ(カナダ、南アフリカ、ウクライナ、日本)では、輸入業者の調査の必要性について重点を置いて議論した。各国が懸念事項として挙げたのは、台湾当局、オーストラリア当局及びニュージーランド当局が他国の調査を受けた医薬品であれば、その証明書をもって調査を行わないこと(後にニュージーランドは解釈の間違い、オーストラリアも解釈を間違っているのではないかとの議論になった)。それ以外の事項については、MRA 締結国の特例を除いては、各国で同等との結論となった。

次に上記の論点を踏まえて下記の事項について議論した。

- ・海外の供給業者の GMP コンプライアンスを改善するために必要なことは何か？
- ・GMP の規制要件、査察技術等の観点から規制当局にできることは何か？

同じグループでは、国によっては製造業者が GMP のガイドラインを理解できていないことが問題であるという議論があった。これを改善するには、このような国の製造業者や当局に対する講習会の実施が必要ではないかとの意見も出た。

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

アンケートの設問の詳細さが欠けていた部分があり、それが相違点に結び付いたと思われる

輸入品には製造専用とそのまま販売するものと2種ある。前者は GMP で扱われ、後者は GDP で扱われる。

輸入品の試験について、各バッチのフル試験が必要な場合、OMCL で行う場合、試験不要の場合がある。

輸入品の出荷判定もフルの出荷判定が必要な場合と、不要な場合がある

輸出品製造所の現地政府の査察結果の受け入れ：EEA/MRA パートナー間、PIC/S メンバー国間で、最初の査察のあとのフォローをどうするか？

輸出専用品の査察について

サプライチェーンマスターファイルがいる

PIC/S 加盟国間の情報交換が重要

18 . Workshop A : Managing GMP Compliance while Minimizing Supply Interruptions (IMB : Anne Hayes 及び MHRA : David Churchward)

Case Study 1

・自国の大手受託検査機関で火災が発生した。この試験検査機関は、200以上の製造所の試験を受託しており、100品目の承認機関となっていた。火災の影響で、微生物ラボでは6ヶ月、ケミカルラボは2週間完全に使えない状況となった。自国内のラボでは、試験検査を実施できる容量がなく、他の試験検査機関には委託できない状況となっている。この試験検査機関で委託を受けている品目の中には、他の品目で代替できない品目も含まれており、他国に供給している状況である。この状況の中で、査察当局として実施すべきことは何か議論した。

<同じグループ内で議論された内容>

- ・自国の OMCL (公的試験検査機関) の利用
- ・他国の試験検査機関に対する試験技術の移管
- ・重要な品目の特定 (優先度を考慮する。)

<ファシリテーターからの報告された全体の議論内容>

- ・国際的に利用することが可能なラボの推進
- ・必須医薬品については、製造場所を国際的に分散させておく必要がある。
- ・必須医薬品を特定し、その結果に基づいてリスクベースのアプローチでサプライチェーンを積極的に管理する必要がある。
- ・必須医薬品については、変更の薬事手続きのフレキシビリティが必要
- ・他国の試験検査機関を使用する場合は、分析技術の移管と GMP 管理が必要

Case Study 2

Case Study 2 については、不備事項が次に示す順序で判明していく設定で議論が行われた。

製造所の概要 (想定) : この製造所では年間 15,000 本という使用量の少ない製剤 (抗がん剤) を製造している。過去 2 回の査察では製造ラインはシャットダウンされており、製造ラインの詳細を確認することができなかった。

質問 : この調査で特に確認する項目は ?

想定 : 査察官は PST の結果を見せるように要求した。

- ✓ 製造所は調査に非協力的であった。
- ✓ CCTV により作業エリアが写されたが、確認できるエリアは狭かった。
- ✓ 充てん作業には 17 日間を要している。
- ✓ 後に全ての充てんラインを確認することができたが、無菌充てん設備としては問題のある構造設備であった。

質問 : 次にどのような調査を行いますか ?

誰にこの状況を知らせますか (内部及び外部) ?

想定 : この製品は一部の国で必須医薬品であり、代替医薬品がない

質問 : 新しい情報に対して規制当局が取るべき行動は ?

国特有の問題として取るべき行動は何か ?

必須医薬品の供給を続けるためにどのような戦略を取るべきか ?

質問 : 規制当局が正常な状態に戻すために取るべき行動は何か？

< 同じグループ内で議論された内容 >

質問 : PST

質問 : 直ぐに自国の当局に連絡する。その後、回収を検討する。

この医薬品が輸出されている関係各国に連絡する。

質問 : 対象製品が抗がん剤であるため、新たな患者に対する投与をやめるように医療機関に連絡する。

< ファシリテーターからの報告された全体の議論内容 >

調査対象製造所が「GMP 不適合」と判断された際の対応について

- ・ リスクに応じた供給継続の可否の判断の必要性
- ・ 他療法への切替えの可能性の検討の必要性
- ・ 不適合により製品を市場に出荷できない場合、既に市場に出ている製品を使用する患者を限定することを検討する（投与スケジュールを考慮し、新規患者に使用しないことも検討する。）

3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

- ・ 供給の継続を認めるか否かの判断を行わなければならない
- ・ 他療法への切り替えの可能性の検討
- ・ この品目を使用する患者を限定する（投与スケジュールの途中の人に限定し、新規患者への投与を開始しない）
- ・ 不備事項の改善に規制当局の援助を行う
- ・ 情報交換が重要（情報の収集 - 当局内部、審査チームとの協力、他当局との情報交換、承認保持者との情報交換）
- ・ アラート情報を PIC/S 加盟国に流すか、さらに広範な範囲にするか判断する

19 . Work Shop B : GMP/GDP Inspection – Counterfeit and Diversion (Taiwan Food and Drug Administration : Ying-Hua Chen 及び Singapore’s Health Sciences Authority : Boon Meow Hoe)

偽薬の可能性が疑われる場合の対応について、抗エイズ薬の実例を基に議論が行われた。

この医薬品は EU で製造され、南アフリカ スイス ベルギー イギリスの順で流通していた。承認内容と供給ルートが異なっていることから偽薬と疑った。さらに、スイスからもこの偽薬はイギリスに流通しており、イギリス国内の複数の供給業者から供給され、イギリス国内に偽薬が広がった。

例題として提示された書類では、Air Way Bill から南アフリカからスイスに空輸したことを特定し、通関書類からスイス ベルギーで輸送したルートを特定した。通関書類の 2 番の欄には発送者(輸出者)、8 番の欄には宛名、14 番の欄には通関告知者、16 番の欄には輸送手段が記載されている。

サプライチェーンのルートが正しいことを特定するには、下記のことを留意する必要がある。

- ・ 輸送ルートを特定するにはどの文書が必要か？
- ・ 文書からどのような情報を得る必要があるのか？

20 . Packaging/Shipping Solutions for Global Product Distribution (Teva Pharmaceuticals : Ms. Linda Evans O’Conner)

Teva社のサプライチェーン管理の紹介であった。同社は世界中に75以上の製造所を持っており、さらにそれらへの供給業者があるため、非常に複雑なサプライチェーンを持っている。EUのGDPガイドラインの施行に伴い、社内でもそれに対する対応を行っている。一例として温度管理の必要な品目の輸送に使っている Temperature controlled active air container (Envirocontainer) という液体窒素により温度を制御することが可能なコンテナの紹介があった。このコンテナのPQとして温度分布測定を行っている。コンテナ温度の追跡モニタリングは中央のオンラインシステムで行っている。また、空港でコンテナの温度管理が難しいことの説明があり、それに対しては空港のスペシャルエスコートサービスを使用している。輸送業者とは品質契約を締結し、GDP対応のトレーニングを行っている。

コンテナ盗難のリスクについて説明があった、リスクマップが表示され、メキシコ、ブラジル、南アフリカ、USA、ロシア、インドはそのリスクが高いことが示された。盗難対策として、施設の評価、ドライバーへの情報カードの提供、運送業者の評価フローチャート等の対策を行っている旨の説明があった。

最後に、偽薬の流通が深刻化している事例として、ペルーの情勢について説明があった。ペルーでは、偽薬の製造業者が2002年では200業者であったのに対し、現在では1,800業者となっている。偽薬の医薬品市場に対する割合は1985年では1%であったのに対し、現在では30%となっている。ペルー政府も製薬業界と協力して、様々な対策を講じている。

サプライチェーンはグローバル化している一方で、偽薬に対する対策を取っている国は少ないとの説明であった。

・その他

来年度のセミナーはフランス(パリ)にて開催予定である。

・まとめ

今年のセミナーでは、サプライチェーンのグローバル化によって市場が複雑化していることに対して、どのような問題や対策があるかについて議論がなされた。PIC/S加盟国であっても偽薬や盗難があったり、GMP不適合による供給不足の発生など、日本では事例の少ないことが世界では頻発しており、それぞれに苦慮していることを知った。しかし、それらへの対応については、「品質が確保された医薬品を患者に供給する」という同じ目標に向かって、ぶれることなく各国がそれぞれの環境で努力していることもよく分かった。

PIC/S加盟にむけた日本での取り組みについては、各調査当局でそれぞれ苦労があったが、医薬品の品質確保という面では、加盟のメリットがはるかに大きいことから、そのことを理解し、GMP調査関連業務について積極的に取り組んでいかねばならないと感じた。

各国の代表者による議論の場に参加することができ、大変貴重な経験となった。

第 73 回欧州 GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議参加報告 (73rd Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group)

参加者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部 大蔵直樹、藪木真美、長嶋孝司
日程：

25 February 2014 (13:00 – 18:00), room 3A

26 February 2014 (09:00 – 18:00), room 3A

27 February 2014 (09:00 – 16:00), room 3A

議長: Mr. David Cockburn, EMA

場所：欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)

1. 概要

3 日間の会議で、初日は EU 委員会の医薬関係の担当者が参加し、EU レベルでの GMP 規制関連の項目の報告・質疑を行い、その他実際の業務上発生する事例の取扱いについて議論を行っていた。Falsified Medicines Directive (FMD) 関係の項目が多く、昨年この Directive が施行された後の実際の運用については多くの調整が必要なようである。特に EU 域外での原薬査察の調整、ホワイトリストに載らなかった国における現地当局の証明書の信頼性の問題、現物の経由国と荷主の国籍が EU の内外の種々の場合の取扱い等の問題があり、これらについてはさらに確認や調整が必要なようである。

また、GMP 調査で判断に迷うような項目（外箱の印字欄には印字せずラベルを貼付してロット番号と有効期限を表示した製品の適否、転用原薬の非医薬 GMP 証明の扱い等）についての議論も活発に行っており、EU 内での GMP の整合性確保の一端が見られた。我々の調査当局会議の参考になった。

2 日目以降も引き続き GMP 調査に関連する問題点の議論があったが、ガイドライン等の文書の改訂案の議論も行われた。以前の IWG に参加した際にはドラフトを提示してその場でコンピュータを操作して修正を行っていたが（最終案に近い段階のものであったためと思われる）、今回は2日目の議論に基づいて会議後に修正を行ったものを翌日提示し、さらに議論を行うという方法をとっていた。いずれにしても迅速に作業を進めており、参考とすべき点と思われた。

その他、日本においても懸案となっている項目について、欧州での状況を知り、良い判断材料となった項目（安定性モニタリングの保管条件、先行サンプルの扱い等）もあり、このような会合に出ていないと得られない情報であるため、国際整合性を確保するためには今後も継続して参加すべき会議と思われる。

2. 内容

1. Agenda of GMP/GDP IWG Meeting (議題の確認)
 - 1a Draft Agenda for 73rd GMP/GDP IWG Meeting For Adoption
以前に送られてきていた議事次第案に対して一部改訂されたものが直近に送られてきた。それに特にコメントなく決定。
 - 1.1 Conflicts of interest with respect to items on the agenda (議題に関連した利益相反の確認)
会議の参加者は、事前に電子署名で宣誓書を送ってあるため、今回の議題について利益相反関係にある人はいないかの確認のみ行った。
また、会議中に事務局の者が、参加者の出席のサインを集めていた。
2. Summary Records of GMP/GDP IWG Meeting (過去の会議の議事録概要の確認)
 - 2a Draft Summary Record of the 72nd GMP/GDP IWG Meeting
第 72 回 GMP/GDP IWG 会議の議事録概要の確認。いくつか質疑を反映した後最終案とすることとなった。
 - 2b Summary Record of the 71st GMP/GDP IWG Meeting

前回最終案となった前々回の議事録

3. Matters arising from the previous meeting (前回会議からの懸案事項)

3.1(5.1.1) TTIP: Lines to take

欧州と米国間の関税撤廃の交渉の一環として MRA のような取決めの交渉を行っている。欧州委員会の担当者がその内容の説明を行い、質疑を行った。血液製剤を含むか否かが問題であるとのコメントがあった。米国側は欧州の国の間の同等性を問題にしているようである。交渉内容についてかなりのボリュームの文書ができているとのことであった。

3.2 (6.3) Revision of Annex 15 (Annex 15 の改訂)

パブコメの期間を 5 月末までに変更した。対象が製剤のみか、原薬を含むのか明確でないので、原薬も含むことを明確にすることとなった。

3.3 (7.2) Q&As on Annex 19 (Annex 19 の Q&A)

3.4 (7.5) Manufacture of Adjuvants: BWP input (アジュバントの製造)

フランスとデンマークが問題提起した。

3.5 (8.3) Update to Rapid Alert format (manufacturer details) ラピッドアラートの書式 (製造所情報の部分) の改訂

前回少し変更を行い、最終案として合意したが、未だパブリッシュされていない (Commission での承認を待っている状態とのこと)。

4. Work Plan (活動計画)

4.1 Rolling Work Plan

5. Legislation (法規制)

5.1 Update from European Commission (欧州委員会からの最新情報)

GDP ガイドラインが改訂され、昨年 12 月 23 日に Q&A ドキュメントが発行された。

詳細の説明はなかったが、EU の ATMP の規制に GMP を適用させるか未だ固まっていないという報告があった。

原薬の EU 圏外からの輸入に関し、ホワイトリストに掲載されず、現地当局の Written Confirmation (EU の書式で、GMP 証明と共に EU と同等の原薬の規制を行っていることの証明書) により輸入することになった国の Written Confirmation に疑いがある例が発生している。複数の国の当局の証明書で実例があった。Excipients (不活性成分、賦形剤) の GMP, GDP も検討されているようである。

5.2 Implementation of the Falsified Medicines Directive (偽薬規制の施行)

別送された資料に施行上の問題点のリストがあり、その項目ごとに状況確認と対応が必要なものについて担当等を決めていた。個々の項目についてフォローできなかったが、EU 内部の問題が主で、我々に直接関係しそうな項目は無いようであった。

5.2.1 Work plan for deliverables (実施計画)

5.2.1.1 Principles of GDP for Active Substances (原薬 GDP の原則)

別送された資料にまとめられている。

GMP と重なる部分も多い。Q7A の記述も含まれている。

トレーサビリティを保証するため、取引関係の書類を含めて残しておくべき書類、記録の規定、製造工程を含めて保管条件、保管記録、輸送条件、輸送記録等が規定される予定。

2 日目に議論を行い、修正を行ったドラフトを 3 日目に再度議論して効率よく作業を進めていた。このような点は我々の当局会議の進め方として参考とすべき点と思われた。

5.3 EudraGMDP

現在の懸案事項をまとめた文書の原案を作成した。3 月末までにコメントを提出することとなった。我々もデータ入力しているので、内容を精査してコメントすべき点があれば期限までに提出する必要がある。

懸案事項：

EEA 域外で、MRA 非締結国で PIC/S 加盟国 (台湾等) との情報交換をどうするか。

特に非公開部分の査察計画、個人名、不適合情報を含めた査察結果に関する情報等。

Write Access 権について。例えば、日本は GMP Certs を Eudra に記載しているので、Non EMA/EEA でも Write Access がある。どの国がどのぐらいまでのアクセス権を与えるのかはケースバイケースで、その時には agreement 必要。

EMA 以外の参加国の GMP 証明の書式（統一されていない）。

EDQM の情報（EP 収載原薬の適合性証明とそのため査察を行っている）の EEA 域外の国との関係についてはケースバイケースで交渉することになる。

発行された GMP 証明の検索（例えば、過去 2 年に発行されたもの等）をできるようにするか？

その他入力を検討している項目；FDA の Warning Letter、EEA の国が参加している国際協力の情報等

例えば、EEA が GMP 適合で FDA が不適合を出した場合等、どの様に取り扱うのか等を明確にできればもっとよい。今後の課題としてそこは何とか手当していきたい。

5.4 Invoicing from Third Country

現物が EU の中にある場合、域外にある場合、荷主が EU の会社、域外の会社、それぞれの組み合わせで、輸入品として扱うのか否かという議論のようであった。我々には直接関係ないが、流通ルートが複雑な場合の取扱いの問題が現実にあるようで、このような場で取り上げ、議論を行っていた。

6. GMP and GDP Guidance (GMP 及び GDP ガイドライン)

6.1 Part II of EU GMP: Need to revise text referring to scope? (EU GMP ガイドラインパート II の適用範囲の改訂の必要性)

無菌原薬について、無菌化の前までが Part II となっている。Annex 1 でその後を扱うようになっているのか？という点について整理が必要。

6.2 Revision of GMP chapters 3 & 5 (GMP ガイドライン本文 3 章及び 5 章の改訂)

専用設備の問題と、サプライヤーのクオリフィケーションの問題があるが、専用設備の問題が重要。毒性学的アプローチが必要である。

EU GMP の Annex 16 で QP が輸入原薬の試験の保証をしなければならなくなっているが、5 章で規定する必要はないのか？

2 日目に上記のような議論を行った後、3 日目に改定案を提示してさらに議論と文面の修正等を行った。

専用設備ということから、構造設備の章である 3 章で扱うべきではないかという意見があったが、クロスコンタミを防止するためには多くの手段を使わなければならないので製造管理に関する 5 章で扱う方がよいということになった。

サプライヤー管理については、副原料に関してはリスク管理に基づいて適切に行うこととしており、原薬よりも低いレベルの規定となっている。

原薬について、医薬品の場合は定期査察が Legal Obligation であるが、動物薬の場合はリスクに応じて実施。

6.3 Revision of GMP Chapter 8: Complaints and Recalls (GMP ガイドライン本文第 8 章の改訂)

ラポーターが、電話会議システムを使って説明を行った。

FPIA、医療用ガスの業界団体等と相談した。品質リスクマネージメントの考えを取り入れ、8.9 項、8.12 項に品質異常の際の究明に含むべき項目を追加した。QP の関与の記述についても少々編集を行った。

QP に関して、Annex16 との関係についてはどうなるのか質問があった。（リコールとリコール完了までのフォローに関する QP の責任に関する質問。規定されているはずで、QP と品質部門の長との共同責任のはずというコメントがあった。）

6.4 Revision of Annex 16 (GMP ガイドライン Annex16 の改訂)

EU 域外からの輸入品のサンプリング場所の問題。

コメントが大量にあり、取り上げるものと却下するものの仕分けをしている。業界からはリスクアプローチで輸出国でのサンプリングを認めるよう要求している。

世間は輸入品の品質に関心を持っている、原薬では正規のサプライチェーンからも不良品が見つまっている等のコメントがあった。

今後の予定は決まっておらず、次回の IWG に持ち越す。

6.5 Revision of Annex 17 (GMP ガイドライン Annex17 の改訂)

ドラフト作成グループから多くのコメントがあったので、次回の会議で報告する。

6.6 Biofilms reflection paper (バイオフィームに関する reflection paper)

実際の製品のエンドトキシン汚染問題から派生した。

6.7 Batch number and expiry date on extra label (ラベル上のロット番号と有効期限)

ハンガリーの委員からの整合性問題提起。

- 6.7a Problem statement For Discussion (議題の提案)
ハンガリーの動物薬で、製品外箱の印字すべき部分が空白で、ラベルにロット番号と有効期限を表示していたので、後付けで都合の良い表示ができるとして指摘事項としたが、製造所側から、他の国ではOKと言われていたと反論されたという事例。
参加委員からの意見が活発に出され、このような形で議論することは当局間の整合性をとる上で有用と思われた。
- 6.8 GMP Part I (2.5 項の改訂)
マイナーな改訂
7. Harmonisation of Inspections in the EEA (EEA 圏内での査察のハーモニゼーション)
- 7.1 Joint Audit Programme (JAP) (IWG メンバー当局の品質システムに対する共同監査プログラム)
監査プログラムの改訂を行っており、改定案を HMA (医薬品規制当局長会議) に送った。リスクベースの実施を強化し、実地調査の要否や監査範囲についての記載が入った。メンバー当局間の同等性の確保が目的。
Community Procedure (Maintenance program) では当局間の同等性を示すための証拠として Annual Report を示すことが記載されているが、記載内容については Compliance グループとディスカッション中である。
FDA を招待すれば良いのではとの意見があった。すでにそのことについては話し合われており、FDA にも連絡しているとのこと。PIC/S member は参加可能とのこと。
監査実施のためのコストは誰が負担するのかという議論があった。
- 7.2 Inspection of irradiation facilities (照射施設の査察)
受託照射施設の査察で、秘密保持契約で情報を出せないと言われ、十分な査察ができない例があるという問題。GMP 証明書に確認出来なかった部分を明記するなど縛りを持たせるべきか? 特に第 3 国の場合。
重要度の低いものはリスクベースの運用は可能であるが、製品供給問題が発生してはいけないという議論があった。
PIC/S の Q&A ドキュメント (INF20-11 Q1) に査察で、経理帳簿のような直接の GMP 記録でないものも見られるかという設問があり、トレーサビリティに関連するものは見られるということになっているので、その考え方が応用できるというコメントがあった。
1 次容器の受託滅菌施設について、製品の承認のために査察、GMP 証明が必要かという議論があり、それぞれの国で意見は様々であった。
その他、一般的に査察での情報提供を拒否された場合の対応について議論があった。
- 7.3 Temporary withdrawal of GMP certificates (GMP 証明書の一時的取り消し (違反の処分の手順の作成))
ドラフト作成グループにフランスが加わった。本年 6 月上旬にワークショップを行う。
- 7.5 EDQM inspection report format (EDQM の査察報告書の書式)
EDQM は、EU の査察書式と似ているが、詳細な項目分類を含む報告書の書式を用いている。
EDQM からのその書式の説明の後、IMB から EU の書式の改訂案 (前回の指摘の CAPA 状況、承認書との齟齬、調査した部分・していない部分を明確に記載 (していない部分はなぜか理由も記載)) が提示された。
既存のものがあるのに新しい書式を作るのかというコメントがあったが、既存を利用して改訂版を作るとのことであった。
- 7.6 Restricted access to inspectors (査察官の立ち入り制限)
- 7.7 国別承認品目で、製剤の承認に原薬の GMP 証明書が要る国と不要の国があり統一されていないと業界からの指摘があった。審査官の見解の不統一ではないかということになった。
8. Community Procedures (共同体手順集)
- 8.1 Flexibility on written confirmation for atypical actives: Need for harmonisation (転用原薬の確認書に関する運用)
製造国の食品 GMP 証明で輸入された原薬の取扱いに関する議論。運用としてどのようにするのか議論を行った。
これについては特に Q&A のような文書を出すという話はなかったようであるので、このような議論の結果 (議事録は IWG メンバーに配布される) に基づく運用で処理しているようであった。
- 8.2 無菌の放射性医薬品の放射化設備 (radio nuclide generator) の無菌性。

通常非無菌設備としているが、無菌設備として運用している施設もある。扱いについて統一するべきかという問題提起。今回の IWG にはこの点について詳しい者が参加していなかったため、詳しい方の意見を集めることとなった。

- 9. Product Defects and Inspections under the Centralised System or Referrals (中央審査品目あるいは参照品目の品質異常及び査察)
 - 9.1 Update on inspections requested by CxMP (CxMP からの依頼による査察についての現状)
 - 9.2 Product defects update (品質異常の現状)
 - 9.2a Presentation on QD, Recalls and Rapid Alerts at French Vet Agency 2000 – 2013 For Information (フランス動物薬規制当局による品質異常、ラピッドアラートの 2000 年～2013 年までの報告)

フランスの動物薬の品質異常によるラピッドアラートの件数は増え続けており、その多くは安定性モニタリングでの規格アウトが占めている。

安定性モニタリングでの規格アウトは品質異常となる、Root Cause の究明をしてその結果でラピッドアラートの要否を検討するというコメントがあった。
 - 9.2.1 Heparin (ヘパリンに関する報告)

査察で収去したサンプルについての試験の状況についての報告。
 - 9.2.2 GMP 問題のある工場の報告

FDA が強い処置をとった EU 域外の製造所について、EU でも対応を検討した。
 - 9.3 Implementation of risk-based inspection planning by EMA (EMA によるリスクベースの査察の実施)

本年 6 月 1 日以降に提出する査察報告書には EU 手順集の A model for risk based planning for inspection of pharmaceutical manufacturing の Annex 1 として添付されている書式に必要事項を記入して添付することになった。これがないと査察報告書の決裁ができない。

次回の査察計画を作成する上で必要な情報を記載する書式。

査察協力

EU 外の当局との Joint inspection や査察報告の交換の手順について、統一されていなかった面があったので、その整理を行った。
- 10. MRAs and other agreements on GMP (GMP に関する MRA 等の協定)
 - 10.1 MRA General (MRA の全体状況)

MRA で規定されている年次報告を昨年カナダで示したテンプレートを使って実施するとのことであった。
 - 10.2 Japan

EMA から、日本との MRA の対象拡大のアレンジメントの状況についての報告があった。
 - 10.3 Canada

カナダは EU 全加盟国の評価を行う方針で、あと何カ国が残っている。それらに対する現状の報告があった。
 - 10.4 Switzerland
 - 10.5 Australia
 - 10.6 New Zealand
 - 10.7 Israel
 - 10.8 Other international collaborations on GMP (その他の GMP に関する国際協力)
 - 10.8.1 Active substance inspections (原薬の査察)

査察計画を共有するのが協力の前提となり、EudraGMP を利用する予定であったが、協力プログラム参加国により法的規制があつたりして、問題が発生している。
 - 10.8.2 Pilot project with FDA on dosage forms (製剤に関する FDA とのパイロットプログラム)
- 11. Liaison with other groups (その他団体との提携)
 - 11.1 Update from PIC/S (PIC/S の現状)

EU の PIC/S 窓口担当から、PIC/S のミーティング、セミナー、エキスパートサークル、トレーニング等の開催状況、ガイドライン改訂の状況等の報告があった。

3月 GDP

5月19-21 API イタリア

- 3月10 - 12 QMS USA
6月25 IMB new inspector
3月18日 と19日 ICH Q7 ヨハネスバーク
10月22-24日 Dedicated Facility パリ
- 11.2 QWP (品質ワーキングパーティー)
11.2.1 プロセスバリデーションのガイドライン (申請書に記載すべきバリデーション資料に関するガイドライン) : 近く最終とする。
11.2.2
11.2.3 On-going stability monitoring 安定性モニタリング : 3月末までにコンセプトペーパーを作成し、その後パブコメにかける。
Sterilisation decision tree 滅菌法選択手順 : ドラフト作成グループに GMP 側のメンバーとしてデンマークが入っている。
APIC からのクレーム : 原薬の範囲から原薬/補助物質の混合物を除外していることへのクレームがあるとのこと。
合成原薬の出発物質の定義についてのガイドを作成している。
NIR モデルのライフサイクル管理に関する文書を作成している。
QWP による審査官トレーニングを 10月14, 15日に行う。
- 11.3 BWP 生物製剤ワーキングパーティー
11.3a BWP GL on Process Validation (active substance) (バイオ製品原薬のプロセスバリデーション原案作成に関する生物製剤ワーキングパーティーの状況)
申請書に記載すべきバリデーションの項目と GMP マターがある。
エンハンスドアプローチによるバリデーション、コンカレントバリデーション、on-going process verification、製造所追加の場合の site specific validation、中間製品の保存期間や搬送条件、それらの設定範囲から外れた場合のリスクアセスメント等について議論している。
- 11.3b Draft QWP comments For Discussion (品質ワーキングパーティーからのコメント原案に対する議論)
11.4 PAT Team (PAT チーム)
12月にミーティングがあった。QbD のワークショップは良かった。そのプレゼンテーション資料が今週末頃に公開される。
- 11.5 ICH
何を ICH レベルでのトピックにすればよいか、フィードバックして欲しい。
Toxicology の観点から Classification of API を作成して欲しい。(3rd Country での API の取扱いもそれぞれの国で違うので。)
- 11.5.1 ICH Q7 IWG
Q7に関する Q&A 文書の作成を行っている。FDA と EMA との原薬査察協力パイロットプログラムに端を発しているというような状況報告。
- 11.5.2 ICH IQDG (インフォーマル品質ディスカッショングループ)
ICH が3極から拡大し、多くのトピックが候補に挙げたが、優先順位付けすべきということになり、品質システム、原薬の毒性によるクラス分け(2nd priority)等が挙げられた。
- 11.6 HMA (医薬品規制当局長会議)
UK とスペインが担当でブローカーのデータベースを作成する。
- 11.6.1 Working Group of Enforcement Officers
11.6.2 FMD Task Force
11.6.3 Product testing working group
11.7 EDQM
査察実施状況の報告。2013年に34件実施した。アジアが大部分。再査察が多いが、不適合が多かった。これは、1回来ればしばらく来ないと踏んで GMP レベルを維持していないことを示している。
その他の情報提供として、欧州薬局方モノグラフの WFI の改訂を行っており、膜法を入れることになっている。ドラフトは5月頃とのこと。QWP と IWG が共同で行う。
- 11.7a Adopted EDQM inspection plan For Information (決定された EDQM の査察計画)
11.7.1a 品質監視

品質異常の多くはラベル不良であり、EDQM と監視の協力の可能性について話し合った。

2011 年 6 月の IWG で Problem statement を作成した。

2011 年の調査で 5 件、2012 年は 0、2013 年に 1 件、本年は現在までに 1 件見つかった。

2013 年の OMCL ネットワークの会合でこの問題が取り上げられ、さらに監視が必要な項目を見つけることとなった。

- 12. Breakout sessions
- 12.1 GMP Compliance Group Meeting
- 12.2 Annex 16 Stakeholder Workshop
- 13 Any Other Business

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（地球規模保健課題推進研究事業）
「医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究」

製品品質の照査報告書記載例

（本記載例を利用するに当たり留意すべき事項）

- 1 . 本記載例は、2013 年 8 月に製品品質の照査が我が国の医薬品等 GMP 省令の要求事項として明示されたことを受けて、初めて製品品質の照査を実施する製造業者等に対し、PIC/S GMP ガイドに掲げられた 12 項目に関する照査の報告書の記載の一例を示すことを意図したものである。照査の対象範囲、深さ、解析手法等は、個々の照査対象製品の態様等に応じて熟慮の上で決定されてしかるべきものである。本記載例は、個々の照査の「ひな形」として使用されるべきものではなく、個々の照査をこのとおりに実施することを求めているものでもないこと。
- 2 . 本記載例中に示された事象、数値、対応等の例は、項目ごとに個別の例として示されたものであり、別の項目との間において一貫性、関連性等が必ずしも確保されていない場合がある。実際に報告書を取りまとめるに当たって、一つの事象等について複数の項目にまたがって記述する必要がある場合においては、それぞれの記載の一貫性等が確保されているよう留意すること。
- 3 . 本記載例中に示された対応等の例の中には、法令への適合性等の観点から必ずしも適切とはいえないものも含まれている可能性があることに留意すること。
- 4 . 本記載例中に示された名称等は、架空のものであり、実在するものではなく、実在するものを暗示するものでもないこと。

この記載例は、大阪医薬品協会が会員に対するアンケートを基に作成したモックをベースに、本研究班での検討を加え、取りまとめられたものである。

2013 年度「スミレ錠 5 mg 「A」等」製品品質照査報告書

対象製品	スミレ錠 5mg 製剤工程の最終製品
製造販売承認及び GQP 取決め又は輸出届の参照先	スミレ錠 5 mg 「A」(承認番号 AAAAA・GQP#AA) スミレ錠 5 mg 「B」(承認番号 BBBBB・GQP#BB) Sumire Tab. 5 mg 「C」(輸出届 CCC・EMA 承認番号 CCCCC・CTR#CC) Sumire Tab. 5 mg 「D」(輸出届 DDD・MFDS 承認番号 DDDDD・CTR#DD) Sumire Tab. 5 mg 「E」(輸出届 EEE・Health Canada 承認番号 EEEEE・CTR#EE)
製品標準書	SPEC-PHT-v4.0 (2013 年 4 月 1 日施行) 同 v4.1 (2013 年 4 月 6 日施行) 同 v4.2 (2013 年 5 月 8 日施行) 同 v5.0 (2014 年 2 月 1 日施行)
対象製品ロット ロットサイズ	製造ロット: FC2013001 ~ FC2013069 合計 69 ロット (うち出荷 67 ロット、不適合 2 ロット、出荷判定待ち 0 ロット) 出荷ロットサイズ(標準): ~ 錠
対象製造所	Z 株式会社第二工場
主要関連装置	混合機(管理番号: MEQ-A20001) 流動層造粒機(管理番号: MEQ-A20002) 打錠機(管理番号: MEQ-A20003) フィルムコーティング機(管理番号: MEQ-A20004) 錠剤自動外観検査機(管理番号: MEQ-A20005、MEQ-A20005-2) PTP 包装ライン(管理番号: MEQ-A20006) 瓶詰包装ライン(管理番号: MEQ-A20007) 溶出試験器(管理番号: AEQ-QC0001) HPLC(管理番号: AEQ-QC0002)
関連ユーティリティー	A2 棟 1・2 階空調設備各 2 系統(管理番号: A2-1-H001 及び H002 並びに A2-2-H001 及び H002) A2 棟常水処理・精製水製造供給システム(管理番号: A2-PW001)
バリデーション実績	別紙 1 (24 頁) 参照。
照査対象期間	2013 年 4 月 1 日 ~ 2014 年 03 月 31 日
照査実績	2012 年 4 月 1 日 ~ 2013 年 3 月 31 日: 2012 年度照査 2011 年 4 月 1 日 ~ 2012 年 3 月 31 日: 2011 年度照査 2010 年 5 月 1 日 ~ 2011 年 3 月 31 日: 2010 年度照査
参照手順書等	製品品質の照査に関する手順書 (SOP3-0021-v5.0: 2013 年 7 月 1 日施行)

目次

・概要	4
1．重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果について	5
2．確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査について	6
3．原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果について	7
4．すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について	8
5．工程又は分析方法に対し実施したすべての変更について	10
6．承認事項変更申請内容について	11
7．安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向について	12
8．品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査について	17
8.1 返品	17
8.2 品質情報	17
8.3 回収	18
9．工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性について	19
10．市販後コミットメントについて	19
11．関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況	20
11.1 関連する装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況	20
11.2 関連するユーティリティーの日常・定期点検及び適格性評価の状況	21
11.2.1 関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況	21
11.2.2 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況	22
11.2.3 関連するその他のユーティリティーの日常・定期点検及び適格性評価の状況	22
12．委託先に対する管理について	23
・資料	24
別紙1 バリデーション実績	24
別紙2 重要工程管理及び最終製品の品質管理の結果の詳細【1．関係】	25
別紙3 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の詳細【1．関係】	27

概要

スミレ錠 5 mg 「A」等に関する製品品質の照査の結果の概要は以下のとおりであり、継続的な監視及び確認、次回照査における確認等を行う必要があるものはあるが、そのほか現時点において、再バリデーションの実施等により見直しの必要性について検討すべき規格、手順等はなく、改めて採るべき是正処置及び予防措置はないと判定する。

2014年4月20日
製品品質照査実施責任者

品質保証部 日本橋 太郎 (署名)

品質管理部 京橋 梅子 (署名)

製造部 深川 二郎 (署名)

	所属・役職名	氏名	署名	年月日
評価者	品質保証部長	本所 桜子		
承認者	医薬品製造管理者	向島 三郎		

【解説：冒頭で過去の照査結果（それについてのマネジメントレビュー結果を含む。）を検証し、その結果を以下の照査において考慮することが望ましい。】

1. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果について

最終製品の品質管理において、ロット FC2013003 が「性状」で、ロット FC2013018 が「性状」及び「溶出性」で不適合とされ、出荷不可との決定がなされている。これらのロットに係るものも含め、重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果（別紙 2：25 頁）について照査（表 1）を行った結果、注意すべき傾向は認められない。したがって、現時点において、重要な工程管理及び最終製品の品質管理に係る現行規格等は妥当なものであると判定する。

ただし、別紙 2 の図 5（26 頁）に示したとおり、本照査対象期間中における最終製品の崩壊性（社内規格）結果の Cpk 値が基準値の 1.33 を下回っていることから、これに関連する工程の検証を継続していくべきであると判定する。

表 1 重要な工程管理・最終製品品質管理結果についての照査結果

分類	項目	不適合率（％）		傾向	照査結果	参照
		前回	今回			
重要工程管理	粉碎工程：原薬粒径 50 パーセントイル値	0 (0/70)	0 ⁽¹⁾ (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	原薬ロット：FCA PI2013006
重要工程管理	造粒工程：乾燥減量	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	別紙 2 図 2(25 頁) 参照。
重要工程管理	混合工程：含量	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
重要工程管理	混合工程：均一性	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
重要工程管理	混合工程：収率	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
重要工程管理	打錠工程：質量	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
重要工程管理	打錠工程：厚み	0 (0/70)	0 ⁽²⁾ (0/69)	管理外れ(1 ロット)	管理外れとなった 1 ロットの原因は明らかにされており、現行規格は妥当である。	ロット：FC2013025 逸脱・不適合番号：2013-D-007
重要工程管理	打錠工程：硬度	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
重要工程管理	打錠工程：崩壊性	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
重要工程管理	打錠工程：摩損度	0 (0/70)	0 ⁽³⁾ (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	ロット：FC2013018、逸脱・不適合番号 2013-D-005
重要工程管理	打錠工程：収率	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	脚注参照 ⁽⁴⁾ 。
重要工程管理	フィルムコート工程：厚み	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
重要工程管理	フィルムコート工	0	0	管理状態	現行規格は妥	N/A

¹ ロット FC2013040 に係る原薬（ロット FCAPI2013006）は、粉碎工程後の粒子径が高値傾向であったが、結果として FC2013040 は溶出規格に適合している。

² ロット FC2013025 の素錠の厚さが UCL 上限であったことから管理値上限の打錠圧で打錠した結果、平均硬度は高値となり、溶出率（規格=80%以上）は 81%となったため、OOT として処理（逸脱・不適合番号 2013-D-007）されている。

³ ロット FC2013018 の素錠の摩損度が高値傾向であった。これが素錠エッジ部分のフィルム層形成に影響を及ぼし、溶出性不適合の一因となった可能性を否定できない。

⁴ ロット FC2013052 の打錠工程において、床にこぼれたバルクの一部を廃棄したものの、収率は XX%と管理値を満たしていた。

	程：質量	(0/70)	(0/69)		当である。	
重要工程管理	フィルムコート工程：収率	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
最終製品品質管理	含量規格	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	別紙2図3(26頁)参照。
最終製品品質管理	性状	0 (0/70)	1.4 (2/69)	傾向分析適用外	現行規格は妥当である。	ロット：FC2013003、逸脱・不適合番号 2013-D-002 ロット：FC2013018、逸脱・不適合番号 2013-D-005
最終製品品質管理	確認試験	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
最終製品品質管理	硬度(社内規格)	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
最終製品品質管理	崩壊性(社内規格)	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
最終製品品質管理	純度試験・類縁物質	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
最終製品品質管理	製剤均一性	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
最終製品品質管理	溶出性	1.4 (1/70)	1.4 (1/69)	管理外れ(1ロット)	CAPA 対応済。 現行規格を見直す必要はない。	ロット：FC2013018、逸脱・不適合番号 2013-D-005
最終製品品質管理	水分	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A
最終製品品質管理	微生物限度試験(社内規格)	0 (0/70)	0 (0/69)	管理状態	現行規格は妥当である。	N/A

2. 確立された規格に対し不適合であった全ロット及びそれらの調査について

不適合ロットは、1. で述べた2ロットであり、不適合率に関しては前回照査時から有意な変化は認められなかった。

ロットFC2013003が「性状」で不適合(逸脱・不適合番号：2013-D-002)となったことに関し、その調査記録を確認したところ、外観不適として見いだされた黒色異物付着は、製造環境由来の金属(SUS)を原因とするものである旨、調査は結論している。

ロットFC2013018が「性状」及び「溶出性」で不適合(逸脱・不適合番号：2013-D-005)となったことに関し、その調査記録を確認したところ、見いだされた溶出不良及び外観不良は、フィルムコート工程におけるコーティング剤噴霧の不均一さ及びフィルムコーティング装置の給気・排気温度の変動を原因とするものである旨、調査は結論している。

以上の不適合であった全ロット及びそれらの調査について照査(表2)を行った結果、いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめていると判定する。

表2 不適合であった全ロット及びそれらの調査についての照査結果

ロット	不適合規格	調査		特記事項
		結論	照査結果	
FC2013003	性状：黒色異物付着	・製造環境由来の金属(SUS)。 ・他ロットへの影響なし。	調査は妥当なものである。	逸脱・不適合番号：2013-D-002 変更管理番号：2013-C-005-008 製造指図記録書：FC2013003MIR1 外観検査記録 TT 調査記録 SS CAPA 記録 RR
FC2013018	溶出性：溶出不良 性状：外観不良	・コーティング剤噴霧の不均一さ。 ・フィルムコーティング装置の給気・排気温度の変動。 ・他ロットへの影響なし	調査は妥当なものである。	逸脱・不適合番号：2013-D-005 変更管理番号：2013-C-010-011 製造指図記録書：FC2013018MIR1 溶出試験記録 YY 外観検査記録 XX 調査記録 WW CAPA 記録 VV

3. 原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果について

重要度 A 又は B の原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果について照査（表 3）を行った。重要度 A 又は B の原料及び資材は、原薬「スミレ」10 ロット、添加剤「結晶セルロース」2 ロット、「低置換度ヒドロキシプロピルセルロース」2 ロット、「ヒプロメロース」2 ロット、「ステアリン酸マグネシウム」2 ロット、PTP 包装資材「ポリプロピレンフィルム」4 ロット、「アルミニウム箔」4 ロット、瓶詰め包装資材「ポリエチレン瓶」3 ロット、「ポリプロピレンキャップ」3 ロット、「ラベル」4 管理単位及び「添付文書」4 管理単位であった。いずれの受入試験検査においても不適合となったものはなく、適合率に係る傾向は前回照査対象期間に引き続き管理状態であると判定する。

以上より、現時点において、当該製品の原料及び資材に係る現行の規格及び供給者は妥当であると判定する。

【解説：他製品と共通の原料及び資材に係る本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないものではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

表 3 原料及び資材の受入試験検査結果についての照査結果

原料又は資材の名称	重要度 ⁵⁾	供給者	新規供給者	不適合率 (%)		傾向	照査結果	特記事項
				前回	今回			
原薬「スミレ」	A	A 社		0 (0/10)	0 (0/10)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
結晶セルロース	A	B 社		0 (0/2)	0 (0/2)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	A	C 社		0 (0/2)	0 (0/2)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
ヒプロメロース	A	D 社		0 (0/2)	0 (0/2)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
ステアリン酸マグネシウム	A	E 社		0 (0/2)	0 (0/2)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
製造用水 ⁶⁾	A	自社		0	0	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果に関しては「11.2.2」を参照。
ポリプロピレンフィルム	A	F 社		0 (0/4)	0 (0/4)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
アルミニウム箔	A	G 社		0 (0/4)	0 (0/4)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
ポリエチレン瓶	A	H 社		0 (0/3)	0 (0/3)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A
ポリプロピレンキャップ	A	I 社		0 (0/3)	0 (0/3)	管理状態	現行の規格及び供給者は妥当である。	N/A

⁵⁾ 原料及び資材の重要度の定義：A 製品品質に重大な影響を及ぼしうるもの；B A 及び C 以外のもの；C 製品品質に与える影響が軽微と考えられるもの。

⁶⁾ 製造用水は、ユーティリティ管理の一貫として管理される場合には、必ずしもここで原料として照査対象とする必要はない場合もある。

ラベル	A	J社	0 (0/4)	0 (0/4)	管理 状態	現行の規格及び 供給者は妥当で ある。	N/A
添付文書	A	K2社	0* (0/4)	0 (0/4)	管理 状態	現行の規格及び 供給者は妥当で ある。	*旧供給者K社から前 年に納入された添付文書 1単位に誤記載があった ことが本年明らかになり、 2013年より供給者が K2社に変更されている。

4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について

すべての重大な逸脱又は不適合⁷⁾、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性について照査（表4）を行った。

重大な逸脱・不適合（レベル3）は、ロットFC2013018の「性状」及び「溶出性」不適合（逸脱・不適合番号：2013-D-005）の1件であったが、これに対しては是正処置が採られたばかりであり、現時点において特段の問題は発生していない。引き続き、注意深く監視する必要があると判定する。

その他いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、現時点において、それらの結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

表4 すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性についての照査結果

逸脱・不適合 番号	分類【試験検査結果・手順・支援システム】 参照	内容	調査		CAPA		特記 事項
			結論	照査 結果	内容	照査 結果	
2013-D-002	【試験検査結果】 ロット：FC2013003	最終製品試験不適合（性状：黒色異物付着）	表2	表2	・異物検知用検査モニター及びカメラ検査機の更新。 ・変更時のバリデーション。 ・原料秤量室及び調製室の清浄度管理の徹底のための手順の変更。 ・作業開始前に製造設備・機器の破損、汚れ等を確認する作業の手順を新たに文書化。 ・容器の洗浄や保管管理の手順について見直し。 ・当該ロット廃棄。	有効	表2
2013-D-005	【試験検査結果】 ロット：FC2013018	最終製品試験不適合（溶出性：溶出不良、性状：外観不良）	表2	表2	・スプレーノズル調整。 ・温度管理幅新規設定。 ・変更時のバリデーション。 ・バリデーション3ロットについて計画外安定性モニタリング実施中。 ・当該ロット廃棄。	有効	表2
2013-D-010	【手順】 関連ロット： FC2013XXX	サンプルの交叉汚染	人為的 過誤	適切	・サンプル容器を使い捨てのものに変更。	有効	N/A
2013-D-013	【支援システム】 関連ロット： FC2013XXX-YYY	製造用水の菌汚染（細菌数のアクションレベル超過）	人為的 過誤	適切	・ルートの殺菌を実施。 ・フィルターの交換。 ・関連ロットの最終製品は微生物限度試験に適合。	有効	N/A

⁷⁾ 「重大な逸脱又は不適合」の定義：・・・。

【試験検査結果の逸脱】

逸脱・不適合番号：2013-D-002

調査の結論は上述のとおりである。前回の照査においては、品質情報受領件数が多かった黒色異物付着の削減のための是正処置として、工程検査における付着異物等の排除率の向上を目的とした変更を行い、当該変更に係るバリデーションを行う必要があると判断されている。2013年9月、異物検知用検査モニター及びカメラ検査機を更新し、変更時のバリデーションを完了している。そのほかの是正処置及び予防措置として、原料秤量室及び調製室の清浄度管理を徹底することとしたほか、作業開始前に製造設備・機器の破損、汚れ等を確認する作業の手順を新たに文書化し、容器の洗浄や保管管理の手順について見直しを行い、これら新たな手順の運用を開始している。運用開始後においては、類似事例の再発を認めていないとしている。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめ、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

なお、黒色異物付着の再発が認められた場合には、金属の同定を詳細に行うとともに、範囲を原材料の前処理や供給者の製造及び品質管理状況まで拡大して原因究明調査を行うこと、金属異物の混入リスクを完全に排除できない場合には原料及び錠剤に対する金属検出器の導入についても検討することの必要性を指摘した。

逸脱・不適合番号：2013-D-005

調査の結論は上述のとおりである。製造部は、是正処置及び予防措置として、変更管理番号 2013-C-010 にてコーティング剤噴霧均一化のためのスプレーノズル調整及び変更管理番号 2013-C-011 にてフィルムコーティング装置の温度管理幅新規設定を起案し、これらの変更の管理の一環として、2013年10月9日に変更時のバリデーションを実施している。バリデーション3ロットの加速試験（40～75%RH6か月間）においては、これまでのところ明確な品質変化が認められていない。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめ、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

【手順の逸脱】

逸脱・不適合番号：2013-D-010

調査の結論は上述のとおりである。試験グループは、是正処置及び予防措置として HPLC 用サンプル容器を使い捨てのものに変更した(変更管理番号 2013-C-010)。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめ、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

【支援システムの逸脱】

逸脱・不適合番号：2013-D-013

調査の結論は上述のとおりである。製造部は、是正処置及び予防措置としてルートの加熱殺菌及び製造用水ユースポイントのフィルターの撤去（変更管理番号 2013-C-013）を行った。当該ユースポイントから採取された製造用水はロット FC2013010 の造粒工程のみに使用されていた。製造用水の生菌数試験において検出された微生物等は、*Pseudomonas* 属の環境常在細菌の一種であり、病原性及び感染性が低いものであること、該当の造粒工程を経た顆粒は 80～10 分間保持の乾燥工程に供され、当該乾燥工程後の水分活性は約 0.2%と菌の発育が困難なレベルになるこ

と、該当ロットの最終製品は微生物限度試験に適合であったことから、製品品質への影響はないと判断されている。

これについて照査した結果、調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、現時点において、その結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更について

【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないものではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

工程又は分析方法に対し実施したすべての変更について照査（表5）を行った結果、いずれの変更に関しても製品品質への影響についての評価、当局への対応その他の変更管理は適切なものであったと判定する。なお、重大な変更（レベル3）であるフィルムコーティング装置のCIP追加については、評価継続中であり、次回照査において当該変更管理の適切性について確認する必要があると判定する。

表5 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更

変更管理番号	対象	変更内容	レベル ⁸⁾	変更管理の内容	変更実施日	照査結果	特記事項
2012-C-015	原料「結晶セルロース」保管容器	ファイバードラムからプラスチックドラムに変更。	2	連続3ロットについて規格適合を確認済み。製品標準書、手順書等の変更及び教育訓練。	2013年 4月1日	適切	SPEC-PHT-v4.0
2013-C-001	スミレ錠 5mg「B」個装ケース	有効期限捺印箇所変更。	2	変更時のバリデーション、連続3ロットについて規格適合を確認済み。製品標準書、手順書等の変更及び教育訓練。	2013年 4月6日	適切	SPEC-PHT-v4.1
2013-C-002	製造ライン（造粒室）	移設。	3	移設した流動層造粒機MEQ-A20002について、適格性評価を実施。コンカレントバリデーションで品質に問題がないことを確認した。	2013年 4月6日	適切	N/A
2013-C-003	XX	XX（EMA Type 1A 届出対応。）	3	変更時のバリデーション。連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。	2013年 4月16日	適切	N/A
2013-C-004	分析方法（溶出性）	JP収載（16局一追）対応。	3	製品標準書の記載整備及び教育訓練。	2013年 5月8日	適切	SPEC-PHT-v4.2
2013-C-005	異物検知用検査モニター及びカメラ検査機	更新。	2	適格性評価を実施し、要求仕様のとおり稼働することを確認。	2013年 9月8日	適切	N/A
2013-C-006	原料秤量室及び調製室	清浄度管理の徹底のための手順の変更。	2	連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。	2013年 9月8日	適切	N/A
2013-C-007	製造設備・機器	作業開始前に破損、汚れ等を確認す	2	連続3ロットについて規格適合を確認済み。手順書等新規策定及び教育訓	2013年 9月8日	適切	N/A

⁸⁾ 変更のレベルの定義：1・・・；2・・・；3・・・。

		る作業の手順を新たに文書化。		練。			
2013-C-008	容器	洗浄や保管の手順について見直し。	2	連続 3 ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。	2013 年 9 月 8 日	適切	N/A
2013-C-009	中間製品	保管期限延長を目的とした保管管理手順の見直し。	2	安定性試験 (25℃ 60%RH) で 6 か月間安定であることを確認し、保管期限を 3 か月間から 6 か月間に変更。手順書等の改訂を実施。	2013 年 10 月 2 日	適切	N/A
2013-C-010	フィルムコート工程	スプレーノズル調整。	2	連続 3 ロットに関して再バリデーションを実施。定期外安定性モニタリング (加速条件によるものを含む。) 実施。手順書等変更及び教育訓練。	2013 年 10 月 9 日	適切	N/A
2013-C-011	フィルムコーティング装置	温度管理幅新規設定。	2	同上。	同上。	適切	N/A
2013-C-012	フィルムコーティング装置	CIP の追加。	3	適格性評価において要求仕様のとおり稼働することを確認。洗浄バリデーション実施中。	未了。	次回照査において要確認。	N/A
2013-C-013	製品標準書	軽変届に伴う記載整備。	1	教育訓練。	2014 年 2 月 1 日	適切	SPEC-PHT-v5.0
2013-C-014	原料「結晶セルロース」	供給者変更。	2	新規供給者 B 社の適格性評価。	2014 年 3 月 1 日	適切	N/A
2013-C-015	原料 2 保管容器	供給者変更に伴う材質変更。	2	連続 3 ロットについて規格適合を確認済み。手順書等変更及び教育訓練。	未了。	次回照査において要確認。	N/A

6. 承認事項変更申請内容について

承認事項一部変更承認 (申請) 軽微変更届受理、不承認その他当局の措置等の内容と当製造所の対応について照査 (表 6) を行った結果、スミレ錠 5 mg 「 A 」の承認事項一部変更承認申請に対応する変更について次回照査において評価する必要があるが、現時点において、当局の措置等について当製造所は適切に対応しており、更に法令上対応すべき事項はないと判定する。

【解説：その他の当局の措置等として、Annual Review 受領、法令通知改正、一斉監視指導での指摘、MF 登録等についても、当該製品の品質との関連性等に応じ、当該項目において照査の対象とすることができる。】

表 6 承認事項一部変更承認 (申請) その他当局の措置等についての照査結果

当局	製販業者又は輸出先スポンサー 取決め参照	承認医薬品 承認番号等	一変承認 (申請) 軽 変届受理、不承認そ 他当局の措置等	当製造所の対応	照査結果	参照
厚労省	A 社 GQP#AA	スミレ錠 5 mg 「 A 」 承認番号 AAA AA	2012 年 10 月 1 日、 JP 収載 (16 局一追) 2013 年 12 月 10 日、 一変承認申請。 2014 年 2 月 10 日、 A 社は XXX 及び YYY について厚労省 より照会事項を受 理。	2013 年 5 月 8 日、製品標 準書等を改訂 (記載整備) 。 2014 年 2 月 15 日、A 社は 当該指摘について当製造 所に伝達し、当製造所にお ける変更の必要性につい て検討を要請。2014 年 2 月 16 日、当製造所 GMP 会議は、当該要請について 審議し、VVV 工程につい	適切 (翻 語なし) 次回照査 において 要確認	変更管理番号： 2013-C-004 N/A

				て WWW の変更を行う必要があること、そのための変更時のバリデーションを行うこと、変更後連続 X ロットについて規格適合を確認することを決定。		
			2014年2月1日、軽変届、同日受理。	2014年2月1日、当製造所 GMP 会議は、当該変更について審議し、当該変更が当製造所において実質的な変更を要するものではなく、製品標準書等の改訂(記載整備)のみを行う旨結論。同日変更実施。	適切	変更管理番号 : 2013-C-013
厚労省	B 社 GQP#BB	スミレ錠 5 mg 「B」 承認番号 BBB BB	2012年10月1日、JP 収載(16局一追)	2013年5月8日変更。	適切(齟齬なし)	変更管理番号 : 2013-C-004
			2012年12月20日、一変(有効期限捺印箇所の変更を含む。)承認申請。 2013年4月1日承認。	2012年11月8日、左記申請に先立ち、有効期限捺印箇所の変更に係る変更時のバリデーションを実施。 2013年4月6日変更。その後連続 X ロットについて規格適合を確認している。	適切(齟齬なし)	変更管理番号 : 2013-C-001
			2014年2月1日、軽変届、同日受理。	2014年2月1日、当製造所 GMP 会議は、当該変更について審議し、当該変更が当製造所において実質的な変更を要するものではなく、製品標準書等の改訂(記載整備)のみを行う旨結論。同日変更実施。	適切	変更管理番号 : 2013-C-013
EMA	英国 C 社 CTR#CC	Sumire Tab. 5 mg 「C」 承認番号 CCC CC 輸出届 CCC	2013年4月1日付けで XX の変更について Type 1A 届出(Minor variation)。C 社は、14 日間を経過しても EMA の指示は何もなかったことから、取決め(CTR#CC)に基づき、4月15日付けをもって当該変更を実行する旨正式連絡してきた。	当該変更に当たって XX に関して変更時のバリデーションを実施。 2013年4月16日、変更実施。その後連続 X ロットについて規格適合を確認している。	適切(齟齬なし)	変更管理番号 : 2013-C-003
韓国 MFDS	韓国 D 社 CTR#DD	Sumire Tab. 5 mg 「D」 承認番号 DDD DD 輸出届 DD	2014年3月18日、D 社はその最終包装品の有効期限を 36 か月間から 48 か月間に延長することにに関して Pre-review/approval (一変に相当)を提出。審査中。	2014年1月、当初の予定どおり D 社での安定性試験が完了。	次回照査において要確認	N/A
Health Canada	カナダ E 社	Sumire Tab. 5 mg 「E」 承認番号 EEE EE 輸出届 EE	2013年10月18日、造粒工程の変更(流動層造粒→攪拌造粒)に関して Notifiable changes level II を提出。	2013年5月、攪拌造粒機を用いた PV を実施。溶出性プロファイルが既存製剤と同等であることを確認。	次回照査において要確認	N/A

7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向について

【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないもの

ではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能なものである。】

照査対象期間中に完了し、又は実施途上にある製品及び中間製品（製剤バルク）の安定性モニタリングの結果及び途中経過並びにそれらの傾向について照査（表 7）を行った。

ロット FC2012032（定期安定性モニタリング対象）の溶出性が 3 か月経過時及びそれ以降において不良となっているが、当該ロットは回収され、その調査において究明された原因は他ロットに波及しないものであることが確認され、前後のロットに問題はないことが確認されている。

以上より、現時点において、安定性モニタリングの結果には規格外値及び注意すべき傾向は認められないと判定する。

1 表7 照査対象期間中に完了し、又は実施途上にある安定性モニタリングの結果及び途中経過並びにそれらの傾向についての照査結果

製品

ロット番号 目的(理由)	条件	項目	規格	開始時	3 か月経 過時	6 か月経 過時	9 か月経 過時	12 か月経 過時	18 か月経 過時	24 か月経 過時	36 か月経 過時	
FC 2010008 定期	25 60%RH	溶出性	80%以上	92%	93%	91%	93%	92%	91%	91%	93%	
		含量	95.0-105.0%	100.5%	100.0%	101.0%	100.5%	100.9%	100.5%	100.4%	100.1%	
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下 0.9%以下	0.06% 0.11%	0.06% 0.10%	0.06% 0.11%	0.06% 0.10%	0.05% 0.09%	0.06% 0.09%	0.07% 0.10%	0.06% 0.09%	
		その他 総類縁物質	各 0.2%以下 1.2%以下	0.05% 0.35%	0.05% 0.35%	0.05% 0.37%	0.06% 0.37%	0.06% 0.34%	0.05% 0.35%	0.07% 0.38%		
FC 2011022 定期	25 60%RH	溶出性	80%以上	95%	95%	93%	94%	92%	92%	94%	未実施	
		含量	95.0-105.0%	100.9%	100.0%	99.8%	100.2%	100.1%	100.0%	100.4%	未実施	
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下 0.9%以下	0.08% 0.09%	0.08% 0.09%	0.09% 0.10%	0.08% 0.10%	0.07% 0.10%	0.07% 0.09%	0.09% 0.07%	0.09% 0.07%	未実施 未実施
		その他 総類縁物質	各 0.2%以下 1.2%以下	0.06% 0.39%	0.06% 0.35%	0.05% 0.35%	0.07% 0.33%	0.05% 0.36%	0.07% 0.35%	0.07% 0.40%	未実施 未実施	
FC 2012031 定期外 (FC2012032 回収のため)	25 60%RH	溶出性	80%以上	N/A	96%	92%	93%	93%	未実施	未実施	未実施	
		含量	95.0-105.0%	N/A	99.9%	100.0%	100.0%	100.9%	未実施	未実施	未実施	
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下 0.9%以下	N/A N/A	0.09% 0.09%	0.08% 0.07%	0.09% 0.06%	0.07% 0.08%	0.09% 0.06%	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施
		その他 総類縁物質	各 0.2%以下 1.2%以下	N/A N/A	0.07% 0.35%	0.06% 0.30%	0.06% 0.34%	0.06% 0.35%	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施	
FC 2012032 定期	25 60%RH	溶出性	80%以上	90%	84%	82%	83%	80%	未実施	未実施	未実施	
		含量	95.0-105.0%	100.5%	99.9%	100.0%	100.0%	100.9%	未実施	未実施	未実施	
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下 0.9%以下	0.09% 0.07%	0.09% 0.09%	0.08% 0.07%	0.09% 0.08%	0.07% 0.09%	0.06% 0.06%	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施
		その他 総類縁物質	各 0.2%以下 1.2%以下	0.07% 0.33%	0.07% 0.35%	0.06% 0.30%	0.06% 0.34%	0.06% 0.35%	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施	
FC 2012033 定期外 (FC2012032 回収のため)	25 60%RH	溶出性	80%以上	N/A	96%	92%	93%	93%	未実施	未実施	未実施	
		含量	95.0-105.0%	N/A	99.9%	100.0%	100.0%	100.9%	未実施	未実施	未実施	
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下 0.9%以下	N/A N/A	0.09% 0.09%	0.08% 0.07%	0.09% 0.08%	0.07% 0.09%	0.06% 0.06%	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施
		その他 総類縁物質	各 0.2%以下 1.2%以下	N/A N/A	0.07% 0.35%	0.06% 0.30%	0.06% 0.34%	0.06% 0.35%	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施	
FC2013022 定期外(中間 製品保管管理 手順見直し。)	25 60%RH	溶出性	80%以上	96%	93%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	
		含量	95.0-105.0%	100.5%	100.0%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下 0.9%以下	0.09% 0.07%	0.09% 0.08%	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施	未実施 未実施	
		その他	各 0.2%以下	0.07%	0.08%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	

FC 2013052 定期	25 60%RH	総類縁物質	1.2%以下	0.33%	0.30%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
		溶出性	80%以上	96%	95%	95%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
		含量	95.0-105.0%	100.5%	100.0%	100.3%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下	0.09%	0.09%	0.10%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
		その他	0.9%以下	0.07%	0.08%	0.07%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
総類縁物質	各 0.2%以下	0.07%	0.08%	0.07%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施		
総類縁物質	1.2%以下	0.33%	0.30%	0.32%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施		
FC2012047 定期外（停電 により3時間 工程停止）	40 75%RH	溶出性	80%以上	90%	93%	91%					
		含量	95.0-105.0%	99.9%	100.0%	100.0%					
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下	0.12%	0.09%	0.09%					
		その他	0.9%以下	0.10%	0.07%	0.07%					
	総類縁物質	各 0.2%以下	0.09%	0.07%	0.07%						
	総類縁物質	1.2%以下	0.36%	0.30%	0.31%						
	30 65%RH	溶出性	80%以上	93%		93%	未実施	未実施			
		含量	95.0-105.0%	99.9%		100.0%	未実施	未実施			
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下	0.06%		0.09%	未実施	未実施			
		その他	0.9%以下	0.08%		0.09%	未実施	未実施			
	総類縁物質	各 0.2%以下	0.06%		0.07%	未実施	未実施				
	総類縁物質	1.2%以下	0.34%		0.33%	未実施	未実施				
	25 60%RH	溶出性	80%以上	94%	92%	93%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
含量		95.0-105.0%	100.4%	100.0%	100.2%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	
類縁物質 (HPLC)		0.3%以下	0.11%	0.10%	0.10%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	
その他		0.9%以下	0.09%	0.09%	0.10%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	
総類縁物質	各 0.2%以下	0.08%	0.07%	0.07%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施		
総類縁物質	1.2%以下	0.35%	0.33%	0.35%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施		
FC2013054 定期外（工程 変更：スプレ ーノズル調 整・フィルム コーティング 装置温度管理 幅新規設定。）	40 75%RH	溶出性	80%以上	93%	94%	93%					
		含量	95.0-105.0%	101.2%	100.0%	100.0%					
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下	0.05%	0.05%	0.06%					
		その他	0.9%以下	0.07%	0.06%	0.06%					
	総類縁物質	各 0.2%以下	0.07%	0.07%	0.06%						
	総類縁物質	1.2%以下	0.38%	0.38%	0.37%						
	25 60%RH	溶出性	80%以上	95%	95%	95%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
		含量	95.0-105.0%	101.2%	100.0%	100.5%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施
類縁物質 (HPLC)		0.3%以下	0.05%	0.05%	0.06%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	
その他		0.9%以下	0.07%	0.07%	0.07%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施	
総類縁物質	各 0.2%以下	0.07%	0.06%	0.06%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施		
総類縁物質	1.2%以下	0.38%	0.38%	0.38%	未実施	未実施	未実施	未実施	未実施		

4

中間製品

ロット番号 目的（理由）	条件	項目	規格	開始時	12 か月経 過時	24 か月経 過時	36 か月経 過時
FC2013022 定期外（中間 製品保管管理 手順見直し。）	25 60%RH	含量	95.0-105.0%	100.5%	未実施	未実施	未実施
		類縁物質 (HPLC)	0.3%以下	0.09%	未実施	未実施	未実施
		その他	0.9%以下	0.07%	未実施	未実施	未実施
		総類縁物質	各 0.2%以下	0.07%	未実施	未実施	未実施
			1.2%以下	0.33%	未実施	未実施	未実施

5

6 **8 . 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明**
 7 **調査について**

8 すべての返品事例、品質情報及び回収ロット、それらの原因究明調査並びに結果として
 9 実施した是正処置及び予防措置の有効性について照査を行った結果、現時点において、
 10 注意すべき傾向は認められず、いずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取り
 11 まとめており、それらの結果に基づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであ
 12 ったと判定する。

13 8.1 返品

14 すべての返品事例、その原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措
 15 置の有効性について照査（表 8）を行った結果、注意すべき傾向は認められず、それ
 16 についての調査は適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、その結果に基
 17 づき採られた是正処置及び予防措置に係る判断は適切なものであったと判定する。

18 表 8 返品及びその原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有
 19 効性についての照査結果

返品のあった 製品に係るロ ット番号	返品数	返品理由	調査		CAPA		特記事項
			結論	照査 結果	内容	照査 結果	
2012006	100 錠	外観（錠剤 汚損）	使用者要因。	適切	CAPA の 必要性な しと判断 されてい る。	N/A	返品記録：2013-R RC-001 調査報告書：2013 -RIV-001

20 8.2 品質情報

21 すべての品質情報、その原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措
 22 置の有効性について照査（表 9）を行った結果、注意すべき傾向は認められず、い
 23 ずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、それらの結果に基
 24 づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

25 【解説：いわゆる苦情の処理のほか、外国当局から Rapid alert system を通じて提供さ
 26 れた情報について当局から照会があった場合における対応等についても、当該製品の品
 27 質との関連性に応じ、当該項目において照査の対象とすることができる。】

28 表 9 品質情報及びその原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置
 29 の有効性についての照査結果

分類	品質情報の内 容	レ ベル	調査		CAPA		特記事項
			結論	照査 結果	内容	照査 結果	
製剤 外観	コーティング 不良（ロット FC2013017）	1	溶出不良及び外観 不良（逸脱・不適合 番号 2013-D-005） のため出荷不可・廃 棄とされたロット F C2013018 の直前の ロットであり、当該 ロット不適合と同 様の原因によるも のと推定されてい る。情報提供者と連	適切	2013-D-005 に対する C APA（変更管理番号 201 3-C-010 及び 011）に より対応済と判断され ている。なお、ロット FC2 013017 の参考品は、溶 出性を含む全規格に適 合したため、回収につ いては不要と判断して いる。	N/A	品質情報記録：20 130-CPL-001

			絡をとり、調査結果を説明している。				
一次包装	PTPのカール	2	製造品質の異常によるものではなく、ポリプロピレンの設計品質の許容範囲内の現象であり、製品の品質に影響はないものと判断されている。情報提供者と連絡をとり、調査結果を説明している。	適切	特段のCAPAを必要とするものではないと判断している。	N/A	品質情報記録：2013-CPL-002
二次包装	ケースのつづれ	1	輸送時(製造販売業者が委託した物流業者による)の不適切な取扱いに起因するものであり、製造工程を原因とするものではないと結論している。	適切	製造販売業者により適切な改善処置が採られており、当製造所として特典のCAPAを必要とするものではないと判断している。	N/A	品質情報記録：2013-CPL-003

30 8.3 回収

31 すべての回収ロット、その原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防
32 措置の有効性について照査(表10)を行った結果、注意すべき傾向は認められず、い
33 ずれの調査も適切な方法で実施された上で結果を取りまとめており、それらの結果に基
34 づき採られた是正処置及び予防措置は有効なものであったと判定する。

35 表10 回収及びその原因究明調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の
36 有効性についての照査結果

回収ロット番号	回収理由	調査		CAPA		特記事項
		結論	照査結果	内容	照査結果	
FC2012032	承認規格不適合(安定性モニタリング3か月経過時溶出不良。)	当該ロットの製造指図記録その他関連記録を再精査したが原因はXXXであることが判明し、他ロットには波及しないことが確認されている。前後30ロットの参考品の溶出性に異常はないが、当該ロットの参考品の溶出性は不良となることを確認し、当該ロットについて回収が必要と判断している。	適切	当該ロット溶出不良判明後に出荷可否決定に供された30ロットについて、サンプル数を増やした溶出試験を実施し、異常は見られないことを確認している。さらに前後1ロットずつについて計画外の安定性モニタリングを実施中であり、これまでのところ異常は見られないことを確認している。	有効	当局への報告書：2013-RCN-101~104 医療機関等への連絡書：2013-RCR-101~103
FC2012015 FC2012016 FC2012017 FC2012018 FC2012019 FC2012020	表示違反(添加剤に係る表示事項の誤記載。)	供給者K社に対し緊急臨時実地監査を行い、K社の過失を原因とするものであったことが明らかにされている。参考品として保管されていた保存品の調査を行ったところ、他のロットの表示には問題がなかったことを確認している。	適切	新たな供給者としてK2社に対し実地監査を行い、適格性を確認して2013年から同社に供給者を変更している。	有効	当局への報告書：2013-RCN-201~209 医療機関等への連絡書：2013-RCR-201~207

37 **9 . 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性について**

38 【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないもの
39 ではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能
40 なものである。】

41
42 従前に是正処置を実施した工程及び装置（4 . に掲げるものを除く。）に関して、当該
43 処置の適切性について照査（表 1 1 ）を行った結果、現時点において、注意すべき傾向
44 は認められず、未照査であった是正処置その他従前に実施された是正処置は引き続き有
45 効なものであったと判定する。

46 表 1 1 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性についての照査結果

従前に実施した是正処置及びその原因【照査済・未実施】	照査結果	特記事項
自動計数機の導入及び管理手順の変更（原因：添付文書員数不整合）【照査未実施】	有効	逸脱・不適合番号：2012-D-005 変更管理番号：2012-C-004 変更時のバリデーション報告書：2013-V-018

47 **1 0 . 市販後コミットメントについて**

48 当該照査対象製品に係る医薬品に関する市販後コミットメントについて照査（表 1
49 2 ）を行った結果、スミレ錠 5 mg 「A」及びスミレ錠 5 mg 「B」の一部変更承認時
50 における誓約事項（長期安定性試験）及び GMP 適合性調査での指摘事項に対する回答並
51 びに Sumire Tab. 5 mg 「C」の承認時に誓約した事項（EP 条件での重金属試験の追加）
52 への対応について次回照査において評価する必要がある。特に GMP 適合性調査での指
53 摘事項に対する回答の内容については速やかに実施完了させる必要があると判定する。

54 そのほかの市販後コミットメントについては、現時点において当製造所は適切に対
55 応していると判定する。

56 表 1 2 市販後コミットメントについての照査結果

承認当局	製販業者 取決め参照	承認医薬品 承認番号等	市販後コミットメ ントの内容	当製造所の対応	照査結 果	特記事項
厚労省	A 社 GQP#AA	スミレ錠 5 mg 「A」 承認番号 AAAAA	2010 年 5 月承認時 誓約：コンカレント バリデーション	2013 年 5 月 10 日に 結果を当局へ報告。	適切	コンカレント バリデーショ ン報告書： XXX
			2012 年 1 月一変承 認時誓約：長期安定 性試験	実施継続中。	次回照 査にお いて要 確認	長期安定性試 験報告書： XXX
			2011 年 12 月 GMP 適合性調査での指 摘事項に対する回 答（改善計画）。	一部未対応。	次回照 査にお いて要 確認	改善計画： XXX
厚労省	B 社 GQP#BB	スミレ錠 5 mg 「B」 承認番号 BBBBB	2010 年 5 月承認時 誓約：コンカレント バリデーション	2013 年 5 月 10 日に 結果を当局へ報告。	適切	コンカレント バリデーショ ン報告書： XXX
			2012 年 1 月一変承 認時誓約：長期安定 性試験	実施継続中。	次回照 査にお いて要 確認	長期安定性試 験報告書： XXX
			2011 年 12 月 GMP 適合性調査での指 摘事項に対する回 答（改善計画）。	一部未対応。	次回照 査にお いて要 確認	改善計画： XXX
EMA	英国 C 社 CTR#CC	Sumire Tab. 5 mg 「C」 承認番号 CCCCC	2012 年 12 月承認時 誓約：EP 条件での	EP 条件での試験実 施のための申請書類	次回照 査にお いて要	N/A

		輸出届 CCC	重金属試験の追加。	への規格・試験方法の追加、手順書及び COA 様式の変更等。	確認	
韓国 MFDS	韓国 D 社 CTR#DD	Sumire Tab. 5 mg 「D」 承認番号 DDDDD 輸出届 DDD	N/A	N/A	適切	N/A
Health Canada	カナダ E 社	Sumire Tab. 5 mg 「E」 承認番号 EEEEE 輸出届 EEE	N/A	N/A	適切	N/A

57 **11.1 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況**

58 【解説：本件についての照査は、必ずしも個別の製品ごとに行わなければならないもの
59 ではなく、科学的な妥当性を示した上でグループ化した製品群に関して行うことも可能
60 なものである。】

61
62 関連する装置及びユーティリティーの日常・定期点検及び適格性評価の状況について
63 照査した結果、関連する装置及びユーティリティーの日常・定期点検結果に注意すべき
64 傾向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。

65 11.1 関連する装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況

66 主な⁹⁾関連装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況について照査（表 1 3）を行っ
67 た結果、関連する装置の日常・定期点検結果に注意すべき傾向は認められず、それらの
68 適格性評価は適切なものであったと判定する。なお、錠剤自動外觀検査機 MEQ-A20005
69 の系外排出比率低下及び PTP 包装ライン MEQ-A20006 の系外排出比率上昇については
70 次回照査においても引き続き確認を行う必要があると判定する。

71 表 1 3 主な関連する装置の日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果

関連する装置	日常・定期点検				適格性評価			特記事項
	計画頻度	実施状況	傾向	照査結果	当期実施予定	実施状況	照査結果	
混合機 MEQ-A20001	使用前 後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	適切	有	予定どおり 実施され、適 格であった。	適切	N/A
流動層造粒機 MEQ-A20002	使用前 後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	適切	無	変更（移設） 時のバリデ ーションと して予定外 で実施され、 適格であっ た。	適切	変更管理 番号：201 3-C-002
打錠機 MEQ-A20003	使用前 後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	脚注 ¹⁰⁾ 参照。	無	N/A	N/A	N/A
フィルムコーティング機 MEQ-A20004	使用前 後	スプレーノ ズル ¹¹⁾ の調 整に起因す る逸脱が発 生したが、装 置に異常は	管理 状態	適切	無	N/A	N/A	N/A

⁹ 関連装置のうち、当該照査において対象とすべきものの選別方法については XXX を参照。

¹⁰ 溶出不良が認められたロット FC2013018 素錠の一部のエッジ部に、管理の範囲内ではあるが大きめのバリが認められていた。打錠機 MEQ-A20003 の杵臼の累計ショット数は 100～200 万であり、杵臼の摩耗が懸念されるため、今後の日常点検において摩耗状態を特に注視するよう指示した。

¹¹ 是正処置及び予防措置を検討するためにノズル予備品が調達され、部品リストに掲載されている。

		ない。						
錠剤自動外観検査機 MEQ-A20005	使用前後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	脚注 ⁽¹²⁾ 参照。	無	異物検知検査 モニター 及びカメラ 検査機につ いて変更(更 新)時のバリ デーション として予定 外で実施さ れ、適格であ った。	適切	変更管理 番号:201 3-C-005
錠剤自動外観検査機 MEQ-A20005-2	使用前 (予定)	N/A	N/A	N/A	N/A	新規導入さ れ、翌年度よ り使用が見 込まれる装 置であり、IQ 及びOQは計 画どおり実 施されており 、PQは翌 年度に実施 予定とされ ている。	適切	脚注参照 ⁽¹³⁾ 。
PTP包装ライン MEQ-A20006	使用前 後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	脚注 ⁽¹⁴⁾ 参照。	無	N/A	N/A	N/A
瓶詰包装ライン MEQ-A20007	使用前 後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	適切	無	N/A	N/A	N/A
溶出試験器 AEQ-QC0001	使用前 後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	適切	無	N/A	N/A	N/A
HPLC AEQ-QC0002	使用前 後	計画どおり 実施され、異 常なし。	管理 状態	適切	無	N/A	適切	N/A

72 11.2 関連するユーティリティーの日常・定期点検及び適格性評価の状況

73 11.2.1 関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況

74 関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況について照査(表14)を
75 行った結果、当該設備の日常・定期点検結果に注意すべき傾向は認められず、それらの
76 適格性評価は適切なものであったと判定する。

77 【解説:環境モニタリング結果(粒子数、微生物数(浮遊・落下・人壁付着)、気流等)
78 についても、当該製品の品質との関連性に応じ、当該項目において照査の対象とするこ
79 とができる。】

80 表14 関連する空調設備の日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果

関連する空調設備	日常・定期点検				適格性評価			特記 事項
	計画 頻度	実施状況	傾向	照査 結果	計画 頻度	実施状況	照査 結果	

¹² 錠剤自動外観検査機 MEQ-A20005 から系外排出される錠剤の割合が経時的に低下していることから、ランプに劣化等がないか詳細に点検するよう指示したが、特に異常は認められなかった。

¹³ IQ 実施計画書・報告書(文書番号: R2013 IQ-MEQ-A20005-2)、OQ 実施計画書・報告書(文書番号: R2013 OQ-MEQ-A20005-2)、PQ 実施計画書(R2013 PQ-MEQ-A20005-2)。

¹⁴ ウェイトチェッカー(PTPシート10枚束)で系外排出されるものの割合が経時的に上昇していることから、センサーに劣化等がないか詳細に点検するよう指示したが、特に異常は認められなかった。

A2 棟 1 階第 1 系統 A2-1-H001	毎日	脚注 ⁽¹⁵⁾ 参照。	管理 状態	適切	X 年	脚注 ⁽¹⁵⁾ 参照。	適切	N/A
A2 棟 1 階第 2 系統 A2-1-H002	毎日	計画どおり実施 され異常なし。	管理 状態	適切	X 年	照査対象期間 は計画年度で はなく、実施さ れていない。	適切	N/A
A2 棟 2 階第 1 系統 A2-2-H001	毎日	計画どおり実施 され、異常なし。	管理 状態	適切	X 年	照査対象期間 は計画年度で はなく、実施さ れていない。	適切	N/A
A2 棟 2 階第 2 系統 A2-2-H002	毎日	計画どおり実施 され、異常なし。	管理 状態	適切	X 年	照査対象期間 は計画年度で はなく、実施さ れていない。	適切	N/A

81 11.2.2 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況

82 製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況（別紙 3：27 頁）につ
83 いて照査（表 15）を行った結果、当該システムの日常・定期点検結果に注意すべき傾
84 向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。なお、導電率
85 及び TOC に、管理の範囲内ではあるが増加傾向が見られることから、今後の日常・定期
86 点検において引き続き注視し、次回の照査において改めて確認する必要があると判定す
87 る。

88 【解説：製造用水供給システムが機能した結果である水質管理項目（導電率、TOC、生
89 菌数等）についても、当該製品の品質との関連性に応じ、当該項目において照査の対象
90 とすることができる。】

91 表 15 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の状況につい
92 ての照査結果

関連する製造用水 供給システム	日常・定期点検				適格性評価			特記 事項
	計画 頻度	実施状況	傾向	照査 結果	計画 頻度	実施状況	照査 結果	
A2 棟常水処理・精 製水製造供給シス テム A2-PW001	毎日	計画どおり実施 され、異常なし。 4 月 10 日に UV ランプ 1・2 交換。	管理 状態	適切	毎年	適格。	適切	N/A

93 11.2.3 関連するその他のユーティリティーの日常・定期点検及び適格性評価の状況

94 関連するその他のユーティリティーとして圧縮空気装置の日常・定期点検及び適格性
95 評価の状況について照査（表 16）を行った結果、当該装置の日常・定期点検結果に注
96 意すべき傾向は認められず、それらの適格性評価は適切なものであったと判定する。

¹⁵ 前回の中性能及び HEPA フィルター交換（2009 年）以降安定していた A2-1-H001 系統の作業室の塵埃数が 2013 年
になって増加傾向となったため、定期点検時に合わせて中性能フィルターを交換（適格性評価も実施）し、日常点検に
おいて塵埃数を確認することとするといった是正処置を採っている。以降の日常点検において塵埃数は 1,000 程度に低
下していることから、当該是正処置は有効なものであったと判定する。

97
98

表 1 6 関連するその他のユーティリティーの日常・定期点検及び適格性評価の状況についての照査結果

関連するその他のユーティリティー	日常・定期点検				適格性評価			特記事項
	計画頻度	実施状況	傾向	照査結果	計画頻度	実施状況	照査結果	
圧縮空気装置	毎日	計画どおり実施され、異常なし。エアドライヤ及びエアフィルタの点検は、手順のとおり実施されている。	管理状態	適切	3年毎	照査対象期間は計画年度ではなく、実施されていない。なお、エアフィルタの定期交換の期日が迫っていることから、当該系統の各種機器装置の圧力計の調整が行われていた。	適切	N/A

99 **12. 委託先に対する管理について**

100 委託先に対する管理について照査（表 1 7）を行った結果、委託の取決め内容に照
101 らして委託先及び当製造所は適切に対応しており、当該取決めについて見直しを行う
102 必要はないと判定する。

103 【解説：製造又は試験検査の構造設備及び装置の維持管理、作業室の清浄維持管理、
104 無塵衣クリーニング、廃棄物処理、昆虫相モニタリングその他防虫防鼠管理等の委託
105 先についても、当該製品の品質との関連性に応じ、当該項目において照査の対象とす
106 ることができる。】

107 表 1 7 委託先に対する管理についての照査結果

委託業務	重要度	委託先	新規	取決め内容又は参照	取決めの有効性	委託先及び当製造所の対応状況	照査結果	参照
試験検査	A	AA社		原薬「スマレ」の受入試験の一部	有効	手順書に基づき、年1回の実地監査が行われ、取決めに従って適正な業務が行われていることを確認している。	適切	N/A
参考品保管	A	BB社		製品に係る参考品の一部を保管管理	有効	手順書に基づき、3年に1回の実地監査が行われ、取決めに従って適正な業務が行われていることを確認している。	適切	N/A

108
109
110

111 **. 資料**

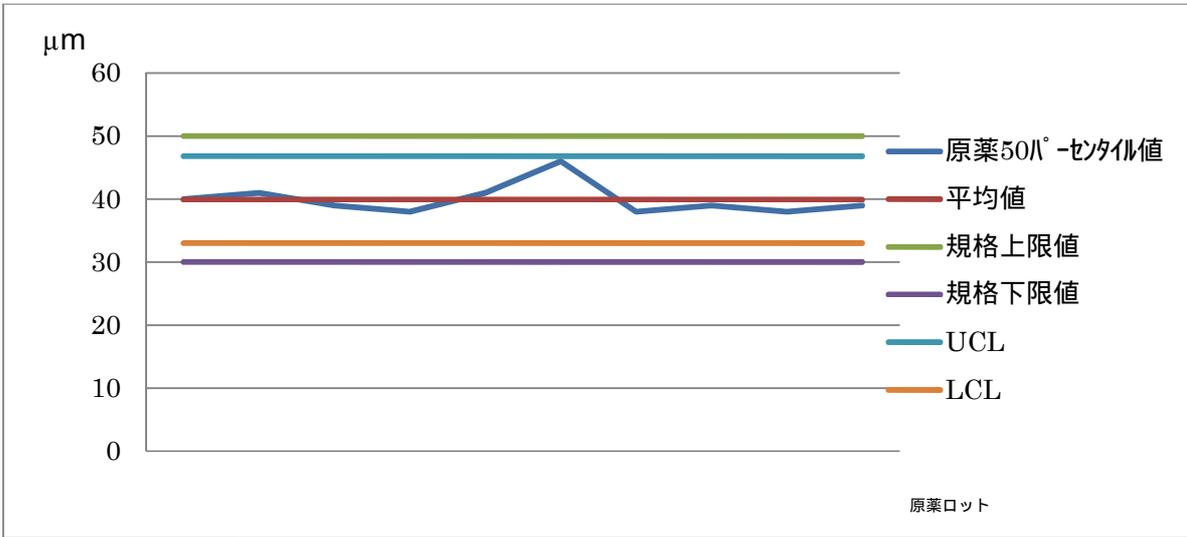
112 別紙 1 バリデーション実績

113 【解説：プロセスバリデーション、洗浄バリデーション、再バリデーション、変更時のバ
114 リデーション及び関連する適格性評価等の実績に関する一覧表を記載する。】

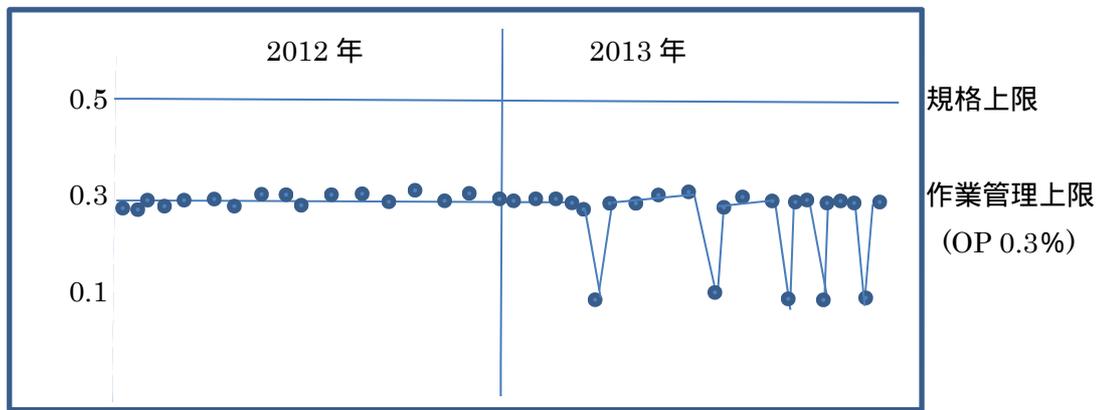
115

116
117
118

別紙2 重要工程管理及び最終製品の品質管理の結果の詳細【1. 関係】



119 図1 重要工程管理・原薬粒径 50 パーセントイル値に関する記載例
120



121 図2 重要工程管理・造粒工程：乾燥減量（%）に関する記載例
122
123
124
125
126
127
128
129

130 表18 最終製品品質管理結果の内容
131
132

項目	実測範囲	社内規格	申請規格	Cpk
含量規格	97.5 ~ 101.5%	97.0 ~ 103.0%	95.0 ~ 105.0%	1.8
性状	適合	白色のコーティング錠	白色のコーティング錠	N/A
確認試験	適合	UV	UV	N/A
硬度	60 ~ 80 N	> 40 N	N/A	8.0
崩壊試験	12 ~ 14 分	NMT15 分	N/A	0.8
純度試験・類縁物質 (不純物 A)	0.02 ~ 0.1%	< 0.2%	NMT0.3%	5.0
製剤均一性	5.0 ~ 7.0%	10.0%以下	15.0%以下	4.0
溶出性 (Q 値)	90 ~ 100%	85%以上	30 分、80%以上	3.0
水分	0.1 ~ 0.3%	NMT 0.4%	NMT 0.5%	2.0
微生物限度試験	< 100 cfu/g	< 1,000 cfu/g	N/A	N/A

133
134

135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145

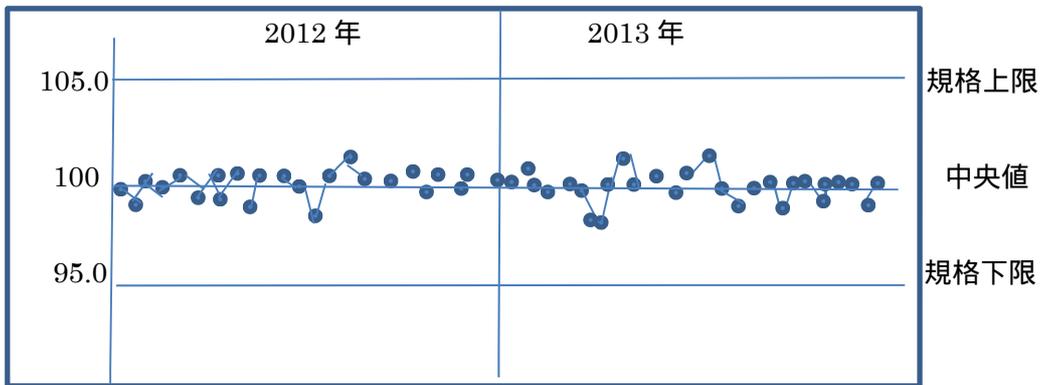
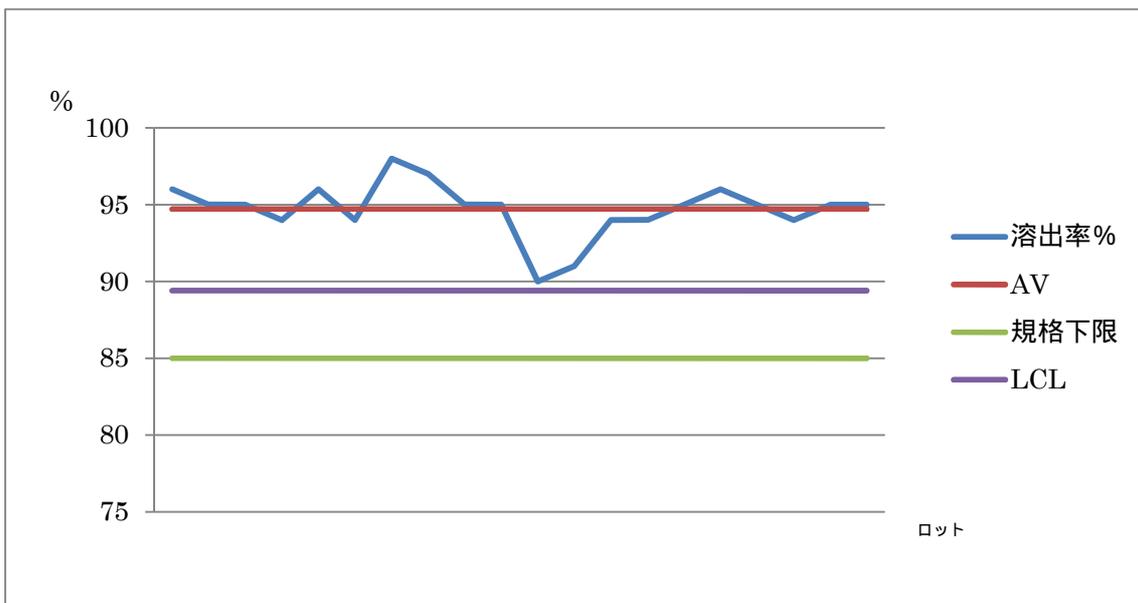


図3 最終製品品質管理：含量規格（%）に関する記載例



146

図4 最終製品品質管理：溶出性（%）に関する記載例

147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161

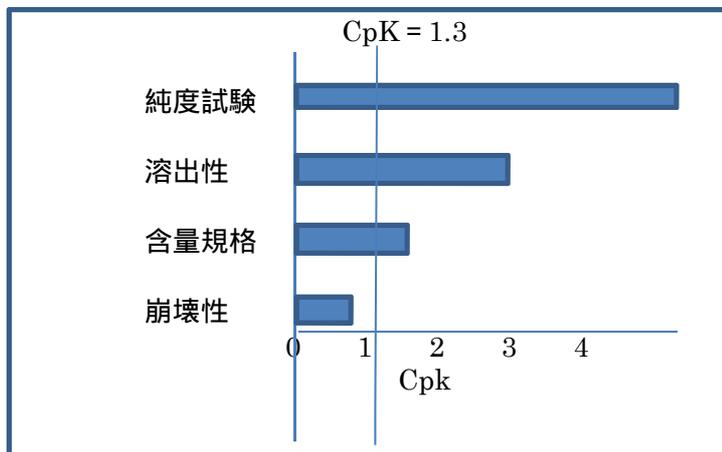


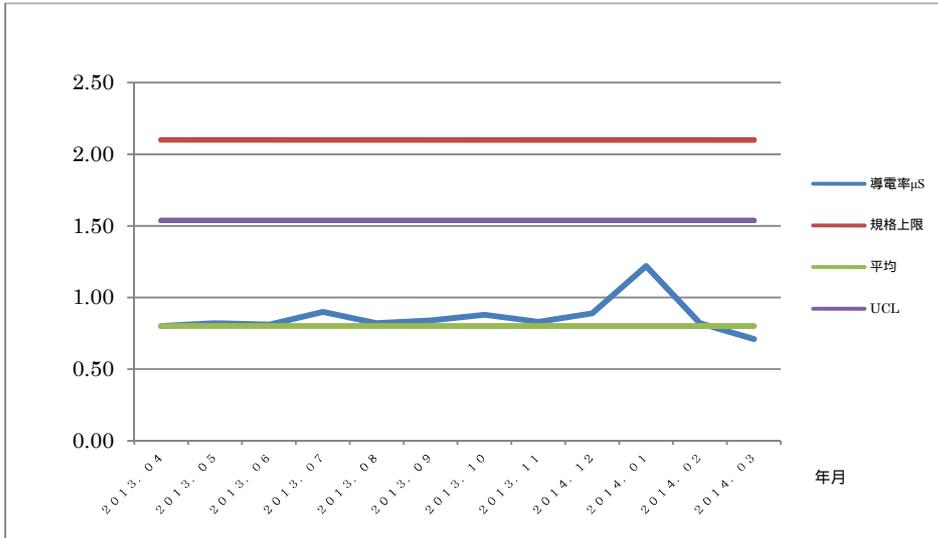
図5 工程性能指数（Cpk）に関する記載例

162
163
164
165

166
167
168
169
170
171

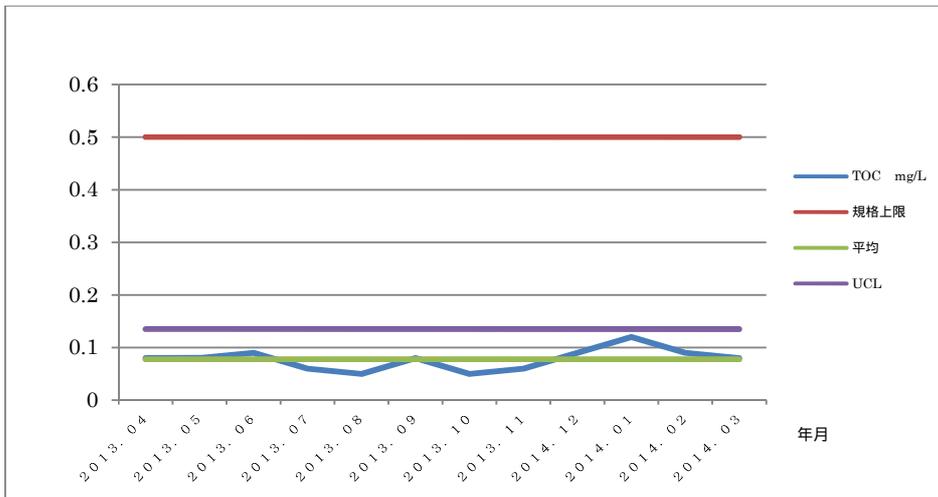
別紙3 関連する製造用水供給システムの日常・定期点検及び適格性評価の詳細【11. 関係】

【解説：主な項目ごとに、Shewhart 管理図（Xバー管理図、R 管理図、移動範囲管理図等）を示し、傾向分析結果を記載。】



172
173
174

図6 製造用水供給システム：精製水導電率に関する記載例



175
176
177
178
179
180

図7 製造用水供給システム：精製水 TOC に関する記載例

日常のモニタリングにおいて、精製水の導電率及び TOC は、おおむね管理状態にあったが、2014 年 1 月に通常より高値であった。これは、年未年始における休止期間明けの点検結果であることによるものと推察される。

181
182
183
184
185

(参考) Shewhart 管理図に基づく傾向分析の判定ルールの例
【解説：判定ルールの決定及び適用については、自らの工程等固有の変動等を十分に勘案して行うことが望まれる。】

分類	判定基準
1	1 点が 3 を超えている。
2	9 点が中心線から見て同じ側にある。
3	6 点が増加、または減少している。
4	14 点が交互に増減している。
5	連続する 3 点中、2 点が 2 を超えた領域にある。
6	連続する 5 点中、4 点が 1 を超えた領域にある。
7	連続する 15 点が 1 以下の領域にある。
8	連続する 8 点が 1 を超えた領域にある。

186
187
188

【参照】 JIS Z9021:1998 「シューハート管理図」

厚生労働科学研究費補助金
地球規模保険課題推進研究事業

医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 25 年度
分担研究報告書

分担研究者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

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。医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。整備するにあたり、昨年度実施した医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べてこれからの GMP 自主基準の提言整備を行った。

また、日本における品質管理の状況は ISO-9001 による企業が多い。基準書の基本は ISO によるところが主である。国際的な品質管理の基準を整備するにあたり、GMP 省令を基に構成されている医薬品添加剤 GMP 自主基準に不足している品質マネジメントの考えを導入する事とした。さらに、国際的な医薬品添加剤の GMP の認定機関である、Excipact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

A . 研究目的

医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事は必要となっている。整備するにあたり、昨年度実施した医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べてこれからの GMP 自主基準の提言整備を行った。

品質管理の状況は ISO-9001 による企業が多い。基準書の基本はこれによるところが主である。国際的な品質管理の基準を整備するにあたり、GMP 省令を基に構成されている医薬品添加剤 GMP 自主基準に不足している品質マネジメントの考えを導入する事とした。さらに、国際的な医薬品添加剤の GMP の認定機関である、Excipact のガイドラインも翻訳し参考資料とする。

B . 研究方法

医薬品添加剤 GMP 自主基準の制定の根拠である、「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)」の内容の確認を行う。さらに、「The Joint IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS」の内容と構成を調べて医薬品添加剤 GMP 自主基準に含まれていない品質マネジメントシステム等を精査した。これにより両基準の補完すべき項目を明らかにする。さらに新たな基準書の例を作成する(添付資料1)。

国際的な品質管理の認証を知るためにExcipactのガイドラインの翻訳を行う。

C . 研究結果

1 . 医薬品添加剤 GMP 自主基準について

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)」を基に作成されている。この自主基準には「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・・・」と記載され医薬品の製造のために必要な要件を満たすことが大きな目的となっている。

「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)」においては、第二章 医薬品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理の「第一節 通則」

には、以下のように規定されている。

(1) 製造部門及び品質部門において、製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。と規定されている

(2) 製造管理者の役割。

(3) それぞれの職員の役割。

(4) 製品標準書について、当該製品の製造に係る製造所ごとに作成、保管し、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

(5) 手順書として

衛生管理基準書	製造管理基準書
品質管理基準書	製造管理及び品質

管理を適正かつ円滑に実施するための手順書を作成、保管する。

(6) 製造所の構造設備に関する決まり。

(7) 適切な製造管理に係る業務を行わせる。

(8) 品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせる。

(9) 製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせる。

(10) 製造の開始、変更がある場合には適切なバリデーションを行う。

(11) 変更する場合の適切な管理

(12) 製造手順等からの逸脱した場合の適切な業務の管理

(13) 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する決まり。

(14) 回収処理に対する適切な業務処理の仕方。

(15) 定期的な自己点検

(16) 必要な教育訓練の実施。

(17) 文書及び記録の管理を適切に行う。

又医薬品添加剤 GMP 自主基準は以下のような構成となっている。

この構成は前述の省令内容を満たしているものであり、医薬品の製造にあたり医薬品添加剤の品質を担保していくことにおいては適切な基準であると考え、提言する基準書にと入りいれるべきである。

(構成)

第4条 製造部門及び品質部門

製造業者は、製造所ごとに、医薬品添加剤製造管理者(以下「製造管理者」という。)を置くとともに、この者の管理監督の下に、製造管理に係る部門(以下「製

造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。

第5条 製造管理者

製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

第6条 職員

製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者(以下単に「責任者」という)を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。

第7条 製品標準書

製造業者は、製品(中間体を除く。以下この条において同じ。)ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書¹⁾を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

第8条 手順書等

製造業者は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書¹⁾を作成し、これを保管しなければならない。

第9条 製造管理

製造業者は、製造部門に手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。

第10条 品質管理

製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる医薬品添加剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

第11条 製造所からの出荷管理

製造業者は、品質部門に、手順書等に基

づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

第 12 条 バリデーション

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 13 条 変更の管理

製造業者は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 14 条 逸脱の管理

製造業者は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 15 条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

製造業者は、製品（中間品を除く。以下のこの条において同じ）に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 16 条 回収処理

製造業者は、製品（中間体を除く。以下のこの条において同じ）の品質等に関する理由により回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 17 条 自己点検

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

第 18 条 教育訓練

製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

また構造設備に関しては

第 2 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準（GMP ハード）として規定されている。バリデーションに関しても、第 3 部バリデーション基準として規定されている。

2 . ISO との関連

昨年度の医薬品添加剤企業がどのような基準で品質管理を実施しているかの実態調査においては

ISO 9001 を基準にしている会社が 30 社。また基準にしていなが ISO9001 を取得している会社数は 56 社あり今回回答された会社の半数を超える。

次いで GMP 省令を基準にしている会社が 24 社である。これには単に GMP と記載した会社も含めた。（7 社；どの基準を指しているかは不明）

医薬品添加剤 GMP 自主基準は 8 社（7 社 2 事業所）。

食品添加物 GMP を基準にしている会社は 6 社。

ICHQ7a を基準にしている会社は 6 社。

The Joint IPEC-PQG Manufacturing

Practices Guide 2006 を基準にしている会社は3社。

医薬品添加剤 GMP 自主基準を制定しているが実施している会社は7社と少なく、ISOによる管理が主流である。

ISO9001においては、品質マネジメントシステムの構築、実施及び改善が規定されている。医薬品添加剤 GMP 自主基準においてはこの概念がなく、海外の基準との考え方との整合性を図る上では必要な概念である。

一方、ヨーロッパ、アメリカのジョイントで制定された、「医薬品添加剤における IPEC-PQG 合同 GMP ガイド 2006」

(IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide FOR PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS 2006) は、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り、この基準における品質マネジメントシステムの部分を取り込むことが医薬品添加剤の GMP 基準として現実的であり、海外の基準との整合性が取れるものと考えられる。

3 . 各国の医薬品添加剤の品質管理の状況

(1) アメリカの状況

アメリカは 2013 年 4 月 29 日、EXCiPACT 取り入れた。これは、新しい国際的な cGMP. cGDP による医薬品添加剤の認証制度である。

これに伴い IPEC Americas は全額出資の第三者機関 IPEA (International Pharmaceutical Excipients Auditing) と

査察に関する基本合意書の締結を結んだ。

アメリカにおいては cGMP を実施することで EXCiPACT の取り入れが行われ、この基準により実施されている企業への査察も行われている。(7th May 2013)

全額出資の第三者機関 IPEA (International Pharmaceutical Excipients Auditing) と査察に関する基本合意書を締結するとともに、EXCiPACT についての講習会も開催している。

(2) ヨーロッパの状況

ヨーロッパのガイドライン医薬品添加剤に関連するガイドラインは以下のものがある。

2006 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline

2008 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Audit Guideline

2011 The IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline

2006 The IPEC Good Distribution Practices Guideline

又、2006 The IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guideline については 2013 年に改定作業が始まった。

(3) 日本の状況

日本における医薬品添加物の品質管理としては、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会が 2005 年に設置され、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」を行ってきた。審査の基準として「医薬品添加剤 GMP 自主基準」を定めこれによる審査を行っている。

昨年度の医薬品添加剤企業がどのような

基準で品質管理を実施しているかの実態調査においては ISO による管理が主流である事がわかった。

(4) Excipact について

1) EXCiPACT はブリュッセルに登録され独立している非営利法人である。2008 年以来、ヨーロッパのファインケミカルグループ (EFCG)、化学代理店の欧州連合 (FECC)、国際医薬品添加剤協会 (IPEC-ヨーロッパ、IPEC-アメリカ、英国医薬品品質グループ (PQG) から派遣された専門家の協力のもとで立案されて設立された。

Excipact は ISO 9001 によってカバーされていない GMP と GDP 部分を補足するものとして考えられている。

Excipact の各章のタイトルは：

- Contents
- Dedication
- Foreword
- Acknowledgements
- Individual Acknowledgements
- General Introduction
- Requirements for GMP for Pharmaceutical Excipients: Foreword
- Requirements for GDP for Pharmaceutical Excipients: Foreword
- Requirements for Auditor Qualification and Auditing Excipient Suppliers: Introduction
- Requirements for Auditor Qualification and Auditing

Excipient

Suppliers: Appendix

- Conformity Assessment Requirements for Certification Bodies:
- Foreword
- Definitions
- References

からなっている。

2) Excipact の現状

Excipact は IPEC Americas 及び IPEC Europe その他の団体が共同で設立準備中の、IPEC/PQG GMP ガイドラインの認証団体。一方で Excipact はベルギー法に基き非営利団体としての設立準備を行っているが、法的に認定されるのは 2013 年末頃になる予定。法的に独立した団体になるまでの間は、IPEC Federation が便宜的に支援し、銀行口座 (別口座で管理) 及び法的に必要な書類整備を援助している。

また、国際的な認証団体による査察がなされ、広く展開が考えられる。

4. 管理基準の提言

4.1 提案する管理基準

基本の骨格は現在制定されている「医薬品添加剤 GMP 自主基準」とする。これに、付属する形で ISO を基準に制定された The Joint IPEC-PQG Manufacturing Practices Guide 2006 より品質マネジメントシステム等の部分を追加した管理基準とする。

4.2 今後の課題

日本の添加剤メーカーの企業活動もグローバルな観点から世界をみて活動して

いる。

この結果、海外の製薬メーカーがユーザーとなるケースも考えられる。

一方で ExciPact の認証についてはヨーロッパ及びアメリカでは準備が進んでおり、また第三者認証機関は日本での認証に向けての準備をしている。

これからの品質管理の認証システムについて選択の参考とすることで ExciPact の基準を翻訳する事として、翻訳を添付した。

D . 考察

医薬品添加剤が国内にとどまらず、海外にも販路を伸ばしている実情から品質管理の基準も国際的に通用する基準が望まれる。特に品質マネジメントシステムは海外においては重要視されており、これを取り入れることで基準書の整備がなされることとなる。

国際的な認証システムを知ることで将来的な国際認証システムの基準による査察も考慮する必要がある。

E . 結論

医薬品企業は GMP 省令を根拠に品質管理を行っている。それに使用する医薬品

添加剤もこの基準での管理を望んでいる。一方国際的な観点から海外に通じる基準での管理も必要な状況下であり、品質マネジメントシステムを取り入れることでこの目的を持つ基準を整備する事が出来る。

F . 健康被害情報

なし。

G . 研究発表

なし。

H . 知的財産権の出願・登録状況

なし。

添付資料

- 1 . 提言する管理基準
- 2 . 医薬品添加剤 GMP に関する要求事項 (EXCiPACT Certification Standards for Pharmaceutical Suppliers : Good Manufacturing Practices 仮訳)
- 3 . 医薬品添加剤の GDP に関する要求事項 (EXCiPACT Certification Standards for Pharmaceutical Excipient Suppliers: Good Distribution Practices 仮訳)

提言する管理基準

目 次

第 1 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準 (GMP ソフト)

第 1 条 目的	
GMP 自主基準条文	4
第 2 条 定義	
GMP 自主基準条文	4
第 3 条 適用の範囲	
GMP 自主基準条文	5
第 4 条 製造部門及び品質部門	
GMP 自主基準条文	5
第 5 条 製造管理者	
GMP 自主基準条文	5
第 6 条 職員	
GMP 自主基準条文	5
第 7 条 製品標準書	
GMP 自主基準条文	6
第 8 条 手順書等	
GMP 自主基準条文	6
第 9 条 製造管理	
GMP 自主基準条文	6
第 10 条 品質管理	
GMP 自主基準条文	7
第 11 条 製造所からの出荷の管理	
GMP 自主基準条文	8
第 12 条 バリデーション	
GMP 自主基準条文	8
第 13 条 変更の管理	
GMP 自主基準条文	8
第 14 条 逸脱の管理	
GMP 自主基準条文	9
第 15 条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理	
GMP 自主基準条文	9
第 16 条 回収処理	
GMP 自主基準条文	9

第 17 条 自己点検	
GMP 自主基準条文	10
第 18 条 教育訓練	
GMP 自主基準条文	10
第 2 部 医薬品添加剤 GMP 自主基準 (GMP ハード)	
第 1 条 目的	
GMP 自主基準条文	10
第 2 条 医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備	
GMP 自主基準条文	10
第 3 条 包装等区分製造所の構造設備	
GMP 自主基準条文	12
第 3 部 バリデーション基準	
バリデーション基準	12

補足 1

品質マネジメントシステム - 添加剤品質システム	17
---------------------------------	----

1. 一般的要求事項

2. 文書化要求事項

2.1 一般

2.2 品質マニュアル

2.3 文書の管理

2.4 記録の管理

3 変更の管理

補足 2

マネジメントの責任	19
------------------	----

1 マネジメントコミットメント

2 顧客重視

3 品質方針

4 計画

4.1 品質目標

4.2 品質マネジメントシステムの計画

5 責任、権限及びコミュニケーション

5.1 責任及び権限

5.2 管理責任者

5.3 内部コミュニケーション

6 マネジメントレビュー

6.1 一般	
6.2 レビューへのインプット	
6.3 レビューからのアウトプット	
補足3	21
製品実現	
1 製品実現の計画	
2 顧客関連のプロセス	
2.1 製品に関する要求の決定	
2.2 製品に関する要求のレビュー	
2.3 顧客とのコミュニケーション	
3 デザイン及び開発	
4 購買	
4.1 購買のプロセス	
4.2 購買情報	
4.3 購買製品の検証	

第1部

医薬品添加剤GMP自主基準（GMPソフト）

第1条 目的

第1条 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。

第2条 定義

第2条 この基準で「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。

- 2 この基準で「製造業者」とは、医薬品添加剤の製造工程（保管業務を含む。）の全部又は一部の業を行うものをいう。
- 3 この基準で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間体^{1）}」という。）を含む。以下同じ。）をいう。
- 4 この基準で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物をいう。
- 5 この基準で「ロット^{2）}」とは、一定の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。
- 6 この基準で「管理単位^{3）}」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。
- 7 この基準で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果^{4）}を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。
- 8 この基準で「計器の校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準試料等を用いて計器の表示値と真の値との関係を求めることをいう。
- 9 この基準で「製造所」とは、当該医薬品添加剤を製造する事業所又は工場であって、いわゆる工場機能の全体（事務、倉庫、厚生施設等を含む）をいう。
- 10 この基準で「作業所」とは、当該医薬品添加剤の製造作業を行う場所であって、事務所、休憩所、更衣室、便所、試験検査室、動力機械室、配電室、備品倉庫等の付帯施設が作業所と隔てられている場合にはそれらを除くものをいう。
- 11 この基準で「作業室」とは、原料の秤量及び仕込み作業、製品（最終の精製工程を経た中間体を含む。）の調製、小分け、充てん又は閉そく作業等を行うための作業所内において仕切られた場所であって、作業室に付属する更衣室、エアシャワー室、前室、原材料搬入室、器具洗浄室、手洗い所等がある場合にはそれらを含むものをいう。
- 12 この基準で「包装等区分製造所」とは、直接の容器又は内袋中への充てんが終了し、外部の容器又は被包に入れる以後の製造行為を行う製造所をいう。

第3条 適用の範囲

第3条 製造業者は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。

- 2 製造業者は、製造所における製品の製造管理及び品質管理を行い得る構造設備を備えなければならない。

第4条 製造部門及び品質部門

第4条 製造業者は、製造所ごとに、医薬品添加剤製造管理者（以下「製造管理者」という。）を置くとともに、この者の管理監督の下に、製造管理に係る部門（以下「製造部門」という。）及び品質管理に係る部門（以下「品質部門」という。）を置かなければならない。

- 一 品質部門は、製造部門から独立していること。
- 二 製造部門の責任者は、品質部門の責任者を兼ねてはならないこと。

第5条 製造管理者

第5条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。

- 一 製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。
 - 二 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。
- 2 製造業者は、製造管理者が業務を遂行するに当たって支障を生じることがないようにしなければならない。
 - 3 製造業者は、次の各号のいずれかに該当するものを製造管理者としなければならない。
 - 一 薬剤師
 - 二 大学で薬学又は化学に関する専門の課程を修了し、医薬品添加剤の製造又は品質管理の業務に2年以上従事した者
 - 三 高校又はこれと同等以上の学校で、薬学又は化学に関する科目を習得した後、医薬品添加剤の製造又は品質管理の業務に5年以上従事した者
 - 四 製造業者が、前三号に掲げる者と同等以上の知識経験を有すると認められた者

第6条 職員

第6条 製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者（以下単に「責任者」という）を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かなければならない。

- 2 製造業者は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置しなければならない。
- 3 製造業者は、製造管理及び品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を、十分に確保⁴⁾しなければならない。⁵⁾

- 4 製造業者は、製造管理及び品質管理業務に従事する職員（製造管理者及び責任者を
含む。）の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。⁶⁾

第7条 製品標準書

第7条 製造業者は、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）ごとに、次に掲
げる事項について記載した製品標準書¹⁾を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成
し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。

- 一 製造手順
- 二 その他所要の事項

第8条 手順書等

第8条 製造業者は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な
事項について記載した衛生管理基準書¹⁾を作成し、これを保管しなければならない。

- 2 製造業者は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項につ
いて記載した製造管理基準書³⁾を作成し、これを保管しなければならない。
- 3 製造業者は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法⁶⁾その他必
要な事項を記載した品質管理基準書⁷⁾を作成し、これを保管しなければならない。
- 4 製造業者は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に
実施するため、次に掲げる手順に関する文書（以下「手順書」⁹⁾という。）を製造所ご
とに作成し、これを保管しなければならない。

- 一 製造所からの出荷の管理に関する手順
- 二 バリデーションに関する手順
- 三 変更の管理に関する手順
- 四 逸脱の管理に関する手順
- 五 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順
- 六 回収に関する手順
- 七 自己点検に関する手順
- 八 教育訓練に関する手順
- 九 文書及び記録の管理に関する手順
- 十 その他製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するために必要な手順

- 5 製造業者は、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び
手順書（以下「手順書等」と総称する。）を製造所に備え付けなければならない。

第9条 製造管理

第9条 製造業者は、製造部門に手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適
切に行わせなければならない。

- 一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を
作成し、これを保管すること。
- 二 製造指図書に基づき製品を製造すること。

- 三 製品の製造に関する記録をロットごとに作成し、これを保管すること。
- 四 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
- 五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 六 構造設備の清浄を確認⁴⁾し、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。
- 七 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行う⁶⁾とともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。
- 十 その他製造管理のために必要な業務

第10条 品質管理

第10条 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる医薬品添加剤の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。

- 一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取¹⁾するとともに、その記録を作成²⁾し、これを保管すること。
- 二 製造工程で水を使用する場合には、試験検査を行うのに必要な検体の水を定期的に採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 三 製造工程で有機溶媒を使用する場合には、製品中の残留溶媒の試験検査を行うのに必要な検体を定期的に採取し、その記録を作成し、これを保管すること。
- 四 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査（当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関⁴⁾を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。）を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 五 製品（中間体を除く。）について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の2倍以上の量を参考品⁷⁾として、製造された日から当該製品の品質保証期間に1年を加算した期間適切な保管条件⁸⁾のもとで保管すること。ここでいう品質保証期間とは、品質を保証する期間をいうものであること。
- 六 品質保証期間に代えてリテスト日（製造された日から一定の期間を経過した製品（中間体を除く。）が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。）が設定されている製品にあっては、当該ロットの当該

- 製造所からの出荷が完了した日から3年間適切な保管条件の下で保管すること。
- 七 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正⁹⁾を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 八 第四号の試験検査結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。
- 九 その他品質管理のために必要な業務
- 2 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第九号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。

第11条 製造所からの出荷管理

第11条 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品（中間体を除く。以下この条において同じ。）の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。

- 2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。
- 3 製造業者は、第1項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。
- 4 製造業者は、第1項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。

第12条 バリデーション

第12条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。
- ア 当該製造所において新たに医薬品添加剤の製造を開始する場合¹⁾
- イ 製造手順等に医薬品添加剤の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合²⁾
- ウ その他医薬品添加剤の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
- エ バリデーションの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。
- 2 製造業者は、前項第一号のバリデーションの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。

第13条 変更の管理

第13条 製造業者は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- 二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。

第14条 逸脱の管理

第14条 製造業者は、製造手順等からの逸脱（以下単に「逸脱」という。）が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 逸脱の内容を記録すること。
- 二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。
 - ア 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。
 - イ アに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。
 - ウ イの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。
- 2 製造業者は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号ウにより確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号イの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。

第15条 品質等に関する情報及び品質不良等の処理

第15条 製造業者は、製品（中間品を除く。以下のこの条において同じ）に係る品質等に関する情報（以下「品質情報」という。）を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかなる場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該品質情報に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置をとること。
- 二 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。
- 三 前号の報告により、品質部門の確認を受けること。
- 2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質部門に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。

第16条 回収処理

第16条 製造業者は、製品（中間品を除く。以下のこの条において同じ）の品質等に関する理由により回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 回収した製品を保管する場合においては、その製品を区分して一定期間保管した後、適切に処理すること。
- 二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。

第17条 自己点検

第17条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的¹⁾に自己点検²⁾を行うこと。
 - 二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。
 - 三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。
- 2 製造業者は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。

第18条 教育訓練

第18条 製造業者は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。

- 一 製造管理及び品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。
- 二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。
- 三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。

第2部

医薬品添加剤GMP自主基準（GMPハード）

第1条 目的

第1条 この自主基準は、医薬品添加剤の品質確保のために、医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備に関して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。

第2条 医薬品添加剤製造業者の製造所の構造設備

第2条 医薬品添加剤に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。

（製造所）

- 一 当該製造所の製品を製造するのに必要な設備及び器具を備えていること。
- 二 製品等並びに資材の混同及び汚染を防止し、円滑かつ適切な作業を行うのに支障のないよう配置されており、かつ、清掃及び保守が容易なものであること。

- 三 製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を供給する設備を有すること。
- 四 手洗設備、便所及び更衣を行う場所¹⁾を有すること。
- 五 異種品目（中間体を含む。）の製造に共用される設備及び器具（製品と接触する空気及び水の設備等を含む。）にあつては、切り替え作業を円滑かつ適切に行うのに支障のないように配置されており、かつ、清掃及び保守が容易なことなど交叉汚染の防止に配慮した構造のものであること。
- 六 異種品目（中間体を含む。）の製造設備（製品及び中間体と接触する空気及び水の設備等を含む。）が同一の作業所又は作業室に併設されている場合には、交叉汚染を防止する措置が講じられていること。
- 七 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。
- 八 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。

（作業所）

- 九 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。
 - ア 照明及び換気が適切であり、かつ、清潔であること。
 - イ 常時居住する場所及び不潔な場所から明確に区別されていること。
 - ウ 作業を行うのに支障のない面積を有すること。
 - エ 防じん、防虫及び防そのための構造又は設備²⁾を有すること。ただし、最終の精製を行う前の製造工程を行う作業所³⁾であつて、当該製造工程の製造設備が密閉構造である場合においては、この限りでない。
 - オ 廃水及び廃棄物の処理に要する設備又は器具を備えていること。
 - カ 製品等により有毒ガスを取り扱う場合には、その処理に要する設備を有すること。

（作業室）

- 十 作業所のうち作業室は、製品の種類及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止する⁴⁾のに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。
- 十一 作業所のうち、原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合⁵⁾においては、この限りでない。
- 十二 作業所のうち、最終の精製以後の製造工程において、最終の精製を経た中間体を容器へ充てん及び閉そくするまでの作業を行う作業室は、次に定めるところに適

合するものであること。

ア 屋外に直接面する出入口(非常口を除く。)がないこと。ただし、屋外からの汚染を防止するのに必要な構造及び設備⁶⁾を有している場合においては、この限りでない。

イ 出入口及び窓は、閉鎖することができるものであること。

ウ 室内の排水設備は、作業室の汚染を防止するために必要な構造であること。

エ 作業室の天井は、ごみの落ちるおそれのないような構造であること。

オ 室内のパイプ、ダクト等の設備は、表面にごみがたまらないような構造であること。ただし、清掃が容易である場合⁷⁾においては、この限りでない。

(原料、資材及び製品の貯蔵)

十三 製品等及び資材を区分して、衛生的かつ安全に貯蔵する⁸⁾ために必要な設備⁹⁾を有すること。

(試験検査設備)

十四 製品等及び資材の試験検査に必要な設備及び器具¹⁰⁾を備えていること。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、支障がないと認められるときは、この限りでない。

第3条 包装等区分製造所の構造設備

(第3条) 包装等区分製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。

- 一 製品(中間体を除く。以下この条において同じ。)及び資材を衛生的かつ安全に保管するために必要な構造及び設備¹⁾を有すること。
- 二 作業を適切に行うのに支障のない面積を有すること。
- 三 製品及び資材の試験検査に必要な設備及び器具²⁾を備えていること。ただし、当該製造業者の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、支障ないと認められるときは、この限りでない。

第3部

バリデーション基準

1 バリデーションの実施について

医薬品添加剤GMP自主基準の製造管理及び品質管理に関する自主基準(GMPソフト)に規定するバリデーションについては、以下の「バリデーション基準」及び「バリデーション基準の運用について」に基づいて実施すること。

2 バリデーション基準

(1) バリデーションの目的

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法(以下この基準において「製造手順等」という。)が期待される結果を

与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。¹⁾

(2) 定義

ア この基準で「期待される結果」とは、目的とする品質の製品を製造するため、個々の設備、工程及び製品が満たすべき具体的かつ検証可能な規格又は基準²⁾をいう。

イ この基準で「製造を支援するシステム」とは、製造用水供給システム及び空調処理システム等をいう。

ウ この基準で「設備の適格性の確認³⁾」とは、製造設備、計測器、製造環境制御設備等の設備が適切に選定され、正しく据え付けられ、設定された仕様に適合して稼動することを設備の据付時及び保守点検時に確認することをいう。

エ この基準で「校正」とは、必要とされる精度を考慮し、適切な標準器や標準試料等⁴⁾を用いて製造行為中に使用される計測器の表す値と真の値との関係を求めることをいう。

オ この基準で「稼動性能適格性の確認³⁾」とは、チャレンジテスト等の手法により、製造手順等が、予想される操作条件の範囲全体にわたり、意図したとおり稼動すること（期待されている結果を達成していること。）を確認することをいう。

カ この基準で「チャレンジテスト⁶⁾」とは、ワーストケースにおいても期待される結果を達成していることを確認することをいう。

キ この基準で「ワーストケース^{7) 8) 9)}」とは、標準操作手順の範囲内での工程許容条件の上限又は下限をいう。

ク この基準で「実生産規模での確認」とは、当該製造所の構造設備等を用いて、個々の設備、工程及び製品の品質等が期待される結果を達成していることを、実生産規模で製品を製造（原則3ロット）^{10) 11)}することによって確認することをいう。

ケ この基準で「予測的バリデーション¹²⁾」とは、この基準の第3条に示す実施対象の各々について、工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定された製品の品質に影響を及ぼす変動要因（原料及び資材の物性、操作条件等。以下この基準において単に「変動要因」という。）に関して、その変動要因¹³⁾に対する許容条件が目的とする製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認することをいう。

コ この基準で「工程管理の定期照査^{15) 16) 17)}」とは、医薬品添加剤の製造開始後、日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認することをいう。

サ この基準で「変更時の再バリデーション¹⁹⁾」とは、製品の品質に大きな影響を及ぼす原料、資材、製造工程、構造設備等の変更をした場合に実施するバリデーションで、予測的バリデーションの場合と同様に、あらかじめ特定された変動要因に対する許容条件が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であ

ることを検証することをいう。

シ この基準で「定期的な再バリデーション^{20)、21)、22)}」とは、工程の性質や製品の品質への経時的な影響を定期的に再確認するために実施するバリデーションで、製造頻度及び工程管理の定期照査の結果等を考慮して実施時期及び実施項目を定め、変動要因やその許容条件が引き続き目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを検証することをいう。

ス この基準で「回顧的バリデーション²³⁾」とは、十分確立されている製造工程に対して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ことをいい、実生産規模での確認を行うかわりに例外的に実施するものをいう。

セ この基準で「コンカレントバリデーション」とは、製造運転のデータが、限られたロット数のみを製造する、当該製品を稀にしか製造しない又はバリデーション済みの工程を改良して製造する等の理由により、予測的バリデーションや変更時の再バリデーションとして利用できない場合に、実生産に合わせて行うバリデーションをいう。

(3) 実施対象

製造業者は、原則として次に掲げる項目を対象として該当する製品の製造手順等のバリデーションを実施しなければならない。イ及びウについては、設備又は機器単位ごとに実施しても差し支えなく、また、ウについては、合理的な根拠に基づき、指標となる成分のみをもって評価しても差し支えない。

ア 製造工程

イ 製造を支援するシステム

ウ 洗浄等の作業²⁵⁾

(4) バリデーション手順書²⁶⁾

ア 医薬品添加剤GMP自主基準第8条第4項第二号のバリデーションに関する手順には次に掲げる事項が定められなければならない。

(ア) 医薬品添加剤GMP自主基準第12条第1項に規定する製造業者があらかじめ指定した者(以下「バリデーション責任者²⁷⁾²⁸⁾」という。)の責務²⁹⁾等に関する事項

(イ) この基準の(5)イに掲げる各バリデーションの実施時期(タイミング)に関する事項

(ウ) この基準(5)アの計画書の作成、変更及び承認等に関する事項

(エ) バリデーションの実施結果の報告、評価及び承認(記録方法も含む。)に関する事項

- (オ) バリデーションに関する文書の保管に関する事項
- (カ) その他必要な事項
- イ バリデーション手順書は、この基準(3)に示す実施対象に対して、この基準(5)の規定に適合するように作成されていなければならない。
- ウ バリデーション手順書には作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由を記載しなければならない。
- エ 製造業者は、バリデーション手順書の内容についての改廃に係る手続きを明確にしたうえで、バリデーション手順書を適切に管理しなければならない。

(5) バリデーション責任者の責務

バリデーション責任者は、バリデーション手順書に基づき、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。

- ア バリデーション手順書に基づき製造しようとする製品について、製造手順等に関してバリデーションの実施計画書(以下「計画書」という。)を作成³⁰⁾すること。計画書には、バリデーションの実施内容を考慮した上で、次の事項を定めなければならない。

- (ア) 項目
- (イ) 当該項目のバリデーションの目的(バリデーション全体の目的を含む。)
- (ウ) 当該製造手順等の期待される結果
- (エ) 検証の方法(検証結果の評価方法を含む。)³¹⁾
- (オ) 検証の実施時期
- (カ) バリデーションを行う者(担当者)の氏名
- (キ) 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由
- (ク) その他必要な事項

- イ この基準(5)アの計画書に従い、次のバリデーションを実施すること。

- (ア) 新規に医薬品添加剤を製造する場合、予測的バリデーションの実施項目
 - 1 設備の据付時における設備の適格性の確認
 - 2 校正
 - 3 稼動性能適格性の確認
 - 4 実生産規模での確認
- (イ) 医薬品添加剤の製造開始後、予測的バリデーション以外の定期的実施される各バリデーション
 - 1 変更時の再バリデーション
 - 設備変更時における設備の適格性の確認
 - 計測機器変更時の校正

変更に係る稼働性能適格性の確認

変更に係る実生産規模での確認（原則、変更時の再バリデーションとして
3ロット実施

する。又はコンカレントバリデーションとして少なくとも1ロット実施する。

2 定期的な再バリデーション

保守点検時における設備の適格性の確認

計測機器定期点検時の校正

稼働性能適格性の確認（必要に応じて実施しておくべき項目）

3 工程管理の定期照査

日常的な工程管理結果及び試験検査結果を集積し、変動要因が許容条件内であることを定期的に評価、確認

（ウ）バリデーションの結果を判定し、期待されている結果を達成していることを確認すること。

（エ）その他医薬品添加剤GMP基準第12条に規定する業務

3 バリデーション基準の運用について

（1）既製造品目の取扱いについて

既製造品目であって、引き続き製造するものについての取扱いは以下のとおりとすること。

ア 実生産規模での確認

予測的バリデーションが行われていない^{3 4}品目については、実際に当該品目を製造する際に、あわせて実生産規模での確認（原則3ロット）を実施すること。製造予定がない品目の場合には、予め実施項目を定め、その計画をバリデーション手順書に記載しておくこと。また、回顧的バリデーション又はコンカレントバリデーションの適用が妥当な場合と判断される場合においては、この限りではないこと。

イ 再バリデーション

（ア）変更時の再バリデーション

医薬品添加剤GMP自主基準に準拠して原料、資材、製造工程、構造設備等を変更する場合であって、その変更が製品の品質に影響を及ぼす可能性があるときは、（5）イ（イ）1に基づき実施すること。

（イ）定期的な再バリデーション

工程管理の定期的照査のデータ数が不十分なため、傾向の解析ができず、実施時期及び実施項目がまだ確定していない場合においては、バリデーション手順書に実施時期、実施項目及び検証に関する事項の設定の手順を示しておくこと。

ウ 回顧的バリデーション

統計学的方法等により解析を行うのに十分なデータがない場合においては、デ

ータを収集し、十分なデータが集まった時点で行えるようバリデーション手順書においてそれらの実施手順を規定しておくこと。

エ 実施対象

バリデーションは2(3)に示す対象について実施するものであるが、製品の品質に影響を及ぼす可能性がある変更(原料、資材、製造工程、構造設備等の変更)がない場合においては、製品の品質に及ぼす影響の大きい製造工程(以下「重要工程」という。)についてのみ実施することで差し支えなく、必ずしも全工程を対象に行う必要はないこと。

(2) 実生産規模での確認のために製造した製品の取扱いについて

2(5)イに示すバリデーションにおいて製造した製品(中間体を除く。以下同じ。)は、医薬品添加剤GMP自主基準に従い製造し、かつ、医薬品添加剤の規格に適合していることを確認のうえ、製造所から製品として出荷しても差し支えないこと。

医薬品添加剤 GMP 自主基準に含まれていない「マネジメントシステム」を補足としてこの追加部分においても管理基準とする。

補足1 品質マネジメントシステム - 添加剤品質システム

1. 一般的要求事項

本補足において概説されている原則は、**医薬品添加剤の生産に用いられる品質マネジメントシステムの包括的な基礎を提供するものである。添加剤製造業者は、添加剤の品質を確実になものとするために必要な品質マネジメントプロセスを明確にすること。**

品質に影響を及ぼす製造、試験又はその他の業務が外部に委託される場合、品質に対する責任は添加剤製造業者にあり、管理項目を明確にすること。

2. 文書化要求事項

2.1 一般

添加物製造業者は品質マネジメントシステムの要件に対応した文書及びデータの管理するためのシステムを持つこと。

2.2 品質マニュアル

添加剤製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及び本ガイドにある適切なGMP及び品質マネジメント基準を適用する添加剤製造業者の取引契約を記載した品質マニュアルを作成すること。このマニュアルは、品質マネジメントシステムの適用範囲、手順を補うための参照情報並びに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むこと。

2.3 文書の管理

添加剤製造業者は、品質マネジメントシステムの一部である外部文書を含めて管理文書

の識別、収集、分類、ファイリング、保管、維持及び廃棄の手順を確立し維持すること。添加剤製造業者で用いられる手順は、文書化して実施し、維持すること。また、手順の承認、改訂、配布に関して正式な管理をすること。これらの管理により、全作業区域で最新の手順が適用され、旧版の文書は回収されていることを担保すること。

文書とその後の文書の変更は、適切な部署に発行される前に文書中に明記され、あらかじめ指定された適任者により審査並びに承認されること。製品の品質に影響を及ぼす文書は品質部門が審査して承認すること。

管理文書には最新の文書であることの識別を容易にするために、固有な識別記号、発行日及び改訂版数を含めて差し支えない。文書発行の責任部門を明確にすること。実施に当たっては、変更及び変更の理由を文書化すること。

電子文書は上記の文書管理システムの要求に適合すること。文書に電子署名が用いられる場合は、手書き署名の場合と同等の安全保障が保てるように管理すること。電子文書及び署名は、コンピュータ化システムの指針などの法規制要求を満たす必要がある。

2.4 記録の管理

添加剤製造業者は記録の確認、収集、分類、ファイリング、保管、維持、廃棄手順を確立して維持すること。

記録は要求品質の達成及び品質マネジメントシステムの効果的な運営を実証して維持すること。記録は平易で含まれる製品ごとに識別可能にすること。関連する下請業者の品質データには、これらの記録の一部分にすること。

記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業実施直後に（実施順に）行い、記入者が署名し、日付を記載すること。記入の修正は、元の記入を見えるように残し、署名及び日付を記載すること。

記録は決められた期間保存すること。この期間は添加剤の使用期限又は再評価期間が適切であること。記録はすぐに検索可能な方法で、劣化や損傷を最小にする適切な環境を保つ施設内に保存し維持すること。

3 変更の管理

添加剤製造業者は、添加剤の品質に影響を及ぼす可能性のある変更を評価して承認するための手順を確立し維持すること。例えば、以下のような変更が含まれる：

- 原料又は包装及びこれらの供給元
- 原材料等の規格
- 試験方法
- 製造設備及び分析機器
- 製造工程
- 製造又は包装場所等

製造部門から独立した（薬事部門、品質保証部門のような）部門は、変更の最終承認に対して責任と権限を持つこと。

所定の製造及び工程管理の手順において、添加剤の品質に影響を及ぼす可能性のある重要な変更については、顧客及び必要に応じて、法規制当局に通知すること。予定している変更が、製品に影響を及ぼす可能性について添加剤製造業者が製薬会社に伝える時期を決めるために使用する基準を提供する。

補足2 マネジメントの責任

1 マネジメントコミットメント

トップマネジメントは、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。これは、品質方針の制定及び品質目標の確定を通して達成すること。文書化された品質目標の進捗は、定期的に審査すること。

2 顧客重視

顧客の要求を決定しこれに確実に適合させることが、トップマネジメントの責任である。添加剤製造業者は、顧客又はその代理人が品質マネジメントシステム、生産工程、構造設備を確認するために監査を行うことを容認すること。

3 品質方針

トップマネジメントは、共有する品質方針へのコミットメントを実証し、それが運営単位内で確実に実行すること。品質方針は品質マネジメントシステムの継続的改善を補うこと。マネジメントは会社の品質方針の策定に参画し、その展開、維持及び配置に必要な人的資源を提供すること。

4 計画

4.1 品質目標

トップマネジメントは添加剤製造業者がその能力を維持して改善が確実になるために、GMPの遵守目標を設定すること。目標は組織全体に展開すべきであり、測定可能でかつ品質方針と一致していること。

4.2 品質マネジメントシステムの計画

トップマネジメントは、本ガイドの規定に適合するために適切な資源を提供すること。GMP遵守のために必要な資源を特定するための工程を設けること。社内の要員、顧客、法規制当局又は外部の委託業者による監査に基づくギャップ分析及び本ガイドは、必要な資源の特定に用いられる。

トップマネジメントは、変更が計画され実施されたときに、品質マネジメントシステムを完全に整った状態に維持することを保証すること。

5 責任、権限及びコミュニケーション

5.1 責任及び権限

トップマネジメントによって責任及び権限が明確に定められ、組織全体に周知されていること。

以下の事項は、品質部門のような製造部門から独立した部門の責任にすること。

- 品質上重要な作業を規定通り確実に行うこと
- 品質上重要な原材料及びサービスの供給者を認定すること
- 原料、包装材料、中間体及び添加剤最終製品の承認又は否認を行うこと
- エラー（異常・逸脱）がないこと、又はエラーがあった場合はそれが十分に調査されていることを確認するための製造記録の審査が行われていることを保証にすること
- 品質に影響を及ぼすおそれのある工程、規格、製造法及び試験法の変更（4.3も参照）の審査及び承認、並びに失敗及び苦情の調査に参画すること
- 添加剤が別途な製造委託会社で製造並びに包装され保管されている場合でも、その承認又は否認の責任を持つこと
- 品質マネジメントシステムの自己点検プログラムを制定して実施すること
適切な管理（例えば、定期監査、教育訓練及び文書化）が行われる場合、添加剤製造業者は、幾つかの品質部門の業務を他の職員に委託してもよい。
業務ごとの組織図は会社のトップマネジメントとの関連と同様に部署間の関連を示すこと。
添加剤の品質に影響を及ぼす要員は、職務内容記述書を持つこと。

5.2 管理責任者

添加剤製造業者は、本ガイドの項目が適切に実施されることを確実にするために十分な権限をもつ管理責任者を任命すること。管理責任者は、顧客及び法規制要求の変更を含む品質マネジメントシステムへの適合性について、定期的にトップマネジメントに報告すること。

5.3 内部コミュニケーション

添加剤製造業者は、組織全体にGMP及び法規制要求、品質方針、品質目標及び方法を伝達するために適切なシステムを確実に設けること。コミュニケーションは、品質マネジメントシステムの有効性に関する情報も提供すること。

トップマネジメントは、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時報告を受けること。

6 マネジメントレビュー

6.1 一般

会社のトップマネジメントは、組織が継続して本ガイドに適合していることを確認するために、品質マネジメントシステムについて定期的にレビューを行うこと。

レビューは記録され、その中に改善の機会及び品質マネジメントシステムへの変更の必要性に関する評価を含めること。

6.2 レビューへのインプット

マネジメントによるレビューへのインプットには、例えば以下のような内容を含めること：

- 内部及び外部監査の結果
- 会社の業務遂行について顧客からのフィードバック

- 製品の適合性及び工程稼働
- 前回のマネジメントレビューからの実施事項
- 顧客からの苦情
- 是正又は予防処置の状況
- 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更

6.3 レビューからのアウトプット

マネジメントレビューでは、品質マネジメントシステムの改善並びに顧客及び法規制の要求事項への製品の適合性を改善するために必要な資源及び与えられた機会を特定すること。推奨された処置及び執られた処置について記録を作成すること。

補足3 製品実現

1 製品実現の計画

添加剤の製造業者は、製品の製造に必要な工程や管理を計画し、開発すること。

これらの計画と管理は、製品の製造に使用される製造工程、添加剤の規格、装置及び設備に適したものであること。

適切な工程と管理の計画における重要な点は、必要に応じて次の事項を含めること：

- 適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順を含め添加剤を含む品質上重要な原料についての文書化された試験プログラム、
- これらの計画が意図したとおりに実現されていることを示す証拠を提供し、トレーサビリティを実証することができる記録の作成と管理（4.2.4を参照）
- これらの計画を実行するための資源の提供、
- 汚染を最小限にするための環境、衛生管理プログラム。

2 顧客関連のプロセス

2.1 製品に関する要求の決定

添加剤の製造業者は、添加剤の品質、表示、配送に関する顧客の要求事項を明らかにすること。追加の要求事項が顧客に特有、法律又は法規制（例えば、薬局方の各条）か否かについて、両方で合意すること。顧客からの要求事項ではなくても、特定又は意図された用途に対して必要な要件であることが知られている場合には考慮すること。

2.2 製品に関する要求のレビュー

添加剤の製造業者と顧客は、供給の開始までに、7.2.1で確認された要求事項に相互に合意すること。製造業者は相互に合意した添加物の規格に一貫して適合する処理工程の能力と施設を持つこと。7.2.1で明確にされた要求事項が変更される場合には、供給の再開までに、この評価を繰り返すこと。

2.3 顧客とのコミュニケーション

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を設けること。規格や技術レポートのような文書のマスターコピーは管理された文書であること。顧客の問合せに対する回答、契約、注文処理の要件に対する規定を設けること。顧客からのフィードバックや苦情は文書化すること。重要な変更（4.3も参照）を顧客に通知すること。変更通知

に関する追加情報は、IPEC-アメリカカのSignificant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipientsを参照のこと。

3 デザイン及び開発

ISO 9001には設計及び開発活動の管理を確実に行うための要件が含まれている。そのような活動に関与する企業は、ISO9001の要求事項に従うことが推奨される。新添加剤や製造工程のデザイン並びに開発期間中は、GMPを完全に必ずしも適用できるとは限らない。ただし、医薬品に使用することが意図されている添加剤の開発ロットは、このガイドの適用規定に基づき製造すること。

4 購買

4.1 購買のプロセス

添加剤製造業者は、品質上重要な原材料及びサービスの供給者（例えば、下請製造業者及び外部試験機関）の選定及び承認の体制があること。品質部門による供給者の承認には、供給者が合意した要求事項に一貫して適合する適切な根拠に加えて品質マネジメントシステムの評価を求めること。これには供給者の製造施設の定期監査が必要となる。これらの活動の記録を保管すること。

原材料は認可された供給者から合意した規格に基づき購入すること。

4.2 購買情報

購入契約書には、添加剤の品質に重要な場合、注文する原材料又はサービスに以下の内容を記載すること。

- 原料及び包装仕様をトレースできる名称、タイプ、クラス、様式、グレード、項目コード番号又は、その他の正確な識別情報
- 図面、工程要件、検査指図及びその他関連技術データ、製品、手順、工程装置及び従業員の承認又は適格性評価の要件を含む
- 該当する受託製造業者及び外部試験機関では、本ガイドの適切な節の順守
- 品質上重要な原料では、重要な変更は添加剤製造業者に通知する旨の陳述

4.3 購買製品の検証

品質上重要な原材料の承認並びに出荷に関する手順書を設けること。

受領後、品質上重要な原材料は隔離保管して合格するまで使用しないこと。効果的な隔離保管は、適切な識別ラベル、サイン、その他マニュアルの文書システムにより構築可能である。物理的な在庫管理の代わりにコンピュータシステムを用いて隔離保管及び在庫管理を行う場合、未許可の原材料が使用できない管理システムであること。

イブラインを通して供給される原材料を隔離保管することは実現の可能性はない。これらの場合、添加剤製造業者は供給者と規格に不適合な原材料については通知する契約を締結すること。

汚染及び交差汚染を防止するよう作成された手順書に従い、所定の条件下で規定されたサンプリング方法のサンプリングを実施すること。

添加剤の生産において使用される品質上重要な原材料は、使用前に試験又は検証を行うこと。検証では、供給者の試験成績書の入手とその確認、実行可能であれば、少なくとも確認試験を含めること。新規の供給者に希に又は1回限りで実施される試験と日常的に実施される試験を分けて計画すること。

バルク輸送では、原材料の純度並びに汚染のないことを保証するために追加の管理を設けること（例えば、専用タンク、不正開封防止シール、洗浄証明書、分析試験、供給者の監査）。これらの手順、活動及び結果を記録すること。

EXCiPACT

Certification Standards for Pharmaceutical Suppliers:

Good Manufacturing Practices

仮訳

医薬品添加剤 GMP に関する要求事項

序文

既に ISO 9001:2008 「品質マネジメントシステム - 要求事項」に登録している多くの添加剤の製造業者や供給業者が、ISO 9001:2008 と医薬品添加剤 GMP の要求事項への適合を同時に評価されることを可能にする為に、EXCiPACT™は ISO 9001:2008 の附属書を開発した。ISO 9001:2008 に対するこの附属書は Joint・IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients 2006 に基づいている。その文書中の「手引き」("how to do ; 方法")は「監査基準」("what to do ; 目的")に変更され、ISO 9001:2008 で既にカバーされていた部分は削除され、本附属書の体裁となった。

医薬品添加剤を製造して販売する組織は、本附属書と対応する GDP に関する附属書の認証の取得について、同時に又は別々に、各自のビジネスの組合せによって選ぶことができる。以下の本文は、ISO 9001:2008 の見出しに基づいており、詳細は GMP の要件である：

太字の文章は、ISO 9001:2008 の見出しである。

標準字体の文章は GMP 要件である。

イタリック体の文章は ISO 9001:2008 から直接引用され、本附属書の記述は続けて記載されている。

本附属書を完全に理解するために、www.iso.org を経由して購入可能な ISO 9001:2008 と併せ読むことを推奨する。

0 はじめに

本文書は ISO 9001:2008 の附属書である。本附属書の認証を得ようとする組織は、国際認定フォーラム(IAF)のメンバーである国家認定機関(NAB)の認定に基づいて発行されている ISO 9001:2008 の認証（医薬品添加剤製品の製造や流通の領域をカバーしている）を保持しなければならない。ISO 9001:2008 の認証書を保持していない組織や ISO 9001:2008 の再認証を考えている組織では、本附属書及び ISO 9001:2008 の要求事項に対する評価が同時に行われることがある。

注釈. 医薬品添加剤のユーザーは供給者の適格性確認プロセスを通じて供給者の監査を実施するように規制当局から求められることが増々多くなっている。この基準の目的は、これらの監査の数を減らすことにあります。EXCiPACT™認定が、全ての顧客が供給者に求める適格性確認に常に適切とは限らないので、ユーザーの（特別な）用途によっては、医薬品添加剤の供給者への（直接）監査は必要となることがある。

0.1 一般

医薬品添加剤の製造は、本附属書と一致する GMP の原則に基づいて行わなければならない。医薬品添加剤 GMP の到達目標は、要望される品質特性を持つ安定した医薬品添加剤が製造されることを保証すること、製品の完全性と安定した品質を保証すること、製品の汚染を避けること、並びに適切な記録が維持されていることの保証することにある。

本書全体を通して「医薬品添加剤の GMP」は「GMP」、そして「添加剤」は「医薬品添加剤」を意味する。

添加剤が、薬局方規格（特定の添加剤の規格が存在する場合）に合致し、及び（又は）、適切な規制要件に適合しており、しかも医薬品添加剤 GMPs（例えば EXCiPACT™、IPEC-PQG Excipient GMP、USP < 1078 >）に従って製造、再包装、取扱いがされる時にのみ、それを医薬用グレードとすることができる。

本書には、医薬品添加剤の製造に GMP を適用することを補助する追加要件が含まれている。節の見出しは、ISO 9001:2008 のものと一致している。リストが“a)”から始まらないときは、ISO 9001:2008 中の対応する段落と前述のテキストへの追加記述がされている。例えば、追記事項が“f)”から始まる 6.2.2 がそれに当たる。ISO 9001 の参照は ISO 9001:2008 を指す。

0.2 プロセスアプローチ

ISO 9001 への追加要求事項はない。

0.3 ISO 9004 との関係

ISO 9001 への追加要求事項はない。

0.4 他の管理システムとの互換性

ISO 9001 への追加要求事項はない。

1 適用範囲

1.1 一般

本附属書では、「if/as applicable（該当するなら/該当する場合）」の語句が時々用いられている。しかし、ある要求事項に対してこの語句が付されている場合でも、「該当しない」と結論づけている文書化されたリスクアセスメントがない限り「該当する」と見做される。リスクアセスメントには、本附属書でカバーされていてその組織で実行されない作業（外部委託）も含まれなくてはならない。

目的と適用範囲

本附属書の適用範囲は、ISO 9001 に医薬品添加剤の GMP の最小要件を設定する追加の要求事項として機能することである。これらの原則は、製造工程中で、GMP の適用が開始されると決定された工程から適用することである（4.2.2 e 参照）。

注釈. 無菌の医薬品添加剤の製造では追加管理が必要となるので、本附属書の要件だけでは十分とはいえない。

附属書とその利用

本附属書中の要求事項の解説として、医薬品添加剤の IPEC-PQG GMP ガイド 2006 を参照されたい。

1.2 適用

本附属書は、ISO 9001 の認証を目的とする要求事項に対する追加の要件が含まれており、組織が医薬品添加剤の製造のために GMP への適合性を実証することを可能とする。

2 引用規格

ISO 9001 : 2008 品質マネジメントシステム—要求事項

WHO、飲用水の品質についてのガイドライン、第 4 版、2011⁴

⁴World Health Organization, Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland
(www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines/en/index.html)

3 用語及び定義

各セクションの定義と引用を参照。

医薬品添加剤

医薬品添加剤は、安全性が適切に評価され、意図的に薬物送達システムに取込まれる物質で有効成分（API）以外の物質である。

4 品質マネジメントシステム

4.1 一般要求事項

医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性がある製造、試験など他の操作が外部委託される
とき、組織は次の事項のことは行わねばならない。

- a) 品質マネジメントシステム内で品質と管理方法の責任を定義する（7.4 も参照）。
- b) 本附属書に従って適用される GMP の原則がそれらの操作に適用されることを明確にする。

注釈 品質リスクマネジメントは、継続的改善を認識し優先順位を付けるのに役立つ。

4.2 文書化に関する要求事項

4.2.1 一般

共通の理解と一貫性のある適用を容易にするために、品質（マネジメント）システムの設
計、組織化及び文書化された手順は具体化しなければならない。

品質マネジメントシステムの文書は次の事項を含めなければならない：

- e) GMP について組織の全体的な方針と取組内容
- f) 本附属書に適合させるために必要な文書化された手順
- g) 本附属書にある「該当する場合」という条項が実施されないとき、そのことを定義し正
当化する文書化されたリスクアセスメント

4.2.2 品質マニュアル

組織は、次の事項を含む品質マニュアルを確立し、維持しなければならない。

- d) 本附属書を品質マネジメントシステムとビジネスプロセスで用いる際の適用範囲の定義、
- e) 本附属書の完全な要件が各製造プロセスに適用される時点の確認と正当性の証明。

注釈：本附属書の GMP 原則は、医薬品添加剤の各製造プロセスで実施される点より前か
ら適用してもよい。

4.2.3 文書管理

製品の品質に影響を与える文書に対しては、管理者を定めなければならない。

品質部門は、これらの文書変更など、製品の品質に影響を与える文書を審査して承認しな
ければならない。

注釈：別途記載がなく、適切な管理が実施され文書化されている場合、品質部門は、本活
動を委託してもよい（5.5.1 を参照）。

電子文書は上記の文書管理システムの要求に適合すること。電子署名を文書で使用する場
合、手書き署名と同等の安全保障が保てるように配慮して管理すること。

注釈：電子文書と署名は、各局の規制要件を満たすことが必要である。

4.2.4 記録管理

組織は、下請業者の活動の記録、結果及びレポートについて何を保存するか、また誰が保
管するかを定めなければならない。電子記録は、他の記録で要求される管理と同じような
仕方で扱わなければならない。

品質記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業終了後に（実施順に）行い、記入者は
署名又はイニシャルと日付を書き込む。記入事項の修正には、署名又はイニシャルと修正
日を付け、元の記載が読み取れるようにしておかなければならない。

記録の保存期間は、添加剤の有効期限日又は最初のリテスト日を過ぎ1年以上でなければ
ならない。製造業者が有効期限又は再評価期限を定めていない場合は、記録の保存期間は
製造日から5年とする。

試験成績書（COA）及び適合認証書（COC）は、製造業者へ溯り製品トレーサビリティを
保証するために必要となる記録であり、COAの管理を確実にするために文書化した手順を
完備しなければならない。

4.3 変更管理

医薬品添加剤の供給業者によって提出される登録書類に影響を与える場合を含め、医薬品
添加剤の品質に影響を与える可能性のある「変更の評価と承認」に対する責任と必要条件
を定める文書化された手順を完備しなければならない。

変更の評価と承認は、実施前に行われなければならない。品質部門は、医薬品添加剤の品
質に影響を与える可能性がある重要な変更を承認しなければならない。医薬品添加剤の品
質への影響が重要であると判定された場合、そのような変更は、顧客及び必要に応じて規
制当局に通知しなければならない（7.2.3 参照）。また変更管理プロセスの記録は保存しな
ければならない。

バリエーションされたプロセス及び作業に行われた変更に関する影響について評価しなけれ
ばならない（7.5.2 参照）。

注1: ガイダンスとして IPEC-Americas のバルク医薬品添加剤のための変更管理ガイド (Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 2009) を参照すること。

注2: 品質リスクマネジメントは、計画する変更を評価するために利用することができる。その際、評価の努力と手続のレベルは、リスクのレベルに応じていること。

5 マネージメントの責任

5.1 マネージメントコミットメント

トップマネジメントは、品質マネジメントシステムの構築と実施、並びにその有効性を継続的に改善することに対するコミットメントの証拠を次の事項によって示さなければならない：

- f) GMP の目標が確立されることを確実にする。
- g) 組織内に本附属書の要件に適合していることの重要性を徹底させる。

5.2 顧客重視

トップマネジメントは、医薬品添加剤の GMP に関する顧客との要求事項を取決め、顧客の同意を取付け、更にこれに適合していることを確実にしなければならない。

5.3 品質方針

トップマネジメントは、品質方針について、次のような事項を確実にしなければならない。

- f) GMP の要件に準拠するようにコミットを含むこと。

5.4 計画

5.4.1 品質目標

トップマネジメントは、本附属書の要件を遵守するために目標を設定すること。

5.4.2 品質マネジメントシステムの計画

ISO 9001 への追加要件はない。

5.5 責任、権限及びコミュニケーション

5.5.1 責任及び権限

生産から独立した品質部門は、少なくとも次の責任を負わなければならない。

- 品質に重要な活動を識別し、規定通りに確実にを行うこと、
- 品質上重要な原材料及びサービスの供給者を認定すること、
- 原料、包装材料、中間体及び添加剤最終責任を承認又は否認を行うこと
- 重大な逸脱が十分に調査され文書化されていることを確実にを行うためバッチ記録を精査すること、

- 是正及び予防処置が実施されていることを確認すること、
- 品質に影響を与える装置、工程、規格、手順及び試験方法における重大な変更を承認すること（4.3 参照）、
- 工程指図書からの逸脱、試験や計測の不具合、及び苦情についての調査結果を承認すること、
- 添加剤が、契約の下で他社により製造、加工、包装或は保管される場合の承認又は否認承認を行うこと、
- 内部監査プログラムを開発し実施すること、
- 外部委託サービスの提供者が、本附属書の関連事項の遵守に合意したことを確認すること。

適切な管理がなされ文書化されている場合、品質部門はこれらの活動の一部を委任してもよい。

品質部門の独立性は、部門間の関係だけでなくトップマネジメントとの関係も示すことにより文書化して明示されなければならない。

5.5.2 管理責任者

トップマネジメントは、組織の管理層の中から管理責任者を任命しなければならない。管理責任者は、与えられている他の責任とかかわりなく、次に示す責任及び権限を持たなければならない。

d) 組織全体にわたって法規制要求事項に対する認識を高めることを確実にする。

5.5.3 内部コミュニケーション

GMP 及び法規制要求が可能な限り組織全体に周知されるようにする。

品質に重要な事柄は、文書化された手順に従って直ちにトップマネジメントに報告されなければならない(例えば、市場からの製品リコールにつながるような事)。

5.6 マネジメントレビュー

5.6.1 一般

注釈：マネジメントレビューで特定されたやむを得ない変更は、変更管理手順（4.3）により評価してから実施すること。

5.6.2 レビューへのインプット

マネジメントレビューへのインプットには次の情報を含めなければならない：

h) 新規、改訂又は提案の法規制要求

5.6.3 レビューからのアウトプット

マネジメントレビューからのアウトプットには、次の事項に関する決定及び処置すべてを含めなければならない。

- d) 法規制要求の見直しの結果により必要となった改善事項

6 資源の運用管理

6.1 資源の提供

組織は次の事項に必要な資源を明確にし、提供しなければならない：

- c) 適用可能であると判断された本附属書に記載された GMP 要件に適合すること。

6.2 人的資源

6.2.1 一般

組織は、添加剤の品質に大きく関わる要員の職務内容記述書を整備しなければならない。添加剤の設計、製造、包装、試験又は保管について指導を行うコンサルタントは雇われた目的について指導するための十分な教育、訓練、経験、またはそのいずれかを持たなければならない。記録には、品質マネジメントシステムのあらゆる観点からアドバイスするコンサルタントの名前、住所及び資格、及び提供できるサービスの種類をリスト化して維持管理しなければならない。

6.2.2 力量、教育・訓練及び認識

組織は次の事項を実施しなければならない：

- f) 従業員の役割に係る本附属書の要件を含む訓練を適格者によって確実に行うこと、
- g) 割り当てられた職務を遂行する前に、訓練が確実に行われること、
- h) 更に訓練は次の内容が含まれていることを確実にすること、
 - i. GMP の原則と本附属書の内容、
 - ii. 添加剤の品質に対する汚染のリスク、
 - iii. 添加剤が汚染されている場合のエンドユーザー/患者への潜在的危険性、
 - iv. 指定された手順からの逸脱により製品品質と使用に与える潜在的影響、
 - v. 個人の衛生状態の不備から添加剤を汚染させる危険性、
 - vi. 手順における重大な失敗や逸脱についての報告、
- i) 従業員に本附属書の適用可能な要素を周知徹底させるために、十分な頻度で GMP の再教育訓練が確実に行われること。

6.2.3 従業員の衛生

添加剤を汚染から守るため、組織は、従業員自身やその活動により添加剤を汚染するリスクのある区域を特定するためのリスクアセスメントを行わねばならない。以下の事項については、添加剤の汚染を防止するために最低限考慮しなければならない：

- a) 従業員自身と個人防護器具を含む従業員の服装
- b) ポケットの中にある物を含む離れやすい物
- c) 指定された区域への不正立ち入り（6.3 参照）
- d) 明らかな疾患や外傷を有する人からの潜在的な影響、
- e) 食品、飲み物、個人用の薬、たばこ製品又はその類似品の貯蔵並びに使用。

現行の添加剤の汚染リスクを最小限に抑える管理が効果的であると見なされない場合には、更に追加の方策を文書化して実行しなければならない。

6.3 インフラストラクチャー

原料、中間体及び添加剤の汚染や取り違えを防ぐために、インフラストラクチャーを設計し、操作し、洗浄し並びに維持しなければならない。

建物、及び（又は）設備の欠陥により添加剤が汚染の危険の恐れのある区域を識別するために、組織はインフラストラクチャーの使用目的に基づいてリスクアセスメントを実施しなければならない。添加剤が汚染の危険にさらされている場所を特定するために、リスクアセスメントは少なくとも次のことを考慮しなければならない：

- a) 操作する場所（例えば、内部、外部）、
- b) 建物や設備の修理状況
- c) 適した大きさ、構造、及び場所、
- d) 適切に建物や設備の環境を清潔に維持する能力、
- e) 添加剤の品質に影響を与えうる操作、
- f) 空気汚染物質（特に感作性又は毒性の高い物質）の存在。

添加剤の汚染リスクを最小限に抑える管理が効果的であると見なされない場合には、更に追加の方策を文書化して実行しなければならない。

欠陥のある機器は、使用されないように確実に管理しなければならない。

添加剤の品質に影響を与える可能性がある機器は、意図したとおり、それが機能していることを確認するために最初に使用する前に点検しなければならない。

機器は、洗浄と保守が容易になるように配置し設置しなければならない。品質に重要な機

器の使用、洗浄と保守について記録を残さなければならない。機器の状態が容易に確認できるようにしなければならない。装置は、接触面が、非反応性、無添加、無吸収であるような構造にすること。

交叉汚染を防止するための措置が講ぜられていても、措置の有効性が実証されていない限り、感作性又は毒性が高い物質を扱う工程は添加剤で 사용되는工程から隔離しなければならない。

組織は、原材料の生産、貯蔵並びに輸送で 사용되는ユーティリティーや工程原料（例えば、窒素、圧縮空気、蒸気、潤滑油等）による添加剤の品質へのリスクを考慮してリスクアセスメントを実施しなければならない。また特定されたリスクを軽減するために適切な管理措置を施さなければならない。

添加剤の品質に影響を与える可能性があるコンピュータシステムは、運用、保守、バックアップ又はアーカイブ（所定期間保存）、災害復旧用に文書化した管理方法がありソフトウェア、ハードウェア又はデータへの不正アクセスや変更を防止するための対策を含まなければならない。また添加剤の品質に影響を与える可能性があるコンピュータシステムへの変更は検証し、文書化しなければならない（4.3 節参照）。

添加剤と接触する場所で使用される水は、文書化された規格に適合し、目的とする用途に適した品質であるように監視されなければならない。そうでない場合は、水は最低でも WHO の「飲料水の水質ガイドライン」を満たさなければならない。

そのような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、証拠と適切な根拠を文書化しなければならない。

製品に接触する水は、システムにおいて汚染又は逆流を防止できるような方法で調製され、配送されなければならない。

立入り制限区域として指定された建物や設備の区域への立入りは管理されなければならない。

6.4 作業環境

医薬品添加剤汚染のリスクを最小限に抑えるために、作業環境を管理しなければならない。必要な管理を決定するために文書化されたリスクアセスメントを実施しなければならない。

文書化されたリスクアセスメントとして、該当する場合、次の管理を考慮しなければならない：

- a) 空調システム（air handling system）、
- b) 特別な環境、
- c) 清浄度と衛生状態、
- d) 廃棄物の分別及び処分、
- e) 防虫管理、
- f) その他本附属書で必要とされるリスクアセスメント。

作業環境の維持が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。

6.4.1 空調設備

リスクアセスメントにより、空気システムの必要性が指摘された場所では、添加剤の適切な保護を保證できるようにシステムを設計し、維持しなければならない。そして有効性を実証すること。

6.4.2 環境管理

リスクアセスメントにより環境管理の必要性が指摘された場所では、製品の品質を確保するために環境を監視しなければならない。不活性雰囲気が必要な場合、不活性ガスを品質に重要な原料又は中間体として扱われなければならない（7.4.3 参照）。制御された環境で障害が発生した場合、組織は調査を行わなければならない。そのような障害により医薬品添加剤の品質が損なれなかったことを示すために、証拠や適切な根拠を文書化すること。

6.4.3 清掃と衛生条件

リスクアセスメント（6.4 参照）により、清掃や衛生条件の必要性が指摘された場所では、組織は清掃と衛生条件の責務を割り当てる手順を文書化すること。また清掃の記録を維持しなければならない。廃棄物は分離して、適時・適切に処分しなければならない。廃棄物を直ちに処分しない場合、適切な識別をすること。

6.4.4 防虫管理

リスクアセスメント（6.4 参照）から、防虫管理の必要性を確認した場所では、組織は防虫管理プログラムを文書化すること。

6.4.5 照明

清掃、保守並びに操作が容易になるように十分な照明を提供すること。添加剤が作業現場

に置かれたり、保管されていたりする場所では、その場所での照明設備は破損防止型、又は保護型とすること。

6.4.6 排水

添加剤が作業現場に置かれたり、保管されていたりする場合、その区域の排水設備は適切な大きさとすること。下水道に直接接続された排水溝は、逆流を防止するために空気遮断器や他の機械装置を備えること。

6.4.7 洗浄とトイレ設備

従業員が利用する洗浄設備は、適切な衛生基準を維持できることを確認して提供すること。清潔なトイレ設備は作業区域から独立しているが、作業区域に容易にアクセスできること。従業員の衛生リスクアセスメントで指摘された場所では、シャワー、及び（又は）着替え設備を提供すること。（6.2.3 参照）。

7 製品実現

7.1 製品実現の計画

組織は、製品実現の計画にあたって次の各事項について適切に明確化しなければならない。

- e) 適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順など、品質に重要な影響を及ぼす原料、中間体及び添加剤のために行う文書化された試験プログラム
- f) 添加剤の汚染のリスクを最小限にする環境や衛生の管理プログラム
- g) 添加剤の保管や流通に関する活動を記載した手順書
- h) 本附属書の他のセクションで記述されているリスクアセスメントにより確認された行動の実施

再生可能な添加剤、反応物又は中間体を含む再生又は回収した原料の使用は正当化されること。

7.2 顧客関連のプロセス

7.2.1 製品に関連する要求事項の明確化

製品に関連する法令や規制の要求事項は、最低限、次の内容を取り上げなければならない。

- ・ TSE/ BSE を含む公定書一般要求事項
- ・ 残留溶媒
- ・ 金属不純物

通知すること及び（又は）顧客からの事前承認書を必要とする変更は明確にすること。

7.2.2 製品に関連する要求事項のレビュー

ISO 9001 への追加要件はない。

7.2.3 顧客とのコミュニケーション

組織は、次の事項に関して顧客とのコミュニケーションを図るための効果的な方法を明確にし、実施しなければならない。

- d) 重要な変更 (4.3 と 7.2.1 も参照)、
- e) 添加剤の納入後に判明した重大な逸脱 (7.2.1 と 7.2.2 を参照)
- f) 製品のリコール

製造業者のオリジナル COA までトレースできる COA (試験成績書) を、出荷されるバッチ毎に提供しなければならない。

添加剤が供給者によって製造されていない場合には、元の製造業者の名称と製造所を顧客に通知しなければならない。

添加剤の製造が外部委託である場合、その事を顧客に通知しなければならない。

7.3 設計・開発

添加剤の開発バッチが本附属書にどの程度適合しているかを顧客に通知しなければならない (7.2.1 を参照)。

7.3.1 設計・開発の計画

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.2 設計・開発へのインプット

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.3 設計・開発からのアウトプット

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.4 設計・開発のレビュー

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.5 設計・開発の検証

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.6 設計・開発の妥当性の確認 (バリデーション)

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.7 設計・開発の変更管理

ISO 9001 への追加要件はない。

7.4 購買

7.4.1 購買プロセス

品質に重要な原料やサービスは特定し、正当化されること。

注：リスクアセスメントの手法は、品質に重要な原料とサービスを確認するために有用な方法です。

品質に重要な原料やサービスの供給者は、供給者が合意した要求事項に常に合致しうることの十分な証拠を含む品質マネジメントシステムの評価記録を作成した後に、品質部門から承認されなければならない。

組織は、受託製造業者もしくは外部試験機関が本附属書の関連事項に従うように求めなければならない（4.1 を参照）。

一次包装材料の規格を定め、添加剤の特性と安定性に基づく個々の添加剤のための一次包装材料を手順書に定めなければならない。

7.4.2 購買情報

組織は、添加剤の品質に影響を与える可能性がある原料に関する、委託先もしくは他の重要な変更が供給業者から通知されるように要求すること。

7.4.3 購入製品の検証

品質に重要な影響を及ぼす原料（印刷済ラベルを含む）の受け入れは、試験又は他の方法で検証され使用が承認されるまで、物理的もしくは管理上の隔離処置をしなければならない。例えばパイプラインを介して供給される原料のように隔離保管ができない場合には、添加剤製造業者は原料が規格に不適合になった場合、供給者が添加剤製造業者に通知する契約を取り決めること。

組織は、購入した製品の確認や品質を検証するための管理を定義し、文書化すること。

サンプリングは、汚染や交差汚染を防止するための手順書に基づいて行われなければならない。

添加剤の生産に於いて使用される品質上重要な原材料は、使用前に試験または検証を行うこと。サンプリングされない原料は、その品質を保証するために別の方法で管理すること。バルク輸送では、原材料に汚染がないことを保証する管理をすること。

7.5 製造及びサービス提供

7.5.1 製造及びサービス提供の管理

管理された状態には、次の事項のうち該当するものを含めなければならない：

a) 製品の特性を述べた情報が利用できる。

ISO 9001 への追加要件はない。

b) 必要に応じて、作業手順が利用できること、

バッチ工程では、製造指図書を製造エリアに配付すること。連続的製造工程に於いては、工程を定義し、記録を確認できること。

生産される添加剤の各バッチの記録を残すこと。また記録にはバッチの製造及び管理に関連する情報を含めること。添加剤の品質にとって重要な箇所の記録には、次のことを含めなければならない：

- 各工程が完了した日時、又は重要なパラメータの日時の記録、
- 重要な各工程、作業、または管理パラメーターの実施及び直接監督または点検した職員の特定、
- 使用する主要な装置及びラインの特定、
- 装置と器具の洗浄、
- 規定された作業範囲への適合、
- トレーサビリティを可能とする原材料の情報、（例えば、ロット番号、原料または中間体の量、それを添加した時間等）、
- サンプリング実施の記述、
- 工程内及び試験室の管理結果、
- 標示に関する管理記録、
- 不具合、逸脱及びそれらの調査、
- 最終製品の検査結果、

更に該当する場合：

- 特定のロットの製造量及び理論収量（百分率）に関する記述、
- 混合ロットの均質性の検証。

品質上重要な装置の使用記録は、一連の洗浄、設備の保全並びに製造活動の確認ができる

こと。多目的な装置を使用する場合、使用記録で以前の使用状況を特定できること。

包装及びラベルの管理は、文書化して、次のことを確実にしなければならない：

- ・現在の包装作業では、必要のない原材料がないことを確実にするために、包装および表示の施設を使用する直前に検査する、
- ・正しい情報を含んで、正しいラベルを印刷、発行する、
- ・ラベルの情報は、消えないこと、
- ・すべての容器が正しい標示であること、余剰なラベルは直ちに廃棄、又は管理された保管場所に返却される、

溶媒を回収し再使用する場合、再使用当該溶媒のための適切な基準に適合することを確実にするため管理すること。

c) 適切な装置を使用している、

組織は、装置の洗浄および消毒の手順を策定し、妥当性を示して、その効果の根拠を示すこと。

装置及び器具類は洗浄し、添加剤の品質に重要なものについては消毒すること。装置の洗浄/消毒状況を確認すること。

装置の洗浄の頻度は組織が定め妥当性を示すこと。

d) 監視機器及び測定機器が利用でき、使用している、

ISO 9001 への追加要件はない。

e) 監視及び測定が実施されている、

サンプリング方法を文書化し、サンプリングの時期と場所を定め、サンプルが代表例で明確な表示となることを確実にすること。工程内サンプルは最終ロットの製造にもどさないこと。

f) 製品のリリース、顧客への引渡し及び引渡し後の活動が実施されている。

ISO 9001 への追加要件はない。

7.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスの妥当性確認

添加剤の製造プロセスの一貫した作業は、プロセスパラメータ、製品の特質、及びその相互関係の知識に基づいて実証すること。

配合又は混合の目的が、最終ロットの均一性を保証する場合、そのようなプロセスで均一な状態が達成されることを実証すること。

重要な変更後は、プロセス能力への影響を評価すること。

7.5.3 識別及びトレーサビリティ

識別及びトレーサビリティは、品質上の重要な原料、包装材料、中間体及び最終添加剤の規定要求事項である。保管容器が識別され、その内容物が表示されなければならない。

記録により、原料から最初の顧客への配送まで添加剤が追跡できること。連続製造工程により製造される添加剤に使用される原料の追跡と識別に使用される方法を特定すること。

組織は、添加剤の起源とトレーサビリティの情報を顧客に伝えるプロセスがあることを確実にしなければならない。

トレーサビリティを容易にする書類及び試験成績書を、顧客と合意した通り配送毎に提供しなければならない。

添加剤のラベルには次の内容を記載しなければならない。

- a) 添加剤の名称とそのグレード（該当する場合）、
- b) 組織の名前と住所、
- c) バッチ番号、
- d) 特別な保管条件（該当する場合）。

7.5.4 顧客の所有物

ISO 9001 への追加要件はない。

7.5.5 製品の保存

保管条件を維持しなければならない。包装、原料、中間体又は添加剤の品質特性の維持のために重要である場合は、保管条件を監視し記録しなければならない。指定された保管条件からの逸脱がある場合は評価しなければならない。容器、ラベル、栓を保護し、添加剤の汚染、損傷及び劣化のリスクを最小限に抑え、混同を防止するための、保管及び取扱い手順を定義しなければならない。

添加剤は、その有効期間及び（又は）リテスト期間内の供給を保証できるようなシステム

を備えなければならない。

輸送サービスの提供業者は、要求される条件を維持するために、要求される輸送上の管理条件を備えなければならない。

非専用の機器によってバルク輸送を行うときは、検証に基づいた洗浄手順を荷積みと荷積み間に適用するとともに、限定及び（又は）許可された前貨物のリストを輸送会社に提供しなければならない。洗浄の記録は保存しなければならない。

輸送する製品への不正アクセスがあった場合の証拠を提供するために、不正開封防止シールなどの手立てを講じなければならない。

組織は、添加剤包装システムの選択方法を正当化して文書化しなければならない。添加剤の包装システムは、次の機能を含まなければならない：

包装を維持するために必要な特別貯蔵条件などを定めた包装の仕様書、

- a) 添加剤と相互作用のない、又は添加剤を汚染させない容器、
- b) 不正開封防止シール、
- c) 再包装用に容器を再利用する場合、旧ラベルの除去方法を含む検証した洗浄手順を適用すること。洗浄の記録は保管すること。

注. 不正開封防止シールは独特なデザインになっており、再使用が難しいユニークな識別特性を有していなければならない。それぞれの不正開封防止シールは追跡可能であり、問題が起こった時には、添加剤製造業者により説明され、一旦シールが壊れたら、そのシールは再利用できない。

7.6 監視及び測定機器の管理

ISO 9001 への追加要件はない。

8 測定、分析及び改善

8.1 一般

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2 監視及び測定

8.2.1 顧客満足度

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2.2 内部監査

組織は、品質マネジメントシステムの次の事項が満たされているか否かを明確にするために、あらかじめ定められた間隔で内部監査を実施しなければならない。

c) 本附属書の要件に適合する。

添加剤最終製品の品質に対する活動の重要性は、監査の頻度を決める要因とすること。

8.2.3 プロセスの監視及び測定

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2.4 製品の監視及び測定

使用目的に適した試験方法を確立し文書化すること。

もし組織が製品が薬局方や公定書に準拠していることを要求する場合：

- 非公定書の分析試験が、公定書の方法と少なくとも同等であることを示すこと。
- その方法は適用される通則や通知に適合すること。
- 現行の薬局方又は公定書をモニターする職責を割り当てること。

添加剤の品質特性を監視・管理するための手順書を確立すること。これらには、該当する場合、次の事項を含める：

- a) 試液、標準品の調製及び使用を含む試験室の管理、
- i. 試験室の管理は以下に含まれる規格及び基準との一致を保証するために必要な試験から得られる全データを含むこと。これらの管理記録では次の内容が含まれていること：
 - 試料の識別とトレーサビリティ、
 - 使用した試験方法、
 - 試料調製を含む生データ、
 - 行われた計算、
 - 試験結果と制定した規格との違いの比較、
 - 個々の試験の実施者名及び試験が行われた日付。
 - ii. 試験室の試薬及び試液の調製に関する文書化された手順及び記録があること。試薬及び溶液、名前、濃度及び使用期限を表記すること。

iii. 一次標準品と購入試薬は、受領書で確認し、適切に保存しなければならない。一次標準品に対する二次標準品の適格性確認のための文書化した手順書(調製方法、認証方法及び保管方法を含む)があること。再評価期間は2次標準品に対し定め、各ロットを手順書に従って定期的に再認定すること。

b) 添加剤の試験及び出荷

i. 試験結果に加えて、適切な製造文書は添加剤最終製品の出荷判定よりも前に評価されている手順であること。

品質部門は添加剤最終製品の出荷に責任を負うこと。

注: 連続的工程によって製造される添加剤に関して、その添加剤が製品規格書に適合していることの保証は、工程内試験の結果またはその他の工程管理記録を通じて行われても良い。

c) 規格外試験結果の調査、

i. 規格外(OOS)試験結果は、手順書に従って調査し、文書化すること。

オリジナル結果/データを無効にする原因を特定できない場合、OOSの手順には、少なくとも次の内容を定義しなければならない。

- a) どの統計手法を用いどの様な状況下であったかを明確にすること、
- b) 再試験の結果の採用判断基準、
- c) 再サンプリングの判断基準、

d) 添加剤の各バッチサンプルの保存

i. 特に正当化されかつ文書化されない限り、添加剤の各バッチの代表的なサンプルを保存すること。

ii. 包装された添加剤の保管期間は、正当化され、有効期限又は再評価期間に基づいていること。

iii. バルク添加剤の保管期間は、正当化され、有効期限又は再評価期間に基づいている、あるいは顧客への配送期間に基づいていること。

iv. 添加剤最終製品の推奨保管条件に一致しており、容易に取出すことができる安全な場所に保存すること。

v. サンプルサイズは、完全な規格試験を実施するために必要な量の少なくとも2倍量であること。

e) 試験成績書の作成と発行について、試験成績書は、少なくとも次の内容を含むこと。

- 添加剤の名称及びグレード(該当する場合)並びに参照した公定基準、
- 製造者名及び製造場所、

- 製造日、
- ロット又はバッチ番号、
- 有効期限、リテスト日又は再評価日
- 要求規格に準拠していることのステートメント、
- 本付属書を遵守していることのステートメント、
- 特に明記して説明されていない限り、ロット又はバッチに固有な分析結果、
- 合否判定基準、
- 分析方法の参照資料、
- 試験成績書を承認した人の名前と役職。

f) 不純物の試験方法と限度値、

- i. 添加剤の製造業者は、既知不純物及び好ましくない既知微生物を同定し限度値を設定すること。

注：限度値は適切な安全性データ、又は公式ガイド及び公定書（例えば、残留溶媒及び金属触媒）に記載されている限度値に基づくこと。

g) 添加剤の安定性評価、

- i. 組織は、ヒストリカルデータや特定の研究に基づいて添加剤の安定性を評価すること。組織は、有効期限又はリテスト期間を定義し、正当化すること、またこのことが顧客に伝達されることを確実にすること。

8.3 不適合製品の管理

該当する場合には、組織は、次の一つ又はそれ以上の方法で、不適合製品を処理しなければならない：

- e) 再加工は、その方法で添加剤が製造されてもよい旨を既に文書化されている場合にのみ行うこと。
- f) 再処理は、次のことを考慮したリスク評価を品質部門が文書化した後のみに行うこと：
 - 再処理の結果として生じる新たな不純物、
 - 再処理を管理するための追加試験、
 - オリジナルロットへの記録とトレーサビリティ、
 - 再処理された添加剤の適切な許容基準値、
 - 安定性への影響又は再評価期間の妥当性、
 - 添加剤の性能への影響。

リスクアセスメントに続いて、添加剤の品質へのリスクを最小化するための管理を文書化

し実施すること。

g) 汚染や不良を許容あるいは検出限度未満にするための汚染あるいは不良バッチのブレンドは、本附属書の下では認められない。

再加工と再処理の記録を保管すること。他のバッチ/製品及びバリデートされたプロセスやその活動への影響を評価するために、不適合の発生を調査すること。

添加剤の回収方法を規定している手順書があること。すべての回収プロセスを文書化し、製造業者に通知し、その記録を保管すること。回収された添加剤を識別し、隔離すること。

不適合製品が発生した場合には、影響が他のバッチにも出ていないか確かめるために、調査を実施すること。

品質部門による品質の評価が完了するまで、返品された添加剤を識別し、不注意な使用又は販売のためのリリースを防ぐために管理すること。返品された添加剤について適合性が確認され、別の製薬顧客へ販売できるようにする場合、サプライチェーンを通じて要求される保管、及び（又は）、輸送条件との整合性及び適合性を考慮して評価すること。記録には、返品の理由と新たな措置についてなされた決定を含めること。

8.4 データの分析

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5 改善

8.5.1 継続的改善

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5.2 是正処置

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5.3 予防処置

ISO 9001 への追加要件はない。

EXCiPACT

Certification Standards for Pharmaceutical Excipient Suppliers:

Good Distribution Practices

仮訳

医薬品添加剤の GDP に関する要求事項

序文

既に ISO 9001:2008「品質マネジメントシステム - 要求事項」に登録している多くの添加剤の製造業者や供給業者が、ISO 9001:2008 と医薬品添加剤 GDP の要求事項への適合を同時に評価されることを可能にするために、EXCiPACT™ は ISO9001:2008 の附属書を開発した。ISO9001:2008 に対するこの附属書は、IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients 2006 に基づいている。その文書中の「手引き」(“how to do ; 方法”) は監査基準 (“what to do ; 目的”) に変更され、ISO9001:2008 で既にカバーされていた部分は削除され、本附属書の体裁となった。

医薬品添加剤を製造して販売する組織は、本附属書と対応する GMP に関する附属書の認証の取得について、同時に又は別々に、各自のビジネスの組合せによって選ぶことができる。

本文は、ISO 9001:2008 の見出しに基づいており、詳細は GDP の要件である：

太字の文章は、ISO 9001:2008 の見出しである。

標準字体の文章は GDP 要件である。

イタリック体の文章は ISO9001:2008 から直接引用され、本附属書の記述は続けて記載されている。

本附属書を完全に理解するために、本附属書は ISO 9001:2008 と併せ読むことを推奨する。そのスタンダードのコピーは、著作権及びライセンスの理由から、ここには含めていない。

0 はじめに

本文書は ISO 9001:2008 の附属書である。本附属書の認証を得ようとする組織は、国際認定フォーラム(IAF)のメンバーである国家認定機関(NAB)の認定に基づいて発行されている ISO9001:2008 の認証(医薬品添加剤製品の製造や流通の領域をカバーしている)を保持しなければならない。本附属書及び ISO 9001:2008 の要求事項に対する評価が同時に行われることがある。

注釈： 医薬品添加剤のユーザーは供給者の適格性確認プロセスを通じて供給者の監査を実

施するように規制当局から求められることが増々多くなっている。この基準の目的は、これらの監査の数を減らすことにある。EXCiPACT™ 認定が、全て顧客が供給者に求める適格性確認に常に適切とは限らないので、ユーザーの（特別な）用途によっては、医薬品添加剤の供給者への（直接）監査は必要となることがある。

0.1 一般

医薬品添加剤の流通は、本附属書と一致する GDP に基づいて行われなければならない。医薬品添加剤 GDP の到達目標は、サプライチェーン全体を通じてトレーサビリティを確保すると同時に、医薬品添加剤の品質及び均一性を維持することである。

文書全体を通じて、「医薬品添加剤の GDP」は、「GDP」、そして「添加剤」は、「医薬品添加剤」を意味する。

添加剤が、薬局方規格（特定の添加剤の規格が存在する場合）に合致し、及び（又は）適切な規制要件に適合しており、しかも医薬品添加剤 GMPs（例えば EXCiPACT™、IPEC-PQG Excipient GMP、USP <1078>）に従って製造、再包装、取扱いがされる時のみ、医薬用グレードとすることができる。

単に分析試験及び/又は再包装に基づいて非医薬用グレードの製品を医薬用グレードにアップグレードすることはできない。

市場に医薬用グレードの製品がなければ、非医薬用グレードの製品が以下の場合に利用できる：

- ・添加剤の製造業者の適格性が確認されている（7.4.1 参照）
- ・添加剤が本附属書の他の関係する項に従って調製されている
- ・非医薬用グレードであることが顧客に伝えられている（7.2.3 参照）
- ・添加剤が十分に試験されている（8.2.4 参照）

本書は、医薬品添加剤の供給に GDP を適用することを補助する追加要件が含まれている。節の見出しは、ISO 9001:2008 のものと一致している。リストが“ a) ”から始まらないときは、ISO 9001:2008 中の対応する段落と前述のテキストへの追加記述がなされている。例えば、追記事項が“ f) ”から始まる 6.2.2 がそれに当たる。ISO9001 の参照は ISO 9001:2008 を指す。

0.2 プロセスアプローチ

ISO 9001 への追加要求事項はない。

0.3 ISO 9004 との関係

ISO 9001 への追加要求事項はない。

0.4 他の管理システムとの互換性

ISO 9001 への追加要求事項はない。

1 適用範囲

1.1 一般

本附属書では、“「if/as applicable (該当するなら/該当する場合)」の語句が時々用いられている、しかし、ある要求事項に対してこの語句が付されている場合でも、「該当しない」と結論づけている文書化されたリスクアセスメントがない限り「該当する」と見做される。リスクアセスメントには、本附属書でカバーされていてその組織で実行されない作業（外部委託）も含まれなくてはならない。

注釈：IPEC Good Distribution Practices Guide (GDP) に表 1 として含まれる「Matrix of Applicability (適用性に関するマトリックス)」が適用性を決めるガイダンスとして利用できる。

目的と適用範囲

本附属書の適用範囲は、ISO 9001 の要求事項への医薬品添加剤としての GDP に関する要求事項の追加である。これらの原則は、医薬品添加剤のオリジナル製造業者以外のサプライチェーンにおけるいかなる団体にも適用されるものである。

附属書とその利用

本附属書は、詳細なガイダンスを提供している現行の IPEC Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients と組み合わせて利用されるべきである。

1.2 適用

本附属書は、ISO 9001 の認証を目的とする要求事項に対する追加の要件が含まれており、組織が以下の項目に関し医薬品添加剤 GDP への適合性を実証することを可能にする：

- ・ バルク又は包装された添加剤の輸送
- ・ 倉庫保管（包装されたの添加剤の保管）
- ・ 包装された添加剤の仲介、取引、転売
- ・ 包装、再包装及び加工処理

- ・ サンプルング、試験、及び再試験
- ・ 再ラベリング
- ・ バルク品の取り扱い及びバルク品の保管

2 引用規格

ISO 9001:2008、品質マネジメントシステム - 要求事項⁵

WHO、飲用水の品質についてのガイドライン、第4版、2011

⁵ World Health Organization, Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27, Switzerland
(www.who.int/water_sanitation_health/dwq/guidelines/en/index.html)

3 用語及び定義

定義及び引用の項参照

医薬品添加剤

医薬品添加剤は、安全性が適切に評価され、意図的に薬物送達システムに取込まれる物質で有効成分（API）以外の物質である。

4 品質マネジメントシステム

4.1 一般要求事項

医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性がある製造、試験など他の操作が外部委託される
とき、組織は次の事項のことは行わねばならない：

- a) 品質マネジメントシステム内で品質と管理方法の責任を定義する（7.4も参照）。
- b) 本附属書に従って適用される GDP の原則がそれらの操作に適用されることを明確にする。

注釈 品質リスクマネジメントは、継続的改善を認識し優先順位を付けるのに役立つ。

4.2 文書化に関する要求事項

4.2.1 一般

共通の理解と一貫性のある適用を容易にするために、品質（マネジメント）システムの設計、組織化及び文書化された手順は具体化しなければならない。

品質マネジメントシステムの文書は次の事項を含めなければならない：

- e) GDP について組織の全体的な方針と取組内容
- f) 本附属書に適合させるために必要な文書化された手順
- g) 本附属書にある「該当する場合」という条項が実施されないとき、定義し正当化する文書化されたリスクアセスメント

4.2.2 品質マニュアル

組織は、次の事項を含む品質マニュアルを確立し、維持しなければならない：

d) 本附属書を品質マネジメントシステムとビジネスプロセスで用いる際の適用範囲の定義、

4.2.3 文書管理

製品の品質に影響を与える文書に対しては、管理者を定めなければならない。

品質部門は、これらの文書変更など、製品の品質に影響を与える文書を審査して承認しなければならない。

注釈：別途記載がなく、適切な管理が実施され文書化されている場合、品質部門は、本活動を委託してもよい（5.5.1を参照）。

電子文書は上記の文書管理システムの要求に適合すること。電子署名を文書で使用する場合、手書き署名と同等の安全保障が保てるように配慮して管理すること。

注釈：電子文書と署名は、各局の規制要件を満たすことが必要である。

4.2.4 記録管理

組織は、下請業者の活動の記録、結果及びレポートについて何を保存するか、また誰が保管するかを定めなければならない。電子記録は、他の記録で要求される管理と同じような仕方で扱わなければならない。

品質記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業終了後に（実施順に）行い、作業及び記入を行った者は署名又はイニシャルと日付を書き込む。記入事項の修正には、署名又はイニシャルと修正日を付け、元の記載が読み取れるようにしておかななければならない。

記録の保存期間は、添加剤の有効期限日又は最初のリテスト日を過ぎ1年以上でなければならない。製造業者が有効期限又は再評価期限を定めていない場合は、記録の保存期間は製造日から5年とする。

試験成績書（COA）及び適合認証書（COC）は、オリジナル製造業者へ溯り製品トレーサビリティを保証するために必要となる記録であり、COAの管理を確実にするために文書化した手順を完備しなければならない。

4.3 変更管理

医薬品添加剤の供給業者によって提出される登録書類に影響を与える場合を含め、医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性のある変更の責任並びに必要な条件と承認を定める文書化された評価手順を完備しなければならない。変更の評価と承認は、実施前に行われなければならない。品質部門は、医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性がある重要な変更を承認しなければならない。医薬品添加剤の品質への影響が重要であると判定された場合、そのような変更は、顧客及び必要に応じて規制当局にできうる限り事前に通知しなければならない（7.2.3 参照）。又変更管理プロセスの記録は保存しなければならない。

バリエーションされたプロセス及び作業に行われた変更に関する影響について評価しなければならない（7.5.2 参照）。

注釈 1: ガイダンスとして IPEC-Americas のバルク医薬品添加剤のための変更管理ガイド（Significant Change Guide for Bulk Pharmaceutical Excipients 2009）を参照すること。

注釈 2: 品質リスクマネジメントは、計画する変更を評価するために利用することができる。その際、評価の努力と手続のレベルは、リスクのレベルに応じていること。

5 マネージメントの責任

5.1 マネージメントコミットメント

トップマネジメントは、品質マネジメントシステムの構築と実施、並びにその有効性を継続的に改善することに対するコミットメントの証拠を次の事項によって示さなければならない：

- f) GDP の目標が確立されることを確実にする。
- g) 組織内に本附属書の要件に適合していることの重要性を徹底させる。

5.2 顧客重視

トップマネジメントは、医薬品添加剤の GDP に関する顧客との要求事項を取決め、顧客の同意を取付け、更にこれに適合していることを確実にしなければならない。

5.3 品質方針

トップマネジメントは、品質方針について、次のような事項を確実にしなければならない。

- f) GDP の要件に準拠するようにコミットを含むこと。

5.4 計画

5.4.1 品質目標

トップマネジメントは、本附属書の要件を遵守するために目標を設定すること。

5.4.2 品質マネジメントシステムの計画

ISO 9001 への追加要件はない。

5.5 責任、権限及びコミュニケーション

5.5.1 責任及び権限

独立した品質部門は、少なくとも次の責任を負わなければならない：

- ・ 品質に重要な活動を識別し、規定通りに確実にを行うこと、
- ・ 医薬品添加剤、品質上重要な原材料及びサービスの供給者を認定すること、
- ・ どの逸脱も十分に調査されていることを確実にするためにバッチ記録を精査すること、
- ・ 是正及び予防処置が実施されていることを確認すること、
- ・ 包装材料及び添加剤の合否判定
- ・ 品質に影響を与える装置、工程、規格、手順及び試験方法における重大な変更を承認すること（4.3 参照）
- ・ 工程指図書からの逸脱、試験や計測の不具合、及び苦情についての調査結果を承認すること、
- ・ 内部監査プログラムの開発し実施すること、
- ・ 外部委託サービスの提供者が、本附属書の関連事項の遵守に合意したことを確認すること。

適切な管理がなされ文書化されている場合、品質部門はこれらの活動の一部を委任してもよい。

品質部門の独立性は、部門間の関係だけでなくトップマネジメントとの関係も示すことにより文書化して明示されなければならない。

5.5.2 管理責任者

トップマネジメントは、組織の管理層の中から管理責任者を任命しなければならない。管理責任者は、与えられている他の責任とかかわりなく、次に示す責任及び権限を持たなければならない：

- d) 組織全体にわたって法規制要求事項に対する認識を高めることを確実にする。

5.5.3 内部コミュニケーション

GDP 及び法規制要求が可能な限り組織全体に周知されるようにする。

品質に重要な事柄は、文書化された手順に従って直ちにトップマネジメントに報告されなければならない(例えば、市場からの製品リコールにつながるような事)。

5.6 マネジメントレビュー

5.6.1 一般

注釈：マネジメントレビューで特定されたやむを得ない変更は、変更管理手順（4.3）により評価してから実施すること。

5.6.2 レビューへのインプット

マネジメントレビューへのインプットには次の情報を含めなければならない。

h) 新規、改訂又は提案の法規制要求

5.6.3 レビューからのアウトプット

マネジメントレビューからのアウトプットには、次の事項に関する決定及び処置すべてを含めなければならない。

d) 法規制要求の見直しの結果により必要となった改善事項

6 資源の運用管理

6.1 資源の提供

組織は次の事項に必要な資源を明確にし、提供しなければならない：

c) 適用可能であると判断された本附属書に記載された GDP 要件に適合すること。

6.2 人的資源

6.2.1 一般

組織は、添加剤の品質に大きく関わる要員の職務内容記述書を整備しなければならない。

添加剤の設計、製造、包装、試験又は保管について指導を行うコンサルタントは雇われた目的について指導するための十分な教育、訓練、経験、またはそのいずれかを持たなければならない。記録には、品質マネジメントシステムのあらゆる観点からアドバイスするコンサルタントの名前、住所及び資格、及び提供できるサービスの種類をリスト化して維持管理しなければならない。

6.2.2 力量、教育・訓練及び認識

組織は次の事項を実施しなければならない：

f) 従業員の役割に係る本附属書の要件を含む訓練を適格者によって確実に行うこと、

g) 割り当てられた職務を遂行する前に、訓練が確実に行われること、

h) 更に訓練は次の内容が含まれていることを確実にすること、

i. GDP の原則と本附属書の内容、

- ii. 添加剤の品質に対する汚染のリスク、
- iii. 添加剤が汚染されている場合のエンド顧客/患者への潜在的危険性、
- iv. 指定された手順からの逸脱により製品品質と使用に与える潜在的影響、
- v. 個人の衛生状態、環境条件の不備から添加剤を汚染させる危険性、
- vi. 添加剤の品質に影響を与える可能性のある物を含め、手順における重大な失敗や逸脱についての報告、

i) 従業員に本附属書の適用可能な要素を周知徹底させるために、十分な頻度で GDP の再教育訓練が確実に行われること。

6.2.3 従業員の衛生

添加剤を汚染から守るため、組織は、従業員自身やその活動により添加剤を汚染するリスクのある区域を特定するためのリスクアセスメントを行わねばならない。以下の事項については、添加剤の汚染を防止するために最低限考慮しなければならない：

- a) 従業員自身と個人防護器具を含む従業員の服
- b) ポケットの中にある物を含む離れやすい物
- c) 指定された区域への不正立ち入り（6.3 参照）
- d) 明らかな疾患や外傷を有する人からの潜在的な影響、
- e) 食品、飲み物、個人用の薬、たばこ製品又はその類似品の貯蔵並びに使用。

現行の添加剤の汚染リスクを最小限に抑える管理が効果的であると見なされない場合には、更に追加の方策を文書化して実行しなければならない。

6.3 インフラストラクチャー

添加剤の汚染や取り違えを防ぐために、インフラストラクチャーを設計し、操作し、洗浄し並びに維持しなければならない。

建物、及び（又は）設備の欠陥により添加剤が汚染の危険の恐れのある区域を識別するために、組織はインフラストラクチャーの使用目的に基づいてリスクアセスメントを実施しなければならない。添加剤が汚染の危険にさらされている場所を特定するために、リスクアセスメントは少なくとも次のことを考慮しなければならない：

- a) 操作する場所（例えば、内部、外部）、
- b) 建物や設備の修理状況
- c) 適した大きさ、構造、及び場所、
- d) 適切に建物や設備の環境を清潔に維持する能力、
- e) 添加剤の品質に影響を与えうる操作、

f) 空気汚染物質（特に感作性又は毒性の高い物質）の存在。

添加剤の汚染リスクを最小限に抑える管理が効果的であると見なされない場合には、更に追加の方策を文書化して実行しなければならない。

欠陥のある機器は、使用されないように確実に管理しなければならない。

添加剤の品質に影響を与える可能性がある機器は、意図したとおり、それが機能していることを確認するために最初に使用する前に点検しなければならない。

機器は、洗浄と保守が容易になるように配置し設置しなければならない。品質に重要な機器の使用、洗浄と保守について記録を残さなければならない。機器の状態が容易に確認できるようにしなければならない。装置は、接触面が、非反応性、無添加、無吸収であるような構造にすること。

交叉汚染を防止するための措置が講ぜられていても、措置の有効性が実証されていない限り、感作性又は毒性が高い物質を扱う工程は、添加剤で使用される工程から隔離しなければならない。

組織は、原材料の生産、貯蔵並びに輸送で使用されるユーティリティや工程原料（例えば、窒素、圧縮空気、蒸気、潤滑油等）による添加剤の品質へのリスクを考慮してリスクアセスメントを実施しなければならない。又特定されたリスクを軽減するために適切な管理措置を施さなければならない。

添加剤の品質に影響を与える可能性があるコンピュータシステムは、運用、保守、バックアップ又はアーカイブ（所定期間保存）、災害復旧用に文書化した管理方法がありソフトウェア、ハードウェア又はデータへの不正アクセスや変更を防止するための対策を含まなければならない。又添加剤の品質に影響を与える可能性があるコンピュータシステムへの変更は検証し、文書化しなければならない（4.3 節参照）。

添加剤と接触する場所で使用される水は、文書化された規格に適合し、目的とする用途に適した品質であるように監視されなければならない。そうでない場合は、水は最低でも WHO の飲料水の水質ガイドラインを満たさなければならない。

そのような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、証拠と適切な根拠を文書化しなければならない。

らない。

製品に接触する水は、システムにおいて汚染又は逆流を防止できるような方法で調製され、配送されなければならない。

立入り制限区域として指定された建物や設備の区域への立入りは管理されなければならない。

6.4 作業環境

医薬品添加剤汚染のリスクを最小限に抑えるために、作業環境を管理しなければならない。必要な管理を決定するために文書化されたリスクアセスメントを実施しなければならない。

文書化されたリスクアセスメントとして、該当する場合、次の管理をカバーしなければならない：

- a) 空調システム (air handling system)、
- b) 特別な環境、
- c) 清浄度と衛生状態、
- d) 廃棄物の分別及び処分、
- e) 防虫管理、
- f) その他本附属書で必要とされるリスクアセスメント。

作業環境の維持が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。

6.4.1 空調設備

リスクアセスメントにより、空気システムの必要性が指摘された場所では、添加剤の適切な保護を保證できるようにシステムを設計し、維持しなければならない。そして有効性を実証すること。

6.4.2 環境管理

リスクアセスメントにより環境管理の必要性が指摘された場所では、製品の品質を確保するために環境を監視しなければならない。不活性雰囲気が必要な場合、不活性ガスを品質に重要な原料又は中間体として扱われなければならない(7.4.3 参照)。制御された環境で障害が発生した場合、組織は調査を行わなければならない。そのような障害により医薬品添加剤の品質が損なれなかったことを示すために、証拠や適切な根拠を文書化すること。

6.4.3 清掃と衛生条件

リスクアセスメント（6.4 参照）により、清掃や衛生条件の必要性が指摘された場所では、組織は清掃と衛生条件の責務を割り当てる手順を文書化すること。また清掃の記録を維持しなければならない。廃棄物は分離して、適時・適切に処分しなければならない。廃棄物を直ちに処分しない場合、適切な識別をすること。

6.4.4 防虫管理

リスクアセスメント（6.4 参照）から、防虫管理の必要性を確認した場所では、組織は防虫管理プログラムを文書化すること。

6.4.5 照明

清掃、保守並びに適切な操作が容易になるように十分な照明を提供すること。添加剤が作業現場に置かれたり、保管されていたりする場所では、その場所での照明設備は破損防止型、又は保護型とすること。

6.4.6 排水

添加剤が作業現場に置かれたり、保管されていたりする場合、その区域の排水設備は適切な大きさとする。下水道に直接接続された排水溝は、逆流を防止するために空気遮断器や他の機械装置を備えること。

6.4.7 洗浄とトイレ設備

従業員が利用する洗浄設備は、適切な衛生基準が維持されることを確認して提供すること。清潔なトイレ設備は作業区域から独立しているが、作業区域に容易にアクセスできること。従業員の衛生リスクアセスメントで指摘された場所では、シャワー、及び（又は）着替え設備を提供すること。（6.2.3 参照）。

7 製品実現

7.1 製品実現の計画

組織は、製品実現の計画にあたって次の各事項について規定通り、適切に明確化しなければならない：

- e) 適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順など、品質に重要な影響を及ぼす原料のために行う文書化された試験プログラム
- f) 添加剤の汚染のリスクを最小限にする環境や衛生の管理プログラム
- g) 添加剤の保管や流通に関する活動を記載した手順書
- h) 本附属書の他のセクションで記述されているリスクアセスメントにより確認された行動の実施を含む。

7.2 顧客関連のプロセス

7.2.1 製品に関連する要求事項の明確化

製品に関連する法令や規制の要求事項は、最低限、次の内容を取り上げなければならない：

TSE/ BSE を含む公定書一般要求事項

残留溶媒

金属不純物

通知及び（又は）顧客からの事前承認書を必要とする変更は明確にすること。

7.2.2 製品に関連する要求事項のレビュー

ISO 9001 への追加要件はない。

7.2.3 顧客とのコミュニケーション

組織は、次の事項に関して顧客とのコミュニケーションを図るための効果的な方法を明確にし、実施しなければならない：

- d) 重要な変更（4.3 と 7.2.1 も参照）、
- e) 添加剤の納入後に判明した重大な逸脱（7.2.1 と 7.2.2 を参照）
- f) 製品のリコール
- g) 品質及び規制に関する情報を含め、オリジナル製造業者から末端の顧客までのサプライチェーン全体を通しての情報の伝達、
- h) 出荷した各バッチに関する有効期限及び（又は）リテスト日のみならずオリジナル製造業者及び製造所。

製造業者のオリジナル COA までトレースできる COA（試験成績書）を、出荷されるバッチ毎に提供しなければならない。元の製造業者の名称と製造所を顧客に通知しなければならない。

7.3 設計・開発

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.1 設計・開発の計画

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.2 設計・開発へのインプット

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.3 設計・開発からのアウトプット

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.4 設計・開発のレビュー

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.5 設計・開発の検証

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.6 設計・開発の妥当性の確認（バリデーション）

ISO 9001 への追加要件はない。

7.3.7 設計・開発の変更管理

ISO 9001 への追加要件はない。

7.4 購買

7.4.1 購買プロセス

品質に重要な原料やサービスは特定し、正当化されること。

リスクアセスメントの手法は、品質に重要な原料とサービスを確認するために有用な方法であることに注意。

品質に重要な、全ての添加剤を含む原料やサービスの供給者は、供給者が合意した要求事項に常に合致しうることの十分な証拠を含む品質マネジメントシステムの評価記録を作成した後に、品質部門から承認されなければならない。

組織は、受託製造業者もしくは外部試験機関が本附属書の関連事項に従うように求めなければならない（4.1 を参照）。

一次包装材料を購入した場合には、その規格を定め、添加剤の特性と安定性に基づく個々の添加剤のための一次包装材料を手順書に定めなければならない。

7.4.2 購買情報

組織は、添加剤の品質又は機能性に影響を与える可能性がある重要な変更は、その供給業者から通知されるように要求すること。

他の団体に委託した GDP 又は GMP 関連のすべての活動は、この附属書の関連する部分の適用を含めて契約書により合意すること。

7.4.3 購入製品の検証

品質に重要な影響を及ぼす原材料(印刷済ラベル及び全ての添加剤を含む)の受け入れは、試験又は他の方法で検証され使用が承認されるまで、物理的もしくは管理上の隔離処置をしなければならない。隔離保管ができない場合には、組織は原料が規格に不適合になった場合、供給者が組織に通知する契約を取り決めること。

組織は、購入した製品の確認や品質を検証するための必要な管理を定義し、文書化すること。

他の容器に移し替えられる原材料に関しては、サンプリングし、試験を行うこと。そのような原材料では、同一性及び品質確認のための重要なパラメーターに関して試験を行うこと。

サンプリングは、汚染や交差汚染を防止するための手順書に基づいて行われなければならない。

サンプリングされない原材料は、その品質を保証するための管理を行うこと。

バルク輸送では、原材料に汚染がないことを保証する管理をすること。

7.5 製造及びサービス提供

7.5.1 製造及びサービス提供の管理

管理された状態には、次の事項のうち該当するものを含めなければならない：

a) 製品の特性を述べた情報が利用できる。

ISO 9001 への追加要件はない。

b) 必要に応じて、作業手順が利用できること、

再包装及び他の製造作業においては、職員が指図書を利用できること。

添加剤の各バッチの記録を残すこと、また記録にはバッチの取扱い及び管理に関連する情報を含めること。該当する場合、添加剤の品質にとって重要な箇所の記録には、次のことを含めなければならない：

- 各工程が完了した日時、又は重要なパラメータの日時の記録、
- 重要な各工程、作業、または管理パラメーターの実施及び直接監督または点検した職員
の特定、
- 使用する主要な装置及びラインの特定、
- 装置と器具の洗浄、
- 規定された作業範囲への適合、
- トレーサビリティを可能とする原材料の情報、例えば、ロット番号、量
- サンプルング実施の記述、
- 工程内及び試験室の管理結果、
- 表示に関する管理記録、
- 不具合、逸脱及びそれらの調査、
- 最終製品の検査結果、

品質上重要な装置の使用記録は、一連の洗浄、設備の保全並びに操作の確認ができること。多目的な装置を使用する場合、使用記録で以前の使用状況を特定できること。

包装及びラベルの管理は、文書化して、次のことを確実にしなければならない：

- 現在の包装作業では、必要のない原材料がないことを確実にするために、包装および表示の施設を使用する直前に検査する、
- 正しい情報を含んで、正しいラベルを印刷、発行する、
- ラベルの情報は、消えないこと、
- すべての容器が正しい標示であること、
- 余剰なラベルは直ちに廃棄、又は管理された保管場所に返却される、

c) 適切な装置を使用している、

組織は、装置の洗浄および消毒の手順を策定し、妥当性を示して、その効果の根拠を示すこと。

添加剤の品質に重要な装置及び器具類は洗浄し消毒すること。装置の洗浄/消毒状況を確認すること。

専用装置については、装置の洗浄の頻度は組織が定め妥当性を示すこと。

d) 監視機器及び測定機器が利用でき、使用している、

ISO 9001 への追加要件はない。

e) 監視及び測定が実施されている、

サンプリング方法を文書化し、サンプリングの時期と場所を定め、サンプルが代表例で明確な表示となることを確実にすること。工程内サンプルはその最終ロットの製造にもどさないこと。

- f) 製品のリリース、顧客への引渡し及び引渡し後の活動が実施されている
ISO 9001 への追加要件はない。

7.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスの妥当性確認

配合又は混合の目的が、最終ロットの均一性を保証する場合、そのようなプロセスで均一な状態が達成されることを実証すること。

7.5.3 識別及びトレーサビリティ

オリジナル製造業者、中間業者及び添加剤の取扱いに関しては、上流及び下流双方に対して常にトレースが可能であり、そのような情報は規制当局及び顧客が利用できるものであること。

保管容器が識別され、その内容物が表示されなければならない。

組織は、添加剤の起源とトレーサビリティの情報を顧客に伝えるプロセスがあることを確実にしなければならない。

添加剤のラベルには次の内容を記載しなければならない：

- a) 添加剤の名称とそのグレード（該当する場合）、
- b) 組織及び（又は）製造業者の名前と住所、
- c) バッチ番号、
- d) 特別な保管条件（該当する場合）。

7.5.4 顧客の所有物

ISO 9001 への追加要件はない。

7.5.5 製品の保存

保管条件を維持しなければならない。包装、原料、中間体又は添加剤の品質特性の維持のために重要である場合は、保管条件を監視し記録しなければならない。指定された保管条件からの逸脱がある場合は評価しなければならない。容器、ラベル、栓を保護し、添加剤の汚染、損傷及び劣化のリスクを最小限に抑え、混同を防止するための、保管及び取扱い手順を定義しなければならない。

添加剤は、その有効期間及び（又は）リテスト期間内の供給を保証できるようなシステムを備えなければならない。

輸送サービスの提供者は、要求される条件を維持するために、要求される輸送上の管理条件を備えなければならない。

非専用の機器によってバルク輸送を行うときは、検証に基づいた洗浄手順を荷積みと荷積みの方に適用するとともに、限定及び（又は）許可された前貨物のリストを輸送会社に提供しなければならない。洗浄の記録は保存しなければならない。

輸送する製品への不正アクセスがあった場合の証拠を提供するために、不正開封防止シールなどの手立てを講じなければならない。

組織は、添加剤包装システムの選択方法を正当化して文書化しなければならない。添加剤の包装システムは、次の機能を含まなければならない：

- a) 包装を維持するために必要な特別貯蔵条件などを定めた包装の仕様書、
- b) 添加剤と相互作用のない、又は添加剤を汚染させない容器、
- c) 不正開封防止シール、
- d) 再包装用に容器を再利用する場合、旧ラベルの除去方法を含む検証した洗浄手順を適用すること。洗浄の記録は保管すること。

注釈：不正開封防止シールは独特なデザインになっており、再使用が難しいユニークな識別特性を有していなければならない。それぞれの不正開封防止シールは追跡可能であり、問題が起こった時には、添加剤製造業者により説明され、一旦シールが壊れたら、そのシールは再利用できない。

7.6 監視及び測定機器の管理

ISO 9001 への追加要件はない。

8 測定、分析及び改善

8.1 一般

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2 監視及び測定

8.2.1 顧客満足度

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2.2 内部監査

組織は、品質マネジメントシステムの次の事項が満たされているか否かを明確にするために、あらかじめ定められた間隔で内部監査を実施しなければならない。

c) 本附属書の要件に適合する。

添加剤最終製品の品質に対する活動の重要性は、監査の頻度を決める要因とすること。

8.2.3 プロセスの監視及び測定

ISO 9001 への追加要件はない。

8.2.4 製品の監視及び測定

使用目的に適した試験方法を確立し文書化すること。

もし組織が製品が薬局方や公定書に準拠していることを要求する場合：

- 非公定書の分析試験が、公定書の方法と少なくとも同等であることを示すこと。
- その方法は適用される通則や通知に適合すること。
- 現行の薬局方又は公定書をモニターする職責を割り当てること。

添加剤の品質特性を監視・管理するための手順書を確立すること。これらには、該当する場合、次の事項を含める：

- a) 試液、標準品の調製及び使用を含む試験室の管理、
- i. 試験室の管理は以下に含まれる規格及び基準との一致を保証するために必要な試験から得られる全データを含むこと。これらの管理記録では次の内容が含まれてること：
 - 試料の識別とトレーサビリティ、
 - 使用した試験方法、
 - 試料調製を含む生データ、
 - 行われた計算、
 - 試験結果と制定した規格との違いの比較、並びに
 - 個々の試験の実施者名及び試験が行われた日付。試験室の試薬及び試液の調製に関する文書化された手順及び記録があること。試薬及び溶液、名前、濃度及び使用期限を表記すること。
 - ii. 一次標準品と購入試薬は、受領書で確認し、適切に保存しなければならない。一次標準品に対する二次標準品の適格性確認のための文書化した手順書（調製方法、認証方法及び保管方法を含む）があること。再評価期間は2次標準品に対し定め、各ロットを手順書に従って定期的に再認定すること。

b) 添加剤の試験及び出荷

ii. 試験結果に加えて、適切な製造及び（又は）包装記録は添加剤最終製品の出荷判定よりも前に評価されている手順であること。品質部門は添加剤最終製品の出荷に責任を負うこと。

c) 規格外試験結果の調査、

ii. 規格外（OOS）試験結果は、手順書に従って調査し、文書化すること。

オリジナル結果/データを無効にする原因を特定できない場合、OOSの手順には、少なくとも次の内容を定義しなければならない：

a) どの統計手法を用いどの様な状況下であったかを明確にすること、

b) 再試験の結果の採用判断基準、

c) 再サンプリングの判断基準、

d) 添加剤の各バッチサンプルの保存

・ 再包装を行ったときは、添加剤の各ロット代表サンプルを保存すること。

・ 包装された添加剤の保管期間は、正当化され、有効期限又は再評価期間に基づいていること。

・ バルク添加剤の保管期間は、正当化され、有効期限又は再評価期間に基づいている、あるいは顧客への配送期間に基づいていること。

・ 添加剤最終製品の推奨保管条件に一致しており、容易に取出すことができる安全な場所に保存すること。

v. サンプルサイズは、完全な規格試験を実施するために必要な量の少なくとも2倍量であること。

e) 試験成績書の作成と発行について、

試験成績書は、少なくとも次の内容を含むこと：

・ 添加剤の名称及びグレード（該当する場合）並びに参照した公定基準、

・ 製造者名及び製造場所、

・ 製造日、

・ ロット又はバッチ番号、

・ 有効期限、リテスト日又は再評価日

・ 要求規格に準拠していることのステートメント、

・ 本付属書を遵守していることのステートメント、

・ 特に明記して説明されていない限り、ロット又はバッチに固有な分析結果、

・ 合否判定基準、

・ 分析方法の参照資料、

- 試験成績書を承認した人の名前と役職。

f) 添加剤の安定性評価、

- i. 添加剤が再包装されたものである場合、その添加剤の安定性が悪影響を受けず、及び規定の有効期限又はリテスト期間を正当化する根拠資料があること。

8.3 不適合製品の管理

該当する場合には、組織は、次の一つ又はそれ以上の方法で、不適合製品を処理しなければならない：

e) 拒否

f) 低品質グレードへの変更

g) オリジナル製造業者への返品、

h) 処分

- i) 汚染や不良を許容あるいは検出限度未満にするための汚染あるいは不良バッチのブレンドは、本附属書の下では認められない。

注釈：規格外ロットは、合意された規格に適合するように再処理又は再加工を行ってもよい（より詳細は EXCiPACT™ GMP standard を参照）。

不適合添加物の保管、試験及び低グレードへの変更の手順があること。

他のバッチ/製品及びバリデートされたプロセスやその活動への影響を評価するために、不適合の発生を調査すること。

責任を割り当てた手順書に基づき、顧客の苦情及び欠陥の可能性に関する情報を系統的に検討し、記録すること。

医薬品添加剤の回収方法を規定している手順書があること。すべての回収プロセスを文書化し、製造業者に通知し、その記録を保管すること。回収された添加剤を識別し、隔離すること。

不適合製品が発生した場合には、影響が他のバッチにも出ていないか確かめるために、調査を実施すること。

品質部門による品質の評価が完了するまで、返品された添加剤を識別し、不注意な使用又は販売のためのリリースを防ぐために管理すること。返品された添加剤について適合性が確認され、別の製薬顧客へ販売できるようにする場合、サプライチェーンを通じて要求される保管、及び（又は）輸送条件との整合性及び適合性を考慮して評価すること。

記録には、返品の原因と新たな措置についてなされた決定を含めること。

8.4 データの分析

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5 改善

8.5.1 継続的改善

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5.2 是正処置

ISO 9001 への追加要件はない。

8.5.3 予防処置

ISO 9001 への追加要件はない。

研究成果の刊行に関する一覧表

- 1 . 檜山行雄、我が国の GMP ガイドラインの系統化と GMP 施行通知の改定作業の論点、品質年次レビュー・マネジメントレビュー、じほう（2013）

以上