

原料等供給者への 外部監査について

～医薬品添加剤の供給者管理を例として～

2025年3月7日
医薬品添加剤GMP適合審査会
美濃屋 雅宏

本日の内容

1. 原料とは
「医薬品添加剤とは」
2. 原料等の供給者管理について
3. 原料である医薬品添加剤のGMP管理
医薬品添加剤GMP監査基準2022
「医薬品GMPとの相違点・監査時の留意点・
監査の手順・監査の実態例等」
5. 監査結果の指摘事項・推奨事項
6. 医薬品添加剤企業への効率的な監査について

原料とは

GMP省令 公布通知

「原料」は、製造所において医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造の用に供される物(製品中に残存しないものを含み、資材及び中間製品を除く。)を指す

＊製剤に使用する原料が対象です。

言葉の整理

原料等	: 等とは、原料以外も含まれています。原料と資材
原材料	: 原料と資材
原材料等	: 原材料と中間体、原薬、助剤(ろ過助剤、活性炭)、ガasket
資材	: 表示材料と包装材料、容器

GMP省令公布通知第7条

原料の定義 GMP事例集(2022年版)

- GMP2－1** : 製品中に残存しない、水、乾燥工程に用いられるエタノール、イソプロパノール等の溶媒は原料
- GMP2－2** : 原薬たる医薬品に係る製品の原料とは、出発物質を含む製造に用いる全ての物質が該当
- GMP2－3** : 原料に含まれないものとは、ろ過助剤、イオン交換樹脂及びその再生剤、機器の殺菌消毒剤、器具・容器等の洗浄剤
- GMP2－4** : 主原料以外の少量使用する酸化防止剤、pH調節剤等も原料として取り扱うこと
- GMP2－5** : 品質に重大な影響を及ぼしうる場合は、培地やその成分も原料としての管理を行う

原料等	原料	医薬品又は医薬部外品に係る製品の用に供されるもの	製品中に残存しないものを含み、資材及び中間製品を除く
		製品中に残存しないもの	製造工程に使用されるが製品には残らないもの 例：水
			乾燥工程中で揮散される溶媒等 例：イソプロパノール・エタノール
		原薬の原料、出発物質も含め製造に用いる全ての物質	
		発酵工程の培地、製品の品質に重大な影響を及ぼす場合は原料としての管理が必要	
		少量使用する酸化防止剤、pH調節等の主原料以外の物質も原料として取り扱う	
	原料以外	ろ過助剤、イオン交換樹脂及び機器の殺菌消毒剤、器具・容器等の洗浄剤等	品質に及ぼすリスクを考慮し、その特性、使用目的、使用方法等に応じた管理を行う ⁵

医薬品添加剤とは

医薬品添加剤（医薬品製造販売指針）

- ・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。

医薬品添加物（薬学用語辞典）

- ・製剤に含まれる有効成分以外の物質、製剤化を容易にする、品質の安定化を図る、有用性を高めるなどの目的で、ほとんどの医薬品に添加されている。
- ・用途により、賦形剤、安定剤、保存剤、緩衝剤、矯味剤、懸濁剤、乳化剤、着香剤、溶解補助剤、着色剤、粘稠剤などと呼ばれる。

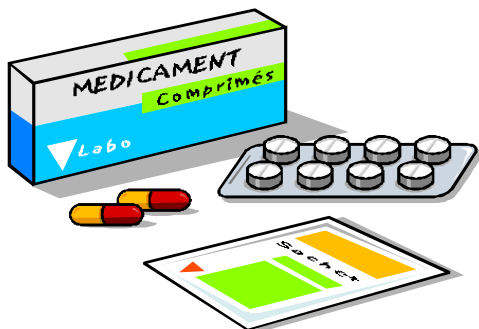
最近では、再生医療等製品の添加剤、徐放化のためのオーダーメイド製品もある。

医薬品添加剤 出荷先

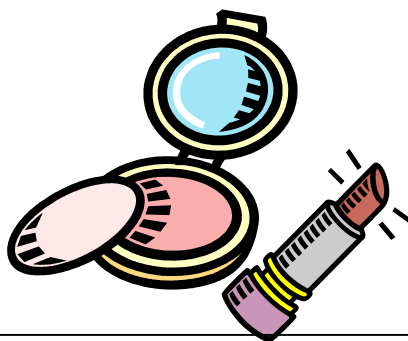


医薬品添加剤製造所

医薬品添加剤GMP監査基準
ISO 9001
食品添加物GMP 他



医薬品製造業者
(医薬品製造販売業者)



化粧品製造業者
(化粧品製造販売業者)



化学品工業用品
企業



食品
製造所

原料等の供給者の管理

GMP省令 第11条の4 原料等の供給者の管理

製造業者等は、品質保証に係る業務を担当する組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を適切に行わせる。

- 一 原料等の品質の確保のために適切な規格を定める原料等について、その品質の確保のため適切な規格を定める。当該規格は、医薬品製品標準書の記載事項となる。
 - 二 原料等の供給者について、適格性を評価した上で選定する。
 - 三 原料等の製造管理及び品質管理が適切かつ円滑に行われていることを定期的に確認する。承認医薬品に係る製品の原料等について、その原料等の製造所が承認事項となっている場合には、その製造所が承認事項に従っている旨の確認を含むものである。その原料等を使用する製品に係る製造販売業者との取決めに基づき、当該製造販売業者が定期的に確認した結果を共有することは差し支えない。
 - 四 前三号の業務に係る記録を作成し保管する
- 2 製造業者等は、原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めをしなければならない。……

GMP11の4-1 原料等の供給者とは(Q&A)

供給者とは、原料等を製造する者、原料等に対する的確な情報等が得られる代理店、仲介業者、貿易業者、流通業者等、その原料等を使用する製造業者等において必要と判断した者

供給者が沢山いるが、必要と判断した業者と取り決めや監査を行うこと

GMP11の4-2 供給者の選定(承認)の手続きについて(Q&A)

原料等の供給者の評価及び管理に関する手順をあらかじめ手順書等に明記して、その手順に沿って選定する。

また、個別の原料等は、承認された供給者を医薬品製品標準書に記載する。

なお、汎用の原料等にあつては、選定された供給者は医薬品製品標準書とは独立した製品間で共通の書類に記載することでもよい。また、原料等の供給者を、製造販売業者が評価・選定している場合は、製造業者等はその内容を確認・選定することにより。原料等及びその供給者を変更する場合は、適切な変更管理のプロセスに沿って変更する必要がある。

＊ 供給者の評価並びに管理に関する手順を設定し、価格や営業上の観点を優先的に評価して供給者の選定をするのではなく、製品品質の確保を優先して評価することが重要

汎用原料等 : ビタミンC、乳糖、ゼラチン、ポリ袋、ビニール袋 など

GMP11の4-3 取決めの締結の留意事項とは(Q&A)
汎用の原料等は、製造業者等と直接取決めを行っても、特定のロットに対する情報が伝達され難い場合があるので、原料等の流通形態を加味して、代理店等との取決めを行う等**適切な情報が得られるようにすること**。原料等の管理に関して、品質保証に係る業務を担当する組織が業務を適切に行う上で、必要な情報が得られる供給者と取決めを行うことを求めているものであり、**すべての供給者との取決めを求めるものではない**。

＊適切な情報得られる供給者との取決めを行うことが必要であり、代理店等とも取決めを行う方がよい場合もある。

GMP11の4-4 製品に影響を及ぼすものとは(Q&A)
原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものとは品質
確保のために重要な原料等であり、リスクに応じて品
質保証に係る業務を担当する組織によりあらかじめ定
められたもの。

例えば、医薬品の有効成分として使用される原料、医
薬品添加剤、製品の内容物に直接に接する容器又は
被包等は、製品品質に影響を及ぼすと考えられる。

GMP11の4-5 供給者との取決め締結について (Q&A)

適切な内容が規定されていれば、本社(購買部門)と原料等の供給者との取決めでよい。ただし、当該製造所においても取決め内容を把握しておく。

GMP11の4-6 定期的な確認とは(Q&A)

製造販売業者より定期的な確認結果の共有を受けた場合に、製造業者等が自ら確認を行う必要はないが、製造販売業者より共有された、確認の記録及び製造販売業者が得た必要な品質情報の写し等の内容を確認の上、その記録を残す。

GMP11の4-7 定期的な確認の実施とは(Q&A)

例えば、当該原料の**製造・品質管理が適切であるかを**、製品品質に及ぼす影響の程度並びに供給者の評価に応じて**計画的に監査で確認したり、製品品質の照査等で**、原料等の品質等に起因する事象を確認し、当該原料等の**品質が適切に確保されているか**、また、**改善すべき事項を以前に指摘している場合は、適切に改善されているかを確認する**。それらの結果及びリスクに応じ**必要と判断した場合は**、供給者に対する**追加の監査**により、当該原料等の製造・品質管理の方法を確認する。

GMP省令11条4 第2項及び、GMP事例集2022 GMP11の4－3、GMP11の4－5、GMP11の6にお ける取決めについて

- 1. 供給者との取決めは、医薬品製造販売業者と医薬品製造業者との取決め事例を参考にすることもできるが、医薬品GMPの適用外であるので原料が製品に与えるリスクに応じ必要な取決めを行う。**
- 2. 汎用原料については、製造業者との取決めを行っても、情報が得られにくい場合は、流通形態を加味して代理店との取決めもできる。医薬品製造販売業者が行っている場合は、その写しでも良い。**

原料の供給者との取決め事例

1. 製造業務の範囲
2. 製造管理及び品質管理の手順 *
3. 原料の品質規格及び試験法 *
4. 出荷に関する手順等
5. 変更管理及び逸脱管理に関する連絡と確認 *
6. 品質情報(苦情等)の処理 *
7. 定期的または必要に応じ行う監査等 *
8. 原料の保管条件・使用期限等
9. 秘密保持
10. 連絡先・連絡責任者

[GMP省令]

- 原料等のうち製品品質に影響を及ぼすものについて、当該原料等の製造 管理及び品質管理の方法に関してその供給者と文書により必要な取決めをしなければならない

[GMP事例集]

- 必要な情報が得られる供給者と取決めを行うことを求めているものであり、すべての供給者との取決めを求めるものではない
- 原料が製品に与えるリスクに応じ必要 な取決めを行う

原料等：医薬品添加剤の監査のポイント

例

1. プラントツアー

- (1) 品質に影響を及ぼすと思われる構造設備での問題箇所はないか
- (2) 異物等(生体由来・塵埃等・昆虫類・微生物等)の混入が疑わる箇所がないか
- (3) 外気に暴露される箇所はないか
- (4) 間違い(交差汚染)を起こすような箇所はないか

2. 文書・記録

- (1) 原料から出荷までトレーサビリティが取れているか
- (2) 表示物の管理は大丈夫か
- (3) データの完全性(データインテグリティ)は取られているか
- (4) 生データの管理は、測定日、測定者、測定製品とロットNo.は記載されているか

原料等　：　資材関係の監査

GMP等で管理していないのがほとんどであり、大きな企業ではISO9001を実践している。

従ってリスクに応じた監査を実施すること

例

1. 表示材料(添付文書、ラベル等)

- (1)品質に影響を与える要因:表示内容の誤記等が回収につながる**
- (2)監査のポイント:誤記・落丁等のミスの検出方法は大丈夫か
間違っ出て出荷されないための管理は**

2. 容器(アンプル、バイアル、クラフト紙、ビニール袋等)

- (1)品質に影響を与える要因:異物混入のおそれはないか**
- (2)監査のポイント:防虫管理、洗浄方法、保管方法は大丈夫か**

原料である医薬品添加剤の GMP管理

医薬品添加剤の規制等

1. 日本薬局方収載品(JP)

- ・ほとんどが医薬品GMP適用外（注1）
- ・なお医薬品製造業許可取得（構造設備規則）

2. 医薬品添加物規格2018(JPE)

- ・収載品目数 488品目 追補・追補II

3. その他：食品添加物公定書2024 第10版

4. 医薬品添加剤GMP監査基準2022（自主基準）

（注1）平成16年12月24日 厚生労働省告示第431号
「日本薬局方に収められている医薬品のうち、専ら他の医薬品の製造の用に供されるもの（116品目）」として製造管理又は品質管理規則（GMP）を適用しないものとされている。

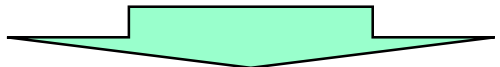
医薬品添加剤の品質を確保するため

活動の経緯

平成27年度厚生労働科学研究 報告(2015年)
「GMP,QMS,GCTP及び医薬品添加剤のガイドラインの
国際整合化に関する研究」



平成27年8月24日厚生労働省医薬・生活衛生局 監
視指導・麻薬対策課 事務連絡(2016年)
「医薬品添加剤GMP自主基準」発出



IPEC-PQG合同GMPガイドラインの改訂等を受け
令和4年医薬品添加剤GMP適合性審査会(2022年)
「医薬品添加剤GMP監査基準2022」発出

IPEC-PQG :

International Pharmaceutical Excipients Council (国際医薬品添加剤協会) – PQG (医薬品品質グループ)

医薬品添加剤GMP監査基準2022の制定について

2015年の厚生労働科学研究（研究代表者PMDA櫻井部長：現医薬品添加剤GMP適合審査会委員長）の成果として、2016年に厚生労働省事務連絡として発出された「**医薬品添加剤GMP自主基準**」について、**医薬品添加剤の国際的な標準と考えられるIPEC-PQG合同GMPガイドラインの改正（2017）によりデータの完全性やリスク評価、元素不純物などが追加されたため、「医薬品添加剤GMP監査基準2022」**を作成し、**医薬品添加剤の品質確保・品質向上に向けた医薬品添加剤GMPの監査の基準**としている。

「**医薬品添加剤GMP監査基準2022**」は、**医薬品添加剤GMP適合審査会（GAB）**のホームページで公表している。

<https://gab-japan.org>

医薬品添加剤GMP監査基準2022

1. 序文

1.1 目的

1.2 法規制の適用

1.3 適用範囲

1.4 基準の取扱い

1.5 文書構成

2. 一般的ガイダンス

2.1 医薬品添加剤

2.2 GMPの実践

3. 品質マネジメントシステム

3.1 一般的要求事項

3.2 文書化に関する要求事項

3.2.1 一般

3.2.2 品質マニュアル

3.2.3 文書管理

3.2.4 記録の管理

3.3 変更の管理

4. 経営陣の責任

4.1 経営陣のコミットメント

4.2 顧客重視

4.3 品質方針

4.4 計画

4.4.1 品質目標

4.4.2 品質マネジメント システムの計画

4.5 責任、権限及び情報交換

4.5.1 責任及び権限

4.5.2 管理責任者

4.5.3 内部の情報交換

4.6 マネジメントレビュー

4.6.1 一般

4.6.2 マネジメントレビュー のインプット

4.6.3 マネジメントレビュー のアウトプット

5. 資源の運用管理

5.1 資源の提供

5.2 人的資源

5.2.1 一般

5.2.2 能力、認識及び教育訓練

5.2.3 職員の衛生

5.3 構造設備

5.3.1 建物及び設備

5.3.2 装置

5.3.2.1 装置の構造

5.3.2.2 装置のメンテナンス

5.3.2.3 コンピュータシステム

5.3.3 ユーティリティ

5.3.4 製造用水

5.4 作業環境

5.4.1 空調システム

5.4.2 環境の管理

5.4.3 清掃及び衛生管理

5.4.4 防虫管理

5.4.5 照明

5.4.6 排水

5.4.7 手洗設備及び便所

5.4.8 廃棄物

6. 製品実現

6.1 製品実現の計画

6.2 顧客関連のプロセス

6.2.1 製品に関係する要求事項の明確化

6.2.2 製品に関係する要求事項のレビュー

6.2.3 顧客とのコミュニケーション

6.3 設計・開発

6.4 購買

6.4.1 購買プロセス

6.4.2 購買情報

6.4.3 購買製品の検証

6.5 製品及びサービス提供

6.5.1 製造及びサービス提供

6.5.1.1 製造指図及び記録

6.5.1.2 装置の清掃

6.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収

6.5.1.4 工程内混合

6.5.2 製造及びサービス提供に関する プロセスバリデーション

6.5.3 識別及びトレーサビリティ

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

6.5.4 顧客の所有物

6.5.5 製品等の保管

6.5.5.1 取扱及び保管

6.5.5.2 包装システム

6.5.5.3 出荷及び配送

6.6 測定装置及び監視装置の管理

7. 評価、分析及び改善

7.1 一般

7.2 モニタリング及び評価

7.2.1 顧客満足

7.2.2 自己点検

7.2.3 プロセスのモニタリング 及び評価

7.2.4 製品のモニタリング及び 評価

7.2.4.1 試験室の管理

7.2.4.2 製品の試験及び出荷

7.2.4.3 規格外試験結果

7.2.4.4 参考品

7.2.4.5 試験成績書

7.2.4.6 不純物

7.2.4.7 安定性

7.2.4.8 品質保証期間/ リテスト期間

7.3 不適合品の管理

7.3.1 再加工

7.3.2 再処理

7.3.3 返品

7.4 データの分析

7.5 改善

7.5.1 継続的改善

7.5.2 是正措置

7.5.3 予防措置

* 赤字は医薬品GMPとの主な相違

医薬品GMPと医薬品添加剤GMPの主な相違点

1. 「1.2項」医薬品添加剤GMPのため品質の向上と、品質確保のため基準を定めたが、法的なしばりはない
2. 「5.3.2.3項」コンピュータシステムは医薬品のCSVを求められていない
3. 「6.3項」ISO9001,食品添加剤GMPも容認、薬添GMPと齟齬がある場合は薬添GMPで行う
4. 「6.5.1.2項」同一品の連続生産の場合、その製品のキャリーオーバーは認められる
5. 「6.5.1.4項」ロットの均一性を保証するため又は加工を容易にするため工程内混合は認められる。(増量するため少量のロット混合、端数品混合)
6. 「6.5.2項」製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくても良いが、リスクに応じて設備また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
7. 「6.4.3項」「6.5.5項」区分保管が難しい場合がある
8. 「7.2.4.7項」安定性は過去の実績で安定性を保証、過去の実績がない場合は計画すること
9. 「7.3.1～項」不適合品、返品等の管理(再加工・再処理・他グレード品へ変更、購入者の同意で製品) 規格に適合しない製品等は明確に区分する

医薬品添加剤企業への監査時の留意点

1. 日本薬局方収載品・医薬品添加物規格収載品他
2. 医薬品GMPの適用外
3. 企業の売り上げの数%～数十%、多くは食品添加物等
4. ISO 9001品質マネジメントの実践企業が多い
5. 大型設備、タンクヤード、パイプライン、連続生産
6. 添加剤の原料が特殊（例：パルプ、ケイ酸ソーダガラス、芋やトウモロコシ等の植物、魚類、EOガス他）
7. 添加剤の原料輸送が特殊、例えば、隣接工場からのパイプライン、船舶から直接、ダンパー搬送、保管場所も様々
8. 製造ロットが〇〇トン単位、ロット混合、ロット構成が様々

空気輸送・落下輸送方式・窒素下反応等

芋・モロコシからでんぷん、植物からステマ、魚の骨からコンドロイチン硫酸ナトリウム等

医薬品添加剤製造所のGMP監査の手順

監査対象企業 決定

GAB審査員と添加剤企業との事前打合せ

監査の方法

実地の調査

添加剤製造所
での実地監査

プラントツアー
GMP文書・記録

書面調査

添加剤製造所
以外での調査

- ①オンライン
- ②GMP文書・
記録の書類

医薬品製造業者
のチェックリスト

添加剤GMP監査基準
の事項

実地の確認以外に行うGMPの書面調査の条件

1. 複数回の「実地のGMP監査」において対象製造所のGMP適合状況が概ね良好であること。
2. 監査実施者と被監査者の信頼関係が構築されていること。
3. 製造所の設備・システムに大きな変更がないこと。
4. 監査対象製品以外の製品等で品質に影響するような深刻な問題が発生していないこと。
5. リスクベースに応じ判断すること。

書面監査のメリット及びデメリット

[メリット]

1. 被監査側の負担の大幅な軽減
2. 監査する側の負担の軽減
3. 多くの原料供給業者への監査実績が得られる

[デメリット]

1. 現状にそぐわない形式的な記録の実績作りになりうる
2. 設備等の変更の漏れがあっても気づかない
3. プラントツアー、記録類の調査で確認出来る事項の逸脱を見抜けない
4. 出発原料から製造工程・試験検査・保管・出荷までのトレーサビリティの確認がしにくい

添加剤製造所の医薬品添加剤GMP適合性調査の手順

[事前打合せ]

- (1) 調査日程の決定
- (2) スケジュール・アジェンダの確認
- (3) 事前に入手する資料(秘密保持契約等の締結後)

[実地調査]

- ①自己紹介 ②調査の目的 ③スケジュール ④該当製品に係る企業のプレゼンテーション ⑤経営陣へのインタビュー
- ⑤プラントツアー(保管場所、製造エリア、ユーティリティ、試験検査エリア ⑥参考品保管場所 ⑦文書・記録確認
- ⑧クロージングミーティング

[審査会]

- (1) 調査結果の報告書作成
- (2) 審査委員会 審査・評価・承認
- (3) GAB認証発行 または参加企業へのPEGASS報告書の提出

監査実態例

1.2 法規制の適用

- ・医薬品添加剤の製造管理、品質管理のため遵守すべき事項を規定するが、他の法律等が適用される医薬品添加剤にあつては、それらの規定に合わせて本基準を適切に運用すること。（例えば、ISO 9001、食添GMP等）

監査では、ISO9001の認証取得しているところが多い、しかし薬添GMPの要件を満たしていない事項がみられる。

5.3.2.3 コンピュータシステム

- ・医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性があるコンピュータシステムは、操作・保守及びコンピュータソフトウェア・ハードウェアあるいはデータへの不正アクセスや変更を防ぐため適切な管理をリスクに応じ行うこと。

監査では、大手企業ではコンピュータ化システムのMES、LIMS、制御用コンピュータのSCADA、PLCを使用していることが多いが、データインテグリティ(DI)の取り組みは検討中がみられる。

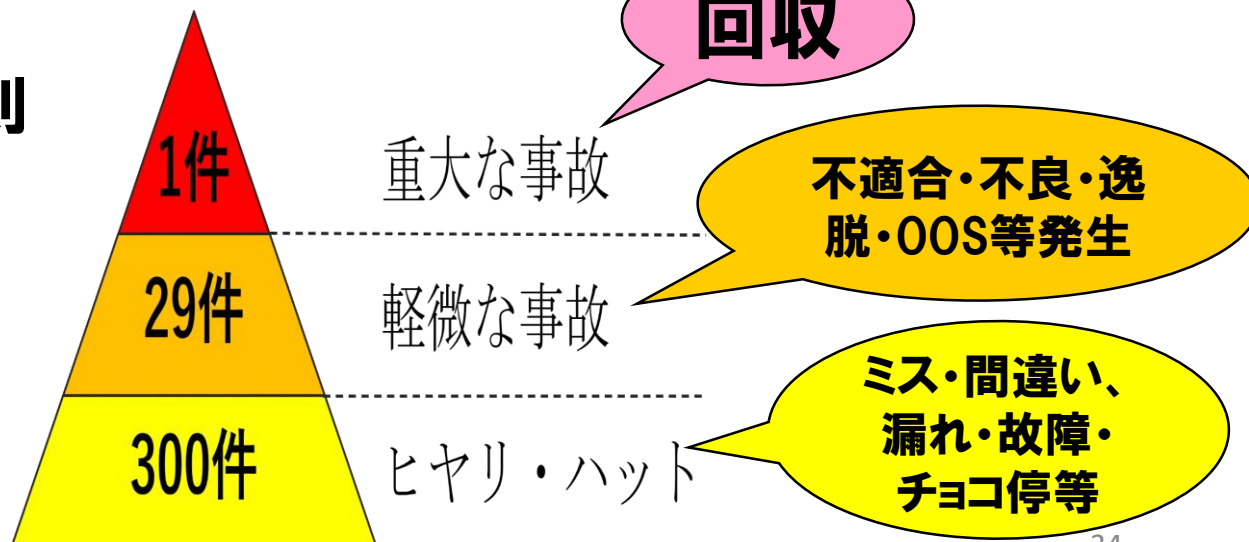
4.5.1 責任及び権限 及び 6.5.1.1 製造指図及び記録 7.2.3 プロセスのモニタリング及び評価

- ・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。
- ・不具合、逸脱及びそれらの調査を記録すること。
- ・計画した結果から逸脱が生じた場合、是正措置をとること。

監査で製造記録、環境モニタリング記録等を確認すると逸脱の事例において、上司(工程責任者等)の指示により、その場で処置して済ませている場合がみられる。

ハインリッヒの法則
1:29:300

重大な事故には29
件の軽微、300件の
ヒヤリハットあり



1. 5.3 構造設備 5.3.1 建物及び設備

- ・医薬品添加剤が作業所内の空気に曝されるところでは、製造工程と設備を設計する際に汚染の防止を考慮すること。……

監査では、専用設備、大型の製造装置で閉鎖系、外部に設置の反応槽等の多いことが分かる。清浄度管理は室内空気に曝される最終工程の充填室・包装室が多い。

5.4 作業環境

- ・医薬品GMP管理とは大きく違う環境でもある。

監査では、粉塵の発生する箇所を見かける、清浄度の設定は様々、異物混入防止を目的とした構造設備や暴露箇所の局所対応が多い。

微粒子測定困難、防爆設備で消防法対応、差圧を設ける設備あるが目安程度等

6.4.3購買製品の検証 6.5.5製品の保管

- ・品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこと。効果的な区分保管は、適切な識別ラベル、表示、その他マニュアルの文書システムにより構築可能。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保管及び在庫管理を行う場合、品質部門により使用が許可されていない原材料が使用できない管理システムであること。
パイプラインを通して供給される原材料は区分保管できないので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。

監査では、保管品の識別表示が分かり難いことがある。
棚ごと、パレットごと、立体倉庫にランダムに保管されコンピュータ管理され**識別表示がない場合**もある。

6.5.1.2装置の清掃

- ・製品の汚染や交叉汚染を防ぐために、装置及び器具類を適切な間隔で清掃し、清浄な状態を保つこと。・・・同一医薬品添加剤での連続するバッチ製造の間の清掃は一般的に求められていないので、通常キャリーオーバーは許容できる。

監査ではロット構成が各社で違うので把握する必要がある。

6.5.1.4工程内混合

- ・ロットの均質性を保証するため又は加工を容易にするための工程内混合は、管理し文書化すること。

ロット混合は認められている。連続生産、ロットの設定、バッチ混合・ロット端数の混合が各社様々。混合のルール、バッチまたはロット混合している場合は原料等のトレーサビリティを把握する必要がある。

6.5.2製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション

- ・医薬品添加剤が設定された規格に合致するように、製造工程の各段階を必要な範囲で管理すること。製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくても良いが、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。

製造設備が数十年前からの設置もあり適格性評価できない場合がある。

7.2.4.4参考品

- ・医薬品添加剤の参考品をロットごとに保管すること。

製造量は何トン等の大量の製品もあり、参考品の保管管理は様々である。

7.3不適合品の管理 7.3.1～7.3.3再加工、再処理、返品

- ・規格に適合しない原材料、中間体又は製品は、明確に区分し、不注意な使用又は出荷を防ぐよう管理すること。

不適合品の評価、処理の手順書、不適合品について、次の項目の可能性を判断するために手順に従って再検討すること。

- ①特定の要求事項に合致させるための再加工/再処理
- ②顧客の同意による受入 ③他の用途へのグレード変更
- ④廃棄

不適合品の保管は、医薬品では区画して保管、医薬品添加剤では明確に**区分**するとなっており不適合品置き場は様々である。

GMP事例集BFR6-9

区分：線引き、ついたて等により一定の場所や物を分けること。

区画：壁、間仕切り板等により仕切られた一定の場所。

7.2.4.6不純物

- ・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。・・・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。・・・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。

有機溶媒を用いて抽出や精製が行われている場合は残量溶媒の試験を行っている。

元素不純物については未実施が多い、なお医薬品メーカー側で要求する場合は有料(外注)で行っていることがある。

ニトロソアミンに関しては、製品中のニトロソアミンの分析や製造用水等のニトロソ化剤(亜硝酸塩、硝酸塩等)の分析を行っている企業もある。

変異原性不純物の分析はしていない。

監査の指摘事項・推奨事項

「指摘事項・推奨事項」 事例

1. 文書化に関する要求事項

「製品の試験検体は、採取量、使用量、廃棄量の記録を残し、試験検体が適正に管理されていることが分かるようにすると信頼性が高まるので検討することを推奨します。また参考品を使用した場合で使用の記録がありませんでした。何時、誰が、使用目的、使用量等を記録するようにして下さい。」

2. 記録の管理

「生データの管理について、実際は検査記録書に貼付する運用であるが、記録の管理に関する規定が明文化されておられません。また、貼付した生データに分析した製品名・ロット番号・測定者が記載されていません。手書きで記入するようにして下さい。」

「指摘事項・推奨事項」 事例

3. 防虫管理

「外部業者に防虫・防鼠のモニタリングを委託し取決めを行っているが、調査報告書（測定結果・処置提案等）を受領しても当該製造所の責任者等が確認したか分からない。例えば、表紙に確認欄を設け署名・年月日記入し確認・評価したことが分かるようにして下さい。

4. 逸脱の管理

「製造記録を確認したところ明らかに逸脱と思える状況が発生していますが、逸脱処理等の記録がありません。その場で工程責任者の判断で済ませていました。逸脱は品質改善の情報でもありますから御社の手順に従い原因調査し再発防止につなげるようにして下さい。

「指摘事項・推奨事項」 事例

5. 責任者の職務・職責と任命

医薬品添加剤GMPの組織図をもって責任者を任命としていましたが、組織図をもって責任者を任命するとGMP関連文書に規定されていませんでした。また、責任者の職務・権限が明確にされていませんでした。手順書等に責任者の職務・権限が分かるように規定するようにして下さい。

6. 環境の管理

充填・包装室では年1回浮遊塵埃、年2回落下菌を測定しているが管理基準値を設定していませんでした。ある程度測定データが蓄積したら基準値を設定し管理することを推奨します。

「指摘事項・推奨事項」 事例

7. 製品実現

表示・包装工程で使用するラベルが残った場合は工程で廃棄するとしていましたが、余剰ラベルは誤使用を防止するため枚数を確認し払出部門に返却し処分するか、出来れば表示・包装部門担当の責任者が担当以外の者が枚数確認後に処分し記録するよう改善して下さい。

8. 装置の使用記録

装置の定期点検の実施について、実施日が書かれているだけで点検したかのチェックがありませんでした。また使用記録（ログブック）への記載も製品のロット番号が記入されていないため、トレースしにくい記録となっているので、製品名・ロット番号は必ず記入して下さい。

医薬品添加剤企業への効率的な 監査について

医薬品添加剤GMP適合審査会

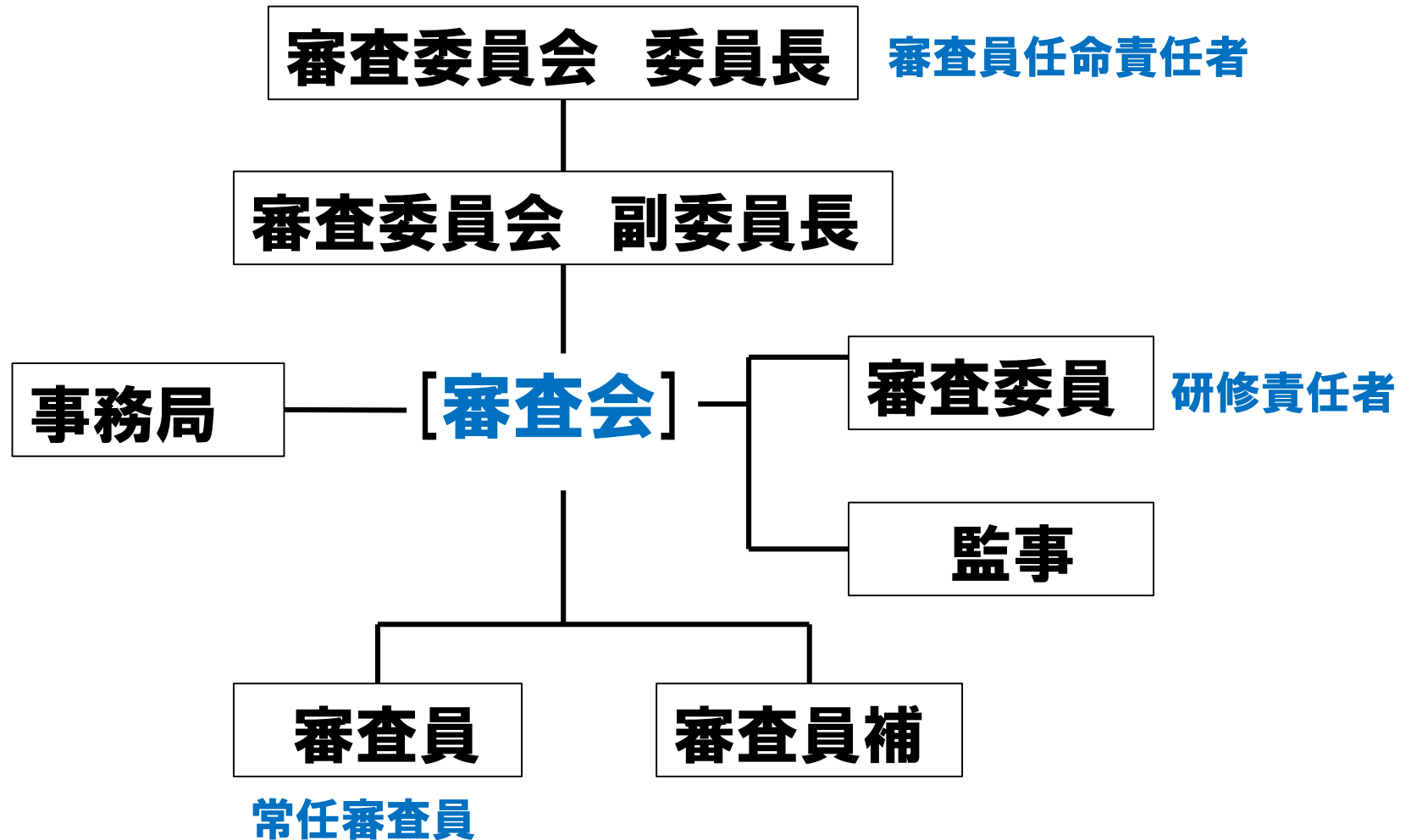
1. 医薬品添加剤GMP適合性審査会の組織 (略：薬添GMP審査)

2. 審査会のふたつのシステムについて

- (1) 認定審査 [GAB]
- (2) 共同監査 [PEGASS]

WEB掲載 <http://gab-japan.org>

医薬品添加剤GMP適合審査会 組織図



医薬品添加剤GMP認定審査

(GMP Auditing Board for Pharmaceutical Excipients : GAB)

- 医薬品添加剤GMP自主基準の実施状況を客観的に評価するために2005年4月1日に発足した独立の組織
- 医薬品添加剤GMP自主基準に則り、医薬品添加剤を製造する企業について、そのGMP実施状況を評価し、評価結果に基づき「認定」を行うことにより、わが国の医薬品添加剤の品質確保と医薬品添加剤製造企業の信頼性を高めることを目的としている。
- 認定の有効期間は3年間としている。

医薬品添加剤GMP認定証

貴社、*****における下記添加剤製造について
厳正なる審査を行った結果、当審査会は医薬品添加剤GMP監
査基準に適合することを認め、これを証します。

認定証番号 GAB*****

*****株式会社

*****製造所

*****住所*****

一般名

製品名

初回認定日

2024年*****

発行日

2024年*****

有効期限

2027年*****

認定基準

医薬品添加剤GMP監査基準 2022



Shingou Sakurai, Chairman

GMP Auditing Board for Pharmaceutical Excipients
医薬品添加剤 GMP 適合審査会



GAB, GMP Auditing Board for Pharmaceutical Excipients <https://gab-japan.org/> <https://gab-japan.org/> 3F Ginza Chitose Bldg. 1-12-11 Ginza Chitose, Tokyo Japan 104-0061 Tel +81-3-4868-5723

CERTIFICATE

We hereby certify that the company listed below which manufactures
pharmaceutical excipients has successfully completed the GMP auditing board
criterion for certification in manufacturing the excipients listed below.

Certificate No. GAB*****

******Company name******

******Site******

*****Site address*****

Nonproprietary name

Product name

First effective date

****, 2024

Issue date

****, 2024

Expiration date

****, 2027

Standard

GMP Standard for Pharmaceutical Excipients 2022



Shingou Sakurai, Chairman

GMP Auditing Board for Pharmaceutical Excipients
医薬品添加剤 GMP 適合審査会



GAB, GMP Auditing Board for Pharmaceutical Excipients <https://gab-japan.org/> <https://gab-japan.org/> 3F Ginza Chitose Bldg. 1-12-11 Ginza Chitose, Tokyo Japan 104-0061 Tel +81-3-4868-5723

医薬品添加剤GMP監査情報共有システム

(Pharmaceutical Excipients GMP Audit Sharing System ; PEGASS)

(2015年)

[目的]

- ・ 本システムに参加する製薬企業と薬添GMP審査会が、医薬品添加剤企業に係わる「審査報告書」を共有するためのシステムを構築し、監査業務の負荷を軽減する。
- ・ 医薬品添加剤製造業者におけるGMPの実施状況をレベルアップすることで、医薬品の品質向上に寄与する。

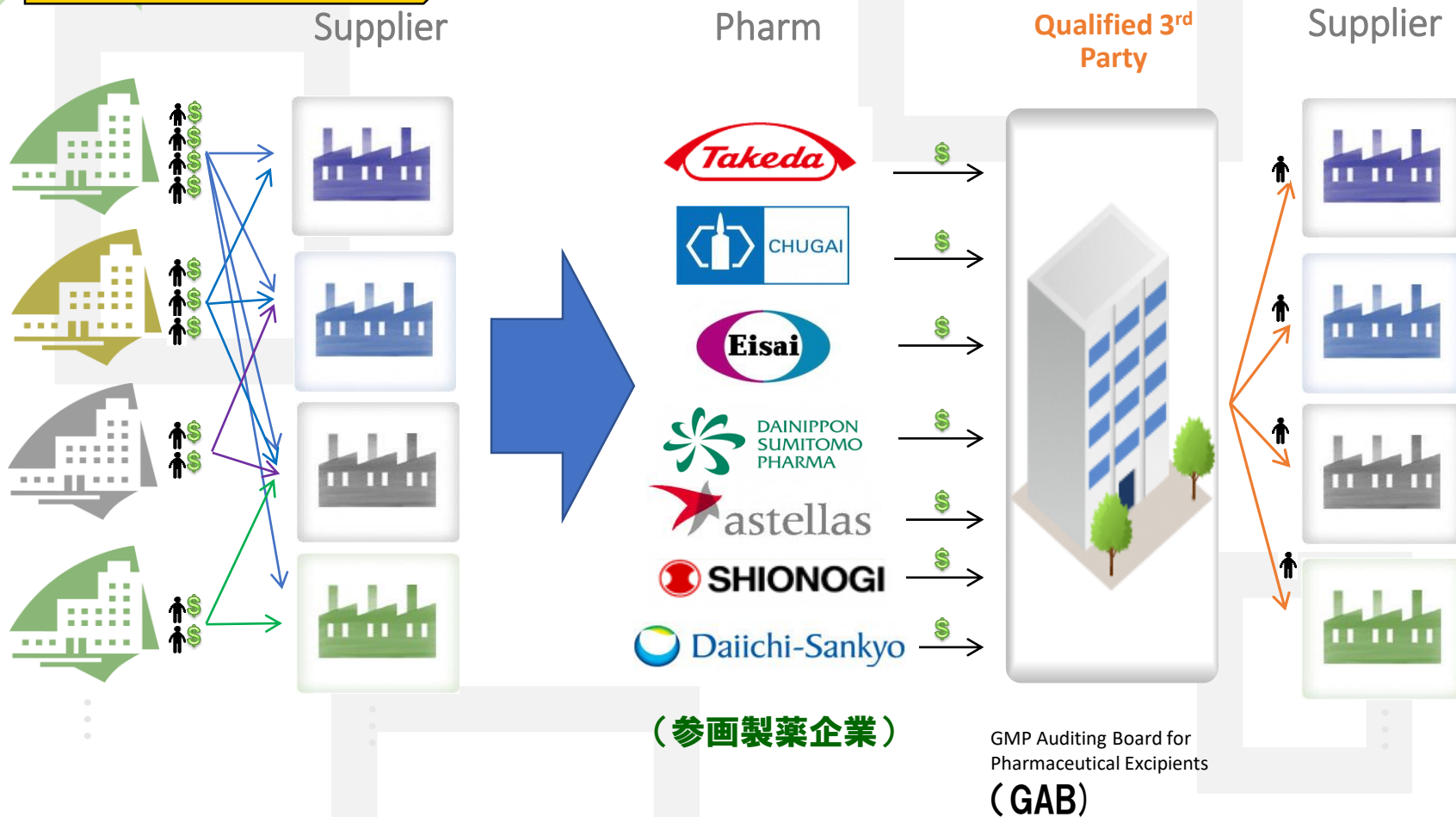
システム開始時に参加した製薬企業：アイウエオ順

アステラス製薬、エーザイ、塩野義製薬、第一三共、大日本住友製薬、
武田薬品工業、中外製薬

(2013年 PIC/S加盟時のGMP省令施行通知の改訂において「原料等の供給者の管理」が求められたことに伴い発足した。2021年8月のGMP省令改正で施行通知で示してきた内容の省令化が行われた。)

従来

PGASSのシステム



[PEGASSの利点]

- **製薬企業は、独自に医薬品添加剤企業の供給者確認を行うことが出来るが、汎用されている添加剤供給者の確認を、信頼性のある監査機関に依頼し、その監査結果を適正に評価することができれば、品質保証のための資源を、よりリスクの高い業務に供給することができる。**
- **医薬品添加剤企業は、複数の製薬企業で共用されている添加剤についての監査を何度も受けることは業務に支障が出るため、信頼できる監査機関の監査結果を提供し評価を受けることができれば、業務の効率化を図ることができる。**

PEGASS参加への問合せ先 gab@gab-japan.org

[PEGASSの年間計画と参加方法]

1. GAB審査会は次年度1年間(4月から翌年の3月まで)のPEGASSによる医薬品添加剤製造業者及び対象品目への監査の候補希望を製薬企業から提出してもらう。
2. 費用軽減のため3社以上のPEGASSの参加企業がある場合、GAB審査会は医薬品添加剤業者に連絡しPEGASSで監査を行うことのできることを得る。了承を得たらPEGASS参加企業に発信する。他の医薬品製造業者から参加希望があれば受け入れる。
(参加企業が費用を等分に負担する。)
3. 監査終了後、審査報告書を参加企業に提出する。
(参加企業は「原料等の供給者の管理」のための資料として利用できる。)
4. PEGASSの監査に参加した製薬企業に監査費用を按分し請求する。

医薬品添加剤GMPの審査員の研修等

**医薬品添加剤審査会の監査員の多くは製薬企業のO
Bで、定期的な研修を受けています。**

教育例(2024年)

- (1) 第43回GQP/GMP研究会(日薬連)
- (2) 2024年度香菊セミナー(NPO-QA)
- (3) Certification of Analysis Guide for
Pharmaceutical Excipients

研修内容例

- 「電子的に作成されるCOA(分析証明書)
はDI(データインテグリティ)の原則を組み
込まれていること。」
- (4) 監査実施前に「GMP監査ハンドブック」を
見直して自己研鑽に努める。(右写真)



医薬品添加剤の供給業者への監査者の心構え

[注意点]

- 1. 規制当局の査察者のつもり**
- 2. 契約範囲外の監査・常識範囲外の監査**
- 4. 企業秘密事項に踏み込んだ監査**
- 5. 監査の内容を他にもらすこと**
- 6. 自分のやり方を押し付ける監査**
- 7. 工場見学のつもり**

[品質向上に向けた提案]

- 1. 設備投資を伴う指摘事項の考慮**
- 2. 企業レベルを見極めて、無理のない推奨事項を提案**

ご清聴ありがとうございました。