

医薬品 GMP 省令改正と医薬品添加剤国際基準の変更

医薬品 GMP に関しては、日本が PIC/S<sup>1</sup>に加盟したことに伴い、通知として運用されていた上乘せ事項が追加され、医薬品品質システム（ICHQ10）や品質リスクマネジメント（ICHQ9）等の国際的な整合性を加味した GMP 省令改正が令和 3 年 4 月 28 日に行われました。

省令改正の主な追加ポイントは表 1 の通りですが、その他重要な管理点として、GMP 活動の基本としてのデータインテグリティの文書及び記録の完全性（Data Integrity）の確保が挙げられ、文書及び記録の完全性確保のための仕組み作りを行うこと、データ完全性のための要素を手順書に落とし込むことを要求しています。

特に今回の医薬品 GMP 省令改正で医薬品添加剤を製造する企業にとって関係する部分としては、**第十七条 原料等の供給者管理**の条項であり、これまで原薬についての供給者管理であった内容が、添加剤を含めた供給者管理へと範囲が広がった点です。

このことから医薬品製造業者は医薬品添加剤の供給者との間で供給契約及び品質契約等を締結し、それを維持管理することが必須となりました。品質契約で医薬品 GMP が求める内容は国際基準が基本となります。

これまでの GAB が行う医薬品添加剤 GMP 実施状況の調査は、厚生労働科学研究補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業にて検討され、平成 28 年 8 月 24 日に厚生労働省から事務連絡として発出された「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2016」に従って実施してまいりましたが、「IPEC-PQG 合同 GMP ガイド 2017」が発出されたことから、国際基準に準拠するため、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2016」の一部改正を行い、今般、「医薬品添加剤 GMP 監査基準 2022」として改正案の策定を行いました。

医薬品添加剤 GMP 監査基準 2022

主な変更・追加ポイント

- リスク評価と管理
- データ完全性の維持
- 元素不純物の評価

具体的な変更点は、「自主基準 2016」の基本的要素に加えて、データ完全性やリスク評価、元素不純物など、現在医薬品添加剤として要求される品質保証上の要点を加えたものであり、高品質の医薬品添加剤を供給し、品質保証レベルの継続的な向上をめざして頂く上で重要な要素となっています。

いずれも医薬品 GMP でも使用される用語ですが、医薬品添加剤と医薬品とは生産方式、製造方法や原材料、工程管理の方法や要求品質の内容が異なる場合があることから、実務上の要求事項に異なる点が発生する場合があります。

尚、医薬品添加剤製造という立場から、これらのキーポイントを確実に抑えていくことが必要であり、IPEC では主要項目についてのガイドラインをそれぞれ発出しています。

表 1

[医薬品 GMP 省令改正のポイント]

- 第四条 上級経営陣の責任
- 第五条 品質リスクマネジメント
- 第六条 製造販売業者との取り決め
- 第十五条 製品品質の照査
- 第十六条 安定性モニタリング
- 第十七条 原料等の供給者管理
- 第十八条 外部委託業者の管理

IPEC Guide

- ❑ Certificate of Analysis Guide for Pharmaceutical Excipients<sup>ii</sup> (試験成績書作成ガイド)
- ❑ Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients<sup>iii</sup> (適正流通基準)
- ❑ The IPEC Risk Assessment Guide for Pharmaceutical Excipients<sup>iv</sup> (リスク評価)  
Part 1-Risk Assessment for Excipient Manufacturers
- ❑ The IPEC Significant Change Guide for Pharmaceutical Excipients<sup>v</sup> (変更管理)
- ❑ The IPEC Excipients Stability Program Guide<sup>vi</sup> (安定性試験)
- ❑ Technically Unavoidable Particle Profile Guide<sup>vii</sup> (製造工程での混入異物と対応)
- ❑ IPEC Position Paper: Data Integrity for Pharmaceutical Grade Excipient<sup>viii</sup> (データ完全性)

医薬品添加剤 GMP 監査基準 2022 主な変更ポイント



3. 品質マネジメントシステム

3.1 一般的要求事項

「製造業者は、医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確に持つこと」が要求されています。

「品質管理プロセスの要素は、製品ライフサイクルの各段階で適切に対応すること。法的、技術的、文化的及び社会的環境を考慮し、製品の品質を保証するために必要な品質管理プロセスを明確にして実施することが望ましい。」と追加されました。

「製品ライフサイクルの各段階」製品の開発から市場への導入期、成長期、成熟期、終結期の各段階で求められる品質管理要素とそのプロセスで何がどのように要求されて、それにどのように対応するか、より具体的な対応」が求められています。例えば、開発から導入、成長期には生産量の増加に伴う生産方法の変更、設備の大型化、他社への委託などが発生する可能性もあり、変更管理、技術移転など品質管理の要素は広範囲に及びます。また減衰期になると他の製品が種々の管理で優先されて、設備の老朽化への対応などが重要な管理事項になってくる可能性もあります。これらの事項を総合的に品質マネジメントシステムとして管理していくことが要求されます。

このように「製品品質に影響を及ぼす可能性のある製造・試験等の作業を外部に委託する場合は顧客に伝達する必要がある」とされています。



3.2 文書化に関する要求事項

3.2.2 品質マニュアル

品質マニュアルには、「品質マネジメントシステムの適用範囲、品質マネジメントシステムの手順を補うための参照情報及び品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含めることが望ましい。」とされていますが、それに加えて、「製造業者は GMP 管理が必要と考えられる工程をその根拠を基に明らかにしておくこと。」として、品質マニュアルに GMP の対象となる工程をその理由と共に記載することを求めています。



### 3.2.3 文書管理

「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、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。」として文書管理上の要求事項を定めていますが、これに加えて規制当局への提出文書がある場合、「医薬品添加剤に関するドラッグマスターファイル（DMF）又は欧州薬局方への適合証明書（CEP）といった、規制当局への提出文書が存在する場合、適切な定期的レビュー及び更新のための手順を確立すること。」として、法的な規制を受ける文書に関しては、逸脱の発生防止のために適切な期間またはタイミングでの、内容のレビュー実施を求める内容になっています。



### 3.2.4 記録の管理

「製造業者は、記録の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。」と、記録の管理の基本事項を要求しています。

この要件の具体的な内容として、

「データの完全性を常に維持するための対策を講ずること。例えば、分析結果及び算出方法は常に元データ及び測定値とのトレーサビリティを確保しておくこと。データの完全性に関する要求事項はマニュアル（紙）及び電子データに平等に適用される。

電子記録はその他の記録に要求される管理手順と同様の手順に従うこと。電子的に保管されている監査証跡については活用することが望ましい。電子署名を使用する場合、認証済みで、安全な電子署名であり、適用される規制要件を遵守していなければならない。」が加えられました。

正しく文書化することは、品質マネジメントシステムの基本となる品質管理システムの不可欠な要素となり、GMPの要求事項に適合するための要となります。

種々の形態の書類及び媒体の使用法、管理方法を規定することが必要です。文書や記録は、紙ベース、電子媒体、写真媒体など種々の形態で存在します。文書システムを使用する主な目的は、製品の品質に直接、或いは間接的に影響を与えるすべての作業方法・手順を定め、管理し、モニターし、記録することです。

この時、データの完全性（Data Integrity）が要求されますが、データの完全性を簡潔に言えば、「完全」で「一貫性」があって「正確」なデータを、「行なった人が判る」ように、「行なった時」に書いた文書の「現物」を「必要な期間」確実に「読める」ようにして保存すること」ということです。

データ、文書の完全性を維持するということは、同時に品質マネジメントシステムが確実に機能していたことを示すための基本事項となります。この項で文書管理の重要性を、データ完全性を要求事項として定めることで求めています。

データの完全性は紙ベースの記録でも電子システムでの記録でも必須の要件です。



## 3.3 変更の管理

「製造業者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更について評価し、変更の実施を承認するための手順を確立し、維持すること。」が基本事項としても定められ、各種事例が挙げられていますが、それに「製造・試験・又はその他の作業の外部委託、サプライチェーン、コンピュータ化システム」が加えられました。

現在各種業務の外部委託の機会が増加すると共に、サプライチェーンの複雑化と流通の適正化の課題が重要性を増し、加え、全てのシステム（原材料購買、製造、品質管理、生産管理）に対してコンピュータ化システムが利用される中で、これらの変更管理を適切に実行することが必要であることから管理対象に加えられています。変更管理は GMP 上最も重要な管理項目の一つであり、IPEC では、The IPEC Significant Change Guide for Pharmaceutical Excipients<sup>ix</sup> としてガイドラインが発行されています。



## 4.5 責任、権限及び情報交換

### 4.5.1 責任及び権限

「上級経営陣は、責任及び権限を明確に定め、それを組織全体に周知すること。以下の事項は、製造部門から独立している品質部門の責任とすること。」と、品質部門の責任に「異常、逸脱がないことを確認するために、製造記録、試験記録、苦情等（品質関連情報を含む）の照査を行うこと。逸脱があった場合は、それを十分に調査すること。異常、逸脱による製品の品質への影響の評価結果及び措置について確認し、承認すること。」また、「是正措置及び予防措置について、それが実施されていることを確認すること。」として、品質部門が、品質保証としての機能を広げています。



## 4.6 マネジメントレビュー

### 4.6.2 マネジメントレビューへのインプット

インプットする事項に「新規、改訂、または提案された規制要件」を追加することで、法的規制要件への対応をマネジメントの管理事項として明確にしています。



## 5. 資源の運用管理

### 5.2 人的資源

#### 5.2.1 一般

生産に従事する職員に対して「製品の品質に影響を及ぼす作業を行う職員は、割り当てられた仕事について適切な教育訓練を受け、適切な経験があること。」に加えて、「製品の品質に影響を及ぼす作業と、その作業を行う者の要件について手順書等（4.5.1 責任及び権限）に定めておくこと。」として、作業内容に対する要件を明確にし、どのような技能を擁し、どのような教育訓練を受けた者がその作業を担当できるかを手順書に定めておくことを要求しています。この要件は当該の業務を外部に委託する場合も準用されることに注意が必要です。委託する場合には委託企業に同等の技能を持つ作業員がいることの確認、もしなければ不足点についての事前教育訓練の実施が必要になります。



## 5.3 構造設備

### 5.3.2 装置

構造設備等については、「構造設備等の使用目的に基づいて、医薬品添加剤が建物や施設の欠陥による汚染リスク領域の特定と文書化しておくこと。」が要求されています。もし、リスク領域が特定され、是正措置が可能な領域があれば対応が必要です。また、破損リスクへの考慮と品質への影響が予想される機器についての、使用、洗浄及びメンテナンスの記録作成と状態の識別表示が必要となっています。いずれの内容もログブックの作成を通じて記録されるべき内容ですが、消耗品に該当する器具等で管理がおろそかになる可能性がありますので危機管理としての十分な注意が必要です。



## 5.4 作業環境

作業環境の影響で製品が汚染されたり、他品目との交叉汚染の可能性がある場合は、「リスク評価を行い、必要な管理対策を講じること」を求められます。主なリスク項目としては「空気処理システム、製品固有の特別な環境

(温湿度など)、清浄度と衛生状態(無菌性など)、防虫管理、廃棄物分別と処理」など、製造環境、個々の原料への対応など広範囲の環境管理が必要になります。

特に廃棄物は種類による分別(化学物質、生物学的物質、有害物質)など、廃棄/処理の方法が異なるものもあるため、表示の実施、適切に識別しての保管が求められています。

#### 作業環境と衛生管理

衛生管理：添加剤を汚染から守るために、作業を行う職員あるいはその作業による汚染のリスクがある領域を特定するためのリスク評価を文書化し実施する必要があります。下の表は IPEC の製造環境に対するリスク評価から抜粋したものです。

リスク	評価	対策
職員自身と個人保護具を含む職員の服装		
ポケットの中にある物を含む落としやすいもの(パーツアイテムの落下の危険性)		
指定されたエリアへの許可されていない職員の立ち入り		
明らかな疾患や炎症中の傷や腫れをもつ職員からの潜在的な影響		
食品、飲料、個人用医薬品、たばこ製品又はその類似品の保管並びに使用。		

建物・設備：添加剤が汚染のリスクにさらされている場所を特定するために、リスク評価を文書化し実施する

リスク	評価	対策
作業区域、場所(例：内部、外部)		
建物および施設の修繕やメンテナンス状況		
適切なサイズ、構造、場所 * 機器が屋外に設置されている場合、季節変動を含む、環境からの添加剤の品質へのリスクを最小限に抑えるための適切な管理が必要です。		
適切に清潔な建物および施設環境を維持する能力		
添加剤の品質に影響を与える可能性のある操作		
空気中の汚染物質、特に高感度または有毒物質の存在		

#### 防虫防鼠

リスク	評価	対策
防虫防鼠対策実施状況		

【参考】 The IPEC Risk Assessment Guide for Pharmaceutical Excipients<sup>x</sup> (リスク評価)  
Part 1-Risk Assessment for Excipient Manufacturers



#### 5.4.3 清掃及び衛生管理

医薬品添加剤の製造、加工、包装、又は保管に使用する建物を清潔で衛生的な状態を維持するため、清掃のために必要な洗剤や消毒薬についてリスク評価を行い、適合性を判断してから使用することが望ましいとされています。

#### 5.4.4 防虫管理

防虫管理を外部の専門業者に委託する場合について、契約を締結すること、医薬品添加剤製造業者として防虫プログラムを作成して計画的に防虫管理を行うことが求められます。また、殺虫剤、殺鼠剤の使用については文書化しておく必要があります。



#### 5.4.8 廃棄物

廃棄物の処理に関する内容がまとめられて、「廃棄物は、その種類により分別（化学物質、生物学的物質、有害物質）し、必要に応じラベルを付け適切な時期に適切な方法で処分すること。廃棄物が速やかに処分されない場合には、適切に識別し保管すること。」とされています。



### 6.2 顧客関連のプロセス

#### 6.2.1 製品に関する要求事項の明確化

製品に関連する品質、表示、配送に関する顧客の要求事項の明確化と、法規制に準拠にもとづいて顧客と合意することは製品供給を行う上で最も重要な点です。追加の要求事項として発生する内容の事例が具体的に挙げられています。

例えば、公定書の一般的要件、TSE/BSE、残留溶媒、元素不純物、天然由来の原材料に由来する不純物、マイコトキシン、残留農薬などが挙げられています。

医薬品に取って TSE/BSE は承認内容にかかわる事項ですし、天然由来原料由来の残留農薬は常に注意が必要な内容です。また医薬品製剤中の元素不純物については以下の ICHQ3 の結果から不純物としての管理が要求されている事項です。

医薬品の製造業者又は製造販売業者（顧客）においては製剤中の元素不純物はリスクマネジメント手法に基づいて評価管理するとされています。

添加剤における元素不純物については天然由来不純物、触媒に起因する不純物などが考えられ、顧客のリスクアセスメントの結果から元素不純物について分析結果の提示を求められる場合があります。

ICH Q3D 元素不純物 ELEMENTAL IMPURITIES

元素不純物	クラス	評価
ヒ素 Arsenic	As	1 ヒトに対する毒性元素全ての投与経路で評価が必要
カドミウム Cadmium	Cd	
水銀 Mercury	Hg	
鉛 Lead	Pb	
コバルト Cobalt	Co	2A 天然に存在し、全ての投与経路で評価が必要
ニッケル Nickel	Ni	
バナジウム Vanadium	V	
銀 Silver	Ag	2B 意図的に添加された場合は評価が必要
金 Gold	Au	
イリジウム Iridium	Ir	
オスmium Osmium	Os	
パラジウム Palladium	Pd	
白金 Platinum	Pt	
ロジウム Rhodium	Rh	
ルテニウム Ruthenium	Ru	
セレン Selenium	Se	
タリウム Thallium	Tl	
バリウム Barium	Ba	
クロム Chromium	Cr	
銅 Copper	Cu	

リチウム Lithium	Li		
モリブデン Molybdenum	Mo		
アンチモン Antimony	Sb		
錫 (すず) Tin	Sn		

薬生薬審発 0626 第 1 号 令和 2 年 6 月 26 日 厚生労働省通知  
 医薬品の元素不純物ガイドラインの改正について<sup>xi</sup>

### 6.2.3 顧客とのコミュニケーション

顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを如何に図っていくかは、顧客の要求事項に合致した製品を供給する上で欠かせないものです。より顧客ニーズを明確にするために、顧客に通知する事項として、重要な変更に加えて、供給する製品「医薬品添加剤の起源や配送後に検出された問題点」が加えられています。



## 6.4 購買

### 6.4.1 購買プロセス、6.4.3 購買製品検証

医薬品添加剤を製造する上で、品質上重要な原材料や外部試験機関への委託などの選定は、重要な品質要素を持っており、購買プロセスとして選定の際にリスク評価を実施することが要求事項に加えられました。



## 6.5 製造及びサービス提供（製造支援システムを含む）

ここで言うサービス提供は間接的に製造を支えるという意味があり、製造支援システムを含むという説明が追加されました。製造支援システムは医薬品 GMP では製造用水製造システムや空調システムを指しますので、ここでも同じ意味で製造を支援する各種のシステムという意味に受け取って頂ければと思います。

### 6.5.1.2 装置の清掃

装置の清掃を行う上で、「リスク評価に基づき清掃の手順を定め、その効果の根拠を示すこと。それらの有効性は、事前に決定された基準に基づいて評価すること」、が追加されています。つまり、リスク評価の結果から、手順を定めて、清掃の実施結果を判定する一連の作業が手順化されており、再現性のあるものであることが要求されています。また、清浄な状態の保証のために、「必要に応じて消毒すること」の一文が入っています。当然の行為ではありますが、文書として規定することの意味がここにあります。

更に、「洗浄・消毒の有効期間の根拠、及び洗浄剤・消毒剤の適合性評価を文書化すること。なお、装置の清掃状況を容易に識別できるように表示を行い、記録すること」が追加され、有効期間や、洗浄消毒がそれぞれ適切な方法、材料が使用されていることの保証と清掃実施済みか否かの識別を容易にして確実に誤使用を防止する対策を求めています。



### 6.5.1.4 工程内混合

この項目が独立して定められているのは、工程内の混合はロット内の均質性を保証する上で実施される混合とその他の目的で実施される混合の違い、実施可能な混合と実施不可の混合の違いを明確に定めるために加えられた内容です。つまり、工程内混合として認められる行為は次に記載された目的の場合のみ認められるということです。

最終製品の容認できる混合作業については、以下が含まれるものの、これらに限定されない。

- ロットサイズを増量するために少量のロットを混合する。
- 単一のロットを形成するために同一添加剤のロットの端数品を混合する。

混合プロセスは文書化する必要があり、混合を構成する個々のバッチへのトレーサビリティを可能にすること。混合されたロットの均一性を確保するために、混合プロセスを適切に制御すること。混合されたロットが確立された規格に適合しているか試験すること。混合されて製造されたロットの品質保証期限またはリテスト日の妥当性を示すこと。これらの行為についてはその実施内容、手順について文書化されており、責任者（品質保障部門等）による承認が行われている必要があります。



#### 6.5.2 製造及びサービス提供（製造支援システムを含む）に関するプロセスバリデーション

ここでは「工程パラメータ、製品特性及びそれらの相互関係に関する知識に基づき、製造工程を恒常的に運用できるようにすること。工程に関する知識は、例えば、工程能力調査、開発及びスケールアップに関する報告書、定期的な製品レビューに基づくものでもよい。重要な変更を行った後に、工程能力に与える影響を評価し文書化すること。」が追加されています。

この追加内容は前文で「主として医薬品製造業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること」としており、添加剤製造のためのプロセスバリデーションにとって必要なポイントを示しています。



#### 6.5.3 識別及びトレーサビリティ

識別及びトレーサビリティの重要性を述べるために、「識別及びトレーサビリティは、原材料、中間体及び製品に関する規定の要求事項である。トレーサビリティを容易にする文書、例えば、試験成績書を顧客と合意した方法で出荷ごとに提供すること。」が加えられ、その後、6.5.3.1 トレーサビリティ、6.5.3.2 検査及び試験の状態、6.5.3.3 表示として、各包装品が表示された内容から、品質並びに取り扱いの要件が識別又は製造・品質までを追跡可能とすることを求めています。



#### 6.5.5. 製品等の保管

##### 6.5.5.1 取扱い及び保管

製品の保管についてはこれまで温湿度条件、取扱いの条件、特殊な原材料としての保管条件等と品名表示を求めていましたが、保管の製品に与える影響を考慮の必要性があり、「保管容器への内容物の明確な表示すること」と「その保管状態の記録を取り、指定された保管状況が確保されているかを評価する必要がある。」と医薬品添加剤の保管時の品質保持への対応をより明確に求める内容が追加されています。



##### 6.5.5.2 包装システム 6.5.5.3 出荷及び配送

添加剤の包装システムに対する要件が追加されています。包装容器が製品品質に影響を与えるリスクを回避し、また流通過程での製品品質保証のための必要事項が追加されています。特に容器をリサイクル使用する場合のリスク回避の対応は重要であり、文書化と記録は重要な点です。

- ・ 医薬品添加剤の特性と安定性に基づく文書化された規格
- ・ 入荷検査および/または試験方法
- ・ 改ざん防止シール(可能な場合)
- ・ 容器を再利用する場合は、検証済みの洗浄手順を実施し、洗浄/消毒の記録を残すこと。

輸送業者については、製品（添加剤）の輸送条件（例えば温度条件）を守るための対応が必要であり、特にバルクを共用の容器で運搬する場合は、交叉汚染防止のために、検証済みの洗浄手順に従って清掃した旨の記録を残すことが要求事項となっています。

## 7 評価、分析及び改善

7.1 一般事項の「製造業者は、医薬品添加剤が顧客要件に適合していることを実証すること、品質マネジメントシステムへの適合を保証するために、必要なモニタリング、評価及び改善措置を計画して実施すること。」また、「製造業者は、製品及び工程の傾向の調査と分析を通して改善のための機会を見極めること」とありますが、この点をさらに徹底する上で、重要な事項が、それぞれで追加されています。



### 7.2.4.1 試験室の管理

試験室の管理の重要項目として、データ完全性として以下の内容が追加されました。

「データの完全性を常に維持するための対策を講じること。製造業者は、データの完全性を保証するための手順を定めること。データのトレーサビリティを維持し、直ちに利用可能であること。」

また、試験室で行われる試験結果の記録の保存の他、今回「試験装置の記録、その適格性／校正のトレーサビリティ」が加わっています。試験機器のログブックに併せて管理していく必要があります。

使用する試薬及び試液の管理内容として、開封後は、容器に使用期限を記載した表示を行うことが規定されました。データの完全性（Data Integrity）は以下の原則に従うことを要求しています。

#### ALCOA+の原則

Attributable (帰属性)	誰が何時、何を行ったかを、行った人が記録すること。
Legible(見読性)	記録は全部いつでも読めること、消えないこと、消せないこと。電子記録の場合、コンピュータのソフトが変わっても読めること。
Contemporaneous (同時性)	行為、出来事、判断、日付を含めて、その時に記録（時間の記録が必要な場合も）すること。
Original (原本性)	紙であっても電子であっても、最初に捉えた情報がオリジナルであり、メモを取って転記の場合はメモが原本であること。
Accurate (正確性)	使う機器は校正済みであること。記録は正しいことを照査済みで、正確性を保持すること。
Complete (完璧性)	情報を使って実施状況を再現可能であること。
Consistent (一貫性)	記録の仕方は手順書に従い、常に一貫していること。変える場合は変更管理と教育が必須であること。
Enduring (永続性)	法規、社内規定に従い保存すること。誤って廃棄を行わないための仕組みを作ること。
Available(可用性)	必要な場合は、迅速に取り出して、提示可能であること。

データの完全性は紙の記録と同様に電子システムに対しても要求されます。電子システムの場合はシステムに対して入力したのが誰なのかが、各個人に帰属するパスワードによって管理されるという点であり、パスワードの管理が非常に重要なポイントとなります。また、「監査証跡（Audit Trail）」は、コンピューターシステムによって記録された内容に齟齬がないこと、データの信頼性に問題がないことを実証するものであり、コンピュータ化システムを使用する場合のデータ完全性を示すうえでの根幹となります。

GMP 監査ハンドブック<sup>ii</sup> より抜粋



#### 7.2.4.3 規格外試験結果

これまでは「規格外試験結果は手順書に従って調査し、文書化すること。最初に実施した試験結果が、調査によって誤りであることが証明された場合に限り、最初の試験結果を再試験検体の結果に置き換えることができる。」と記されていました。

規格外試験結果は OOS (Our of Specification) とも称され、一般に試験室の試験結果が定められた試験規格外の値になった場合を指します。規格外の試験結果は、そのサンプルの不適合であり、その製品が不適合となるわけですが、製品は定められた手順通りに製造されているはずであり、試験結果に間違いがなかったかを検証する必要があります。試験方法及びその実施手順も厳密に定められたとおりに実施されており、いずれかの結果に間違いがあった可能性について調査し、正しい判定を行う必要があります。

その手順について以下の点に加えられました。大事な点は手順書を定め、その手順に従って調査を実施し、その経過及び結果を文書として残すことです。

「規格外試験の結果は、手順書に従って調査し、文書化すること。」

最初に実施した試験結果が、調査によって誤りであることが証明された場合に限り、最初の試験結果を再試験検体の結果に置き換える事ができる。

発生原因が不明な場合は、規格外試験結果の対処は以下の手順に従うこと。

- ・ 再試験と再試験試料の結果の使用に関する基準
- ・ 再サンプリングの基準



#### 7.2.4.6 不純物

これまで本項は「可能であれば、製造業者は不純物を同定し、適切な許容限度を設定すること。その許容限度は、適切な安全データ、公定書又はその他の要求事項に記載された許容限度及び適切な GMP 考慮事項に基づくこと。不純物が設定した許容限度を超えないように製造工程を適切に管理すること」としています。

また、「製造業者は医薬品添加剤の規格に、金属触媒などの元素不純物の試験と限界を含める必要があるかどうかを判断するために、リスク評価を行うことが望ましい。」としています。多くの医薬品添加剤は、有機溶媒を用いて抽出や精製が行われており、これらの残留溶媒は、通常、乾燥によって除去されますが、必要に応じて医薬品添加剤の規格には、残留溶媒の試験と許容限度を含めることとしています。

また、以下の点に注意すること、として

- ・ 存在する可能性のある微生物の種類、
- ・ 天然由来の原材料の不純物、マイコトキシン、残留農薬、

さらに、一部の製造プロセスでは、不溶性および可視粒子を完全に除外することはできない。製造業者はこのような粒子の発生をリスク評価に基づいて許容レベル以下にすること。が追加されています。

元素不純物については ICH Q3D の結果から不純物としての管理が要求されている事項です。(6.2 ICH Q3D 元素不純物 Elemental Impurities 参照)

不純物のうち元素不純物について、製造工程で金属触媒を使用する場合等においては、医薬品添加剤の規格に元素不純物の試験を含むべきかリスクアセスメントを実施し、文書化しておく必要があります。第十八改正日本薬局方(2021年6月7日告示)において、「医薬品中の元素不純物の管理」は通則として記載されました。日本薬局方に従った元素不純物の評価・管理が始まっています。

添加剤の品質を確保するために元素不純物の管理が必要と判断された場合は、ICH Q3D を参考にして品質を確保するための方策を講じる必要があります。PMDA の ICH Q3 不純物<sup>xiii</sup>は参考になります。

## REFERENCES

---

- <sup>i</sup> PIC/S : Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme(医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム)
- <sup>ii</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/coa-guide-2013-1536242359.pdf>
- <sup>iii</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/20170515-gdp-guide-2017-final-1553012432.pdf>
- <sup>iv</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/2017-risk-assessment-guide-1544709252.pdf>
- <sup>v</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/ipece-significant-change-final-3rd-revision-1536242302.pdf>
- <sup>vi</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/100311-ipecestabilityguide-final-1536242622.pdf>
- <sup>vii</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/tuppguide2015-1539615522.pdf>
- <sup>viii</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/20200430-pp-data-integrity-final-1588233451.pdf>
- <sup>ix</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/ipece-significant-change-final-3rd-revision-1536242302.pdf>
- <sup>x</sup> <https://www.ipeceurope.org/uploads/publications/2017-risk-assessment-guide-1544709252.pdf>
- <sup>xi</sup> <https://www.pmda.go.jp/files/000235612.pdf>
- <sup>xii</sup> GMP 監査ハンドブック 医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会著 じほう
- <sup>xiii</sup> <https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0043.html>