

平成 28 年度

GXP 研究会活動報告書

平成 29 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

## 平成 28 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動報告について

岐阜県医薬品等 GXP 研究会は、医薬品等製造販売業者が遵守すべき製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者が遵守すべき製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、平成 18 年 8 月に発足いたしました。

以来、当研究会では、会員企業が直面する GMP 等に関する課題をテーマに、労働安全衛生、GMP 省令施行通知の改訂、GMP 関連指摘事項の事例集作成、医薬品製造現場の衛生管理、安全管理情報の収集、逸脱・変更管理などに関する研究を行ってきました。

平成 28 年度は、「供給者管理」、「GDP（Good Distribution Practice）」及び「残留溶媒の管理」の 3 つをテーマとしました。

これらのうち、「供給者管理」については、昨年度からの継続テーマです。供給者管理は平成 25 年度に GMP 省令施行通知が改正され、医薬品等製造業者に求められることとなったものです。医薬品等の原材料には、原薬、添加剤、包装資材等がありますが、昨年度、それら原材料毎のリスクに応じた供給者管理の考え方や新規の供給業者を選定する上で確認しておくべき要点等について研究を行ったことを踏まえ、今年度は、供給者管理の手順書モデルの作成を行いました。

「GDP」については、2014 年に PIC/S GDP ガイドラインが発出され、医薬品の流通・保管過程における品質保証の考え方が欧米を中心に広がっています。日本においても厚労科学研究グループが発足し、「日本版 GDP」の素案作りが始まっており、今後医薬品を取り扱う事業者にとって大きな影響があると思われます。そこで、当研究会では、日本版 GDP 施行に向けての問題点や PIC/S ガイドラインの要求事項とのギャップ等について、会員各社に対しアンケート調査を行い、その結果の考察を行いました。

「残留溶媒の管理」については、平成 28 年 4 月施行の第 17 改正日本薬局方において、残留溶媒に関する規定が通則及び一般試験法に記載され、医薬品の製造業者は、より厳格な残留溶媒管理が求められることとなったため、厚労省から示された日本薬局方記載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）をテキストとして、具体的事例をもってその内容を検討するとともに、製造販売業者が残留溶媒管理を行うため製造業者へ情報提供を求める場合の質問票について研究を行いました。

これら本年度の研究成果を取りまとめた本活動報告書が、医薬品製造販売業者をはじめとする関係者各位の業務の参考としてご活用いただければ幸いです。

当研究会では、今後も会員企業が直面する課題等への技術的支援の一助となるよう、ご要望、ご意見を伺いながら、さらに研究を重ねていきたいと考えております。

平成 29 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会  
会長 中村 正

# 目 次

まえがき	1
第 1 章 供給者管理に関する手順書の作成	1
(1) 目的	1
(2) 研究課題	2
(3) 研究結果	2
(4) 手順書モデル	4
第 2 章 GDP について	34
(1) 目的	34
(2) 研究課題	34
(3) 参考・引用資料	34
(4) 研究結果	35
(5) まとめ	76
第 3 章 残留溶媒の管理	77
(1) 目的	77
(2) 研究課題	77
(3) 参考・引用資料	77
(4) 研究結果	78
平成 28 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴	116
あとがき	116
岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領	117

## ま え が き

医薬品は、人の生命に直接関わるものであることから、その品質、有効性及び安全性の確保は非常に重要です。そのため、法令に基づき医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準（GMP）をはじめ、医薬品の品質を管理・保証するための基準が定められ、これを運用するための通知等が数多く発出されています。

平成 28 年度はこれらの中から「供給者管理」、「医薬品の適切な流通の基準（GDP）」及び「残留溶媒の管理」の 3 テーマを選定し、研究活動を行いました。これらのうち、供給者管理は昨年度からの継続テーマとして、また GDP は公的な規制はまだありませんが、日本が PIC/S に加盟したこと、製薬業界や物流のグローバル化によりクローズアップされていること、残留溶媒の管理は第十七改正日本薬局方において一般試験法に収載され、その対応が迫られていることからそれぞれ新たなテーマとして選定いたしました。

## 第 1 章 供給者管理に関する手順書の作成

### (1) 目的

「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 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）、ICH Q7 において、医薬品等の製造に使用する原料及び資材は品質部門によって承認された供給者から購入し、あらかじめ定められた規格に適合するものを受け入れることとし、管理に関する手順をあらかじめ手順書等に定めておくことが求められている。

また、医薬品等製造業者（以下、「製造業者」という。）においても製造販売業者と同様に原料及び資材の管理をすることが求められるようになったため、昨年度の当研究会の専門部会では、「供給者の管理」について以下の 3 点について研究を行った。

- ・ 原材料製造所のリスクに応じた供給者の管理について
- ・ 原材料新規供給者の調査、評価、選定及び記録方法について
- ・ 供給者管理の負担軽減策として、共同確認の問題点及び方法への提言について

これを受け、今年度は、供給者管理の手順について研究し、「供給者管理に関する手順書モデル」の作成を目指すこととした。

(2) 研究課題

「供給者管理に関する手順書モデル」の作成

(3) 研究結果

当該研究班の企業から手順書の一例を提供して頂き、項目の中で以下について検討し、手順書モデルを作成した。

1) 供給者分類と供給者の評価について

(ア) 供給者分類

リスク分類について、昨年度の研究結果「供給者の管理」を参考に表1を作成し、分類することとした。

表1 リスク分類：製品品質への影響を考慮し、3段階（高、中、低）に分類する。

	供給者分類		リスク分類
原料	原薬供給者	原薬（製造販売業許可の種類として第一種に処方）、注射剤原料	高
	原料・添加剤供給者	原薬（製造販売業許可の種類として第一種以外のみ処方）、副原料	中
		処方量が少ない色素、pH調節剤等	低
資材	一次包材供給者	一次包材（無菌）	高
	一次包材・表示材料供給者	一次包材（無菌以外）、表示材料	中
	二次包材供給者	二次包材、梱包資材	低
その他	受託試験検査機関		高
	容器洗浄業者		中
	作業着のクリーニング業者		低

### (イ) 供給者の評価

以下の項目について数値化して評価することを検討した。

- ① 品質評価（実地又は書面）
- ② 入荷原資材等の品質状況
- ③ 安定供給評価
- ④ 取決め書の締結の有無
- ⑤ 経営的評価

これらのうち「⑤経営的評価」については、検討の結果、判断基準を設定することが困難であると思料されたため、今回の手順書の供給者の評価から外し4項目で評価することとした。

### 2) 調査実施の契機について

調査実施の契機は、以下のような場合が想定される。なお、状況により品質管理責任者が必要と認めた場合にも実施するものとした。

- ・ 供給者を選定する場合（新規調査）
- ・ 製造管理及び品質管理状況を確認する場合（定期調査）
- ・ 製造方法、試験検査方法、製造場所等の変更ならびに製造所の施設・設備の変更又は更新等が予定されている場合
- ・ 基準からの逸脱等が発生し、その原因の究明及び再発防止を検討する場合
- ・ 品質情報が発生し、その原因の究明及び再発防止を検討する場合

ただし、新規及び定期の調査実施については製造販売業者が評価済みの場合は、製造業者はその内容を確認し、承認することで足るものとした。

### 3) 自己点検質問表について

自己点検質問表は、実地調査の事前調査及び書面調査のどちらにおいても利用できるものとして手順書モデルに示したが、それぞれ別様式で設定することも可能である。また、Yes、Noだけでなく達成レベルを選択できるようにすること、設問毎にCritical、Major、Minorのランク分け（製造所がGMP対象かGMP非対象かによっても異なる）すること、項目毎に調査者側の評価欄を設けること等も有用であると考えられる。

(4) 手順書モデル

## 供給者管理に関する手順書

〇〇株式会社 〇〇工場

	氏名（署名）	日付
改訂		年 月 日
レビュー		年 月 日
QA		年 月 日
承認		年 月 日

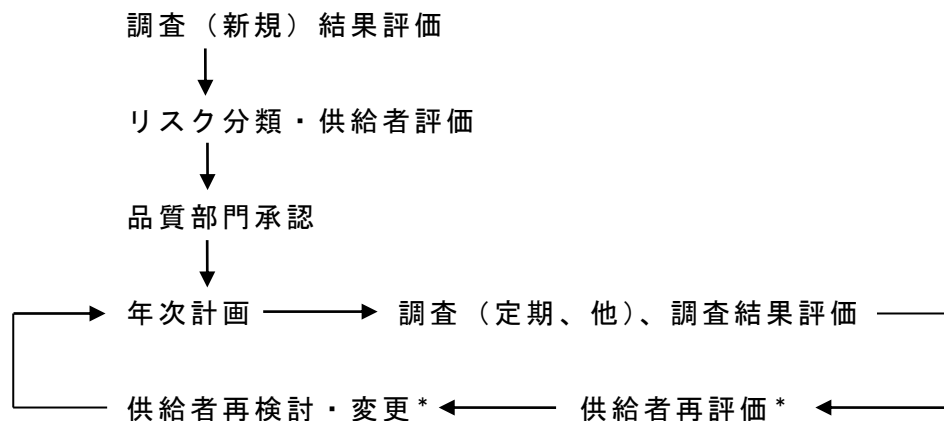
## 1. 目的

本手順書は、原料及び資材を供給する製造所、その他試験検査データ等のサービスを提供する外部試験検査機関等における製造管理及び品質管理の実施状況を評価し、原料及び資材の供給者の管理を適正に行うことを目的とする。

## 2. 適用範囲

適用範囲は、原料（原薬、副原料、添加剤等）、資材（一次包材、表示材料、二次包材等）の製造所、その他（受託試験検査機関、容器洗浄業者、作業着のクリーニング業者等の外部委託業者等）（以下、「供給者」という。）とし、製品品質へのリスクに応じて適用範囲とする。

## 3. 供給者管理フロー



\* リスクに応じ必要時に実施する。

## 4. 供給者管理の基本方針

- 4.1 製品品質への影響、取引の新規性、過去の品質情報をもとに「リスクの高い」供給者から重点的に調査を実施する。
- 4.2 調査は品質部門が計画し、社内関係部署との連絡を密にとりながら、調査対象業者の協力を得て調査を実施する。
- 4.3 GQP 取決めを締結している供給者の調査、あるいは品質保証部門が主体となる調査に協力する場合は、品質保証部門の「適正な製造管理及び品質管理の確保に関する手順」に従う。
- 4.4 調査対象の業者が適正かつ円滑な製造管理及び品質管理を実



施する上で必要な品質に関する情報を対象業者に提供する。

## 5. 供給者の調査

供給者の調査の手順を本章に規定する。調査フローを別紙に示す。  
(※但しこれは代表的な例であり、状況に応じて簡略化しても良い。)

### 5.1 調査実施者

調査を行う調査実施者は品質管理責任者、又は品質管理部員の中から GMP 調査実施者認定登録書（様式 1）を用いて、品質管理責任者によって予め認定された者とする。また、品質保証責任者により同等の認定を受けた者も同じ扱いとする。この認定は原則として 3 年間有効とする（異動、退職等の理由により、認定有効期間内に解任する場合は、品質管理責任者が GMP 調査実施者認定登録書に、解任日及び理由を記載する）。

調査は、調査実施者が実施するものとするが、調査対象品目或いは提供を受けるサービスについて知識を有する者を加えた複数名で実施することを原則とする。また、必要に応じて社内の関係部署の協力を得ることができる。

### 5.2 調査実施の契機

製造所等の調査は、以下のような事案発生時を契機として品質管理責任者が必要と認めた場合に実施する。ただし、新規及び定期の調査実施について、製造販売業者が評価済みの場合は製造業者が製造販売業者からその調査結果を入手して確認及び承認することに替えてもよい。

- ・ 供給者を選定する場合（新規調査）
- ・ 製造管理及び品質管理状況を確認する場合（定期調査）
- ・ 製造方法、試験検査方法、製造場所等の変更ならびに製造所の施設・設備の変更又は更新等が予定されている場合
- ・ 基準からの逸脱等が発生し、その原因の究明及び再発防止を検討する場合
- ・ 品質情報が発生し、その原因の究明及び再発防止を検討する場合

### 5.3 調査方法

供給者から供給される品目又はサービスに対するリスクを考慮

して、実地調査又は書面調査を選択する。リスクの評価に当たっては関連する製品品質への影響、医療上の重大性、製造工程の複雑さ、自社における製造経験（新規生産、生産頻度、量、バッチ数等）、供給者における建物・装置・工程等の大きな変更、供給品目或いは受けたサービスの品質上の問題（不良品、不正確データ等）の重大さ及び頻度等を考慮する。なお、定期調査の場合は、「6. 供給者分類と調査実施方法及び頻度」による供給者評価の結果に基づき実地調査又は書面調査を選択する。

実地調査：予め供給者と実地調査の日程を調整した後に、供給者に調査実施計画書・連絡書（様式 2）により連絡する。製造所等の全般を調査するか、あるいは特定の項目を調査するかは事前に調整し、調査目的及び調査内容欄に明確に記入して連絡すること。また、自己点検質問表（例：様式 3）を予め供給者に送付し、回答を要請し、これにより管理状況を把握する。（※自己点検質問表の設問は対象業務に応じて適宜、削除・追加してよい。）実地調査当日は、自己点検質問表の回答内容を踏まえて追加質問等を行うなど調査実施者自らの知識と判断により、同行者と協力して調査を行う。

書面調査：供給者に調査実施計画書・連絡書（様式 2）及び自己点検質問表（例：様式 3）を送付し、公的 GMP 適合証明あるいは品質に関する ISO 等の基準に関する適合証明書又は認定書、及びこれらに類する書類の確認及び自己点検質問表により管理状況を把握する。なお、必要に応じて文書又は口頭による追加質問を行う。

#### 実地調査および書面調査時の注意事項

- ・ 調査対象業者との取決め書等において連絡責任者が定められている場合は、連絡責任者が当該業者へ調査を行うことを連絡する。それ以外の場合は、品質管理責任者又は調査実施者が当該業者へ連絡する。
- ・ 調査実施計画書・連絡書（様式 2）は、品質管理責任者又は調査実施者が作成するが、調査実施者が作成した場合は、その内容を品質管理責任者が確認する。

#### 5.4 調査結果の評価

調査実施者は、自己点検質問表の回答及び実地調査又は書面調査の結果から、下記評価の基準に基づき、製造、試験、出荷、運搬等の管理が適切に実施されていたかどうか総合評価を行い、品質管理責任者に自己点検質問表の回答及び調査結果報告書(様式4)を提出する。なお、実地調査を行った場合は、調査実施者は調査内容と結果・考察をまとめた実地調査報告書(様式は問わない)を作成し、品質管理責任者に提出する。

評価の基準
<ul style="list-style-type: none"><li>・ GMP 省令</li><li>・ 製造販売承認書の製造方法欄に記載された事項あるいは記載予定の事項</li><li>・ 製品標準書</li><li>・ 調査対象業者との取決め事項</li><li>・ ISO 9001 (品質マネジメントシステム) を参考とした製造管理及び品質管理の基準</li><li>・ 業界の自主基準、或いは関連する JIS/ISO 基準(例: ISO 17025 「試験及び校正を行う試験所の能力に関する一般要求事項」)</li></ul>

#### 5.5 調査結果の報告と改善措置

- 5.5.1 品質管理責任者は、調査結果報告書(様式4)を確認し、製造管理者の承認を受ける。なお、原則として実地調査報告書を添付する。
- 5.5.2 品質管理責任者は、調査結果報告書・改善指示書(様式5)により、調査対象業者へ調査結果を送付する。なお、改善が必要な事項がある場合は、同様式により所要の措置を講じるよう調査対象業者へ改善指示を行う。
- 5.5.3 調査対象業者へ改善を指示した場合は、改善措置報告を求め、品質管理責任者が報告内容を適正に評価し(必要に応じて当該業者を実地に確認)、その結果を製造管理者に報告する(様式6)。
- 5.5.4 製造販売業者により実施された〇〇工場の製造品目又は取り扱い品目に関する調査(評価)報告書については、改善報告書を含めて、その写しを入手し、内容確認後に利用することもできる。

## 6. 供給者分類と調査実施方法及び頻度

### 6.1 供給者分類

多くの供給者を効率的に管理するため、製品品質へのリスクに応じた評価を行い供給者の分類を行う。

#### 6.1.1 リスクによる分類

製品品質への影響を反映し、3段階（高、中、低）で評価する。

新規供給者選定時及び既存の供給者であっても、何らかのリスクが上がった場合（重要な設備に変更があった場合、逸脱や品質情報が多い場合等）には必要に応じてリスク分類の見直しを行う。

	供給者分類		リスク分類
原料	原薬供給者	原薬（製造販売業許可の種類として第一種に処方）、注射剤原料	高
	原料・添加剤供給者	原薬（製造販売業許可の種類として第一種以外のみ）に処方）、副原料	中
		処方量が少ない色素、pH調節剤等	低
資材	一次包材供給者	一次包材（無菌）	高
	一次包材・表示材料供給者	一次包材（無菌以外）、表示材料	中
	二次包材供給者	二次包材、梱包資材	低
その他	受託試験検査機関		高
	容器洗浄業者		中
	作業着のクリーニング業者		低

#### 資材の例

- ・一次包材（無菌）：注射剤用バイアル、注射剤用アンプル、注射剤用ゴム栓等
- ・一次包材（無菌以外）：注射剤以外の製剤で使用する容器（ポンプ、ラミネートフィルム含）等

- ・表示材料：添付文書、ラベル等
- ・二次包材：個装ケース（印刷ケース）等

#### 6.1.2 評価による分類

品質評価、入荷原資材等の品質状況、安定供給評価及び取決め書の締結の有無について数値化し、4段階（A、B、C、D）で評価する。ただし、新規供給者については、予定も含む。

合計点数＝品質評価＋入荷原資材等の品質状況＋安定供給評価＋取決め書の締結の有無	供給者の評価
20～18	A
17～12	B
11～0	C
入荷原資材等の品質状況で＜不可＞の判定	D

##### 1) 品質評価（実地又は書面調査）

調査結果を考察し、下記の4段階評価を行い、優＝5、良＝3、可＝1、不可＝0と数値化する。

＜優＞＝重度及び中程度の不備事項はなく、軽度の不備事項は5項目以内であること及び供給者にてGMP適合施設又は取得認証（ISOなど）を得ている。

＜良＞＝重度の不備事項はなく、中程度2項目以内かつ軽度の不備事項は7項目以内であること及び供給者にてGMP適合施設又は取得認証（ISOなど）を得ているか取得する予定がある。

＜可＞＝重度の不備事項はなく、良の条件を満たさない場合

＜不可＞＝重度の不備事項1項目以上

##### 2) 入荷原資材等の品質状況

直近の調査から次回調査までの期間内の状況から、下記

の 3 段階評価を行い、優 = 5、良 = 3 と数値化し、不可の場合は供給者の評価を D とする。

<優> = 入荷原資材等において、製品品質に影響を及ぼすような外観不良がなく、品質不良及び行政処分対象となった事例（行政処分対象となりうるような事例を含む）がない。

<良> = 入荷原資材等において、外観不良が軽微又は外観不良があり返却した原資材等があったが、品質不良及び行政処分対象となった事例（行政処分対象となりうるような事例を含む）がない。

<不可> = 入荷原資材等において重篤な品質不良の可能性のある入荷物があった。行政処分対象となった事例（行政処分対象となりうるような事例を含む）があった。

### 3) 安定供給評価

直近の調査から次回調査までの期間内の状況から、下記の 4 段階評価を行い、優 = 5、良 = 3、可 = 1、不可 = 0 と数値化する。

<優> = 納期どおりの供給であり、変更案件、逸脱案件など製品品質への影響がある事象があった場合には必ず事前に連絡がある。

<良> = ほぼ納期どおりに供給され（年に 2 回程度までの納期遅れ）、変更案件、逸脱案件など製品品質への影響がある事象があった場合には必ず事前に連絡がある。

<可> = ほぼ納期どおりに供給され（年に 2 回程度までの納期遅れ）、変更案件、逸脱案件など製品品質への影響がある事象があった場合には、事後連絡となる場合がある。

<不可> = 納期遅れが頻繁にあり、変更案件、逸脱案件など製品品質への影響がある事象の連絡がない。

#### 4) 取決め書の締結の有無

製造管理及び品質管理確保のための取決め書の締結について、有=5、無=0と数値化する。

### 6.2 調査実施方法及び頻度

リスク分類及び供給者の評価に基づき、調査実施方法及び頻度を決定する。新規供給者の場合は、新規供給者承認書（様式7）により、品質管理責任者が承認し、製造管理者に報告する。

		供給者の評価			
		A	B	C	D
リスク 分類	高	②	②	③	③
	中	①	①	②	③
	低	①	①	②	③

- ①：原則5年を超えない範囲での実地調査又は書面調査での再評価を実施する。
- ②：原則3年を超えない範囲での実地調査又は書面調査での再評価を実施する。
- ③：供給者の状況を把握するため、原則、毎年実地調査を実施する。又、基本方針に従って意見を擦り合わせる機会を設ける。それでも改善する意思がない（正当な理由なし）場合は供給者変更の検討をする。

### 7. 調査実施計画及び調査年間計画の作成

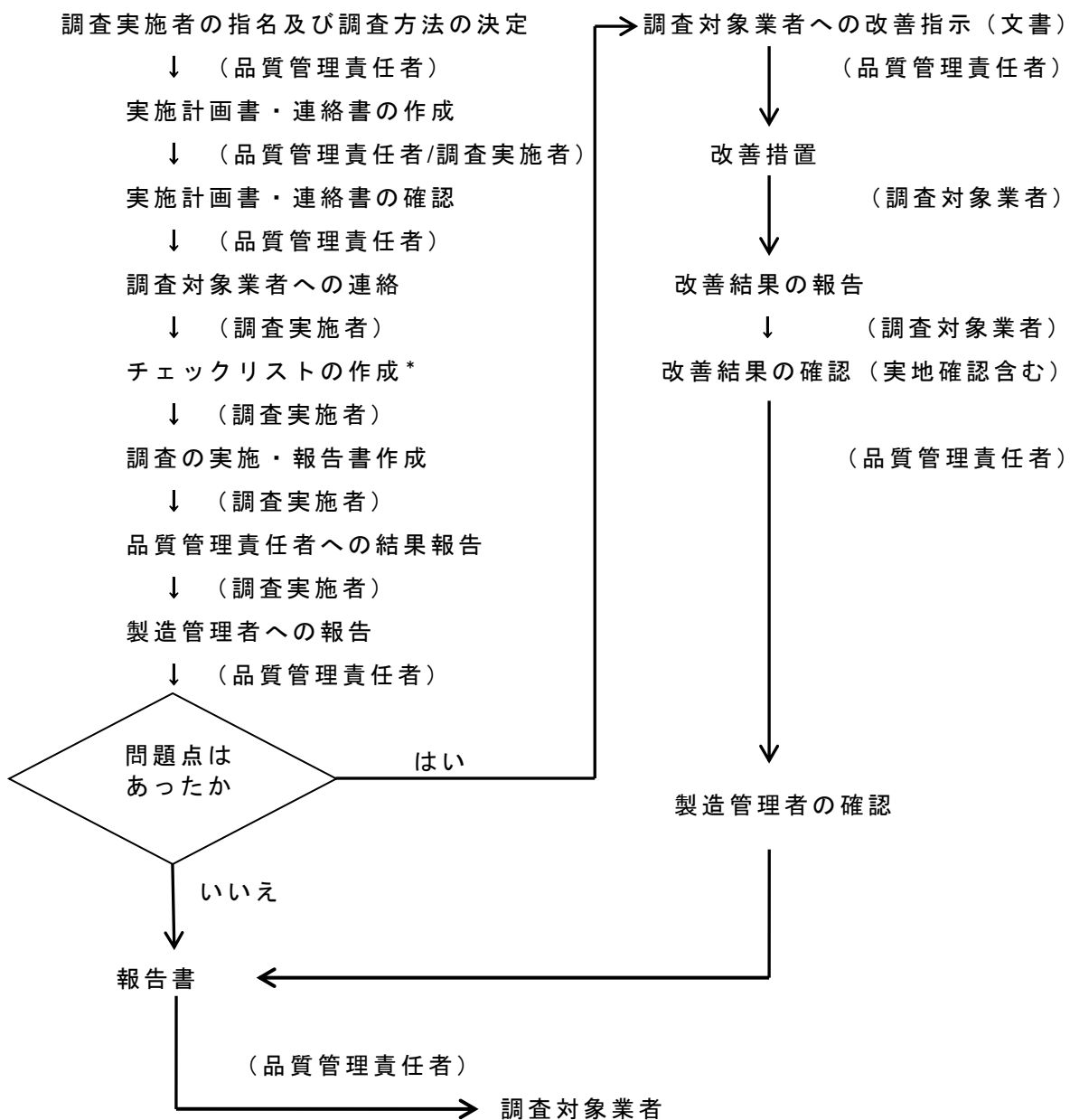
定期的な供給者調査は、「6. 供給者分類と調査実施方法及び頻度」の評価結果に従い、実施年度毎に品質管理責任者が実施年度が始まるまで（3月中）に供給者調査年次計画書（様式8）を作成し、製造管理者の承認を受ける。

新規供給者選定時及び調査年間計画に基づかず、臨時で実施する調査については、品質管理責任者が別途調査計画を作成し、製造管理者の承認を受ける。

### 8. 記録の保管

保管期間は文書管理規定に従う。

調査フロー



\* 必要に応じて作成



## GMP 調査実施者認定登録書

氏名		所属	
認定有効期間 (原則として 3 年間)	年 月 日 ~ 年 月 日		

認定基準								
(1) 経験				(2) 知識		(3) 特性・能力		
①	②	③	④	①	②	①	②	③

上記の者が以下の認定基準を満たしていること確認したので、GMP 調査実施者として認定します。

年 月 日  
品質管理責任者  
印

## (1) 経験 (①～④のうち、少なくとも 1 つに該当すること)

- ① 品質管理部門／品質保証部門に 3 年間以上（他社における経験を含む）在籍し、品質管理／品質保証業務に従事した者
- ② 生産部門・製造管理部門に 3 年間以上（他社における経験を含む）在籍し、技術移転又は調査業務に従事した者
- ③ 研究開発部門／製造技術部門に 3 年間以上（他社における経験を含む）在籍し、技術移転又は調査業務に従事した者
- ④ 品質管理責任者又は品質保証責任者が、上記と同等以上の経験を有すると判断した者

## (2) 知識 (①～②のうち、少なくとも 1 つに該当すること)

- ① GMP に関する十分な知識・理解力を有する者
- ② 製造・試験検査・設備機器並びに管理技術に関する知識・理解力を有する者

## (3) 特性・能力 (①～③のすべてに該当すること)

- ① 正確に状況を把握し、広い視野から複雑な業務を理解できる者
- ② 指摘・指導すべき事項を相手方に明確に伝達し、納得させる能力を有する者
- ③ 調査結果を平易な文章で論理的に表現、記述する能力を有する者

以上

年 月 日

〇〇事業者

殿

〇〇株式会社  
品質管理責任者

## 調査実施計画書・連絡書

下記のとおり調査を行いますので、ご連絡します。

調査対象事業者	
所在地	
対象品目	
実施年月日	年 月 日 ~ 年 月 日
調査実施者	
調査区分	定期的確認 非定期的確認：新規・変更・不適合・その他 ( ) 調査方法： 実地調査・書面調査
調査基準	GMP 省令・原薬 GMP ガイドライン・GMP 自主基準・ その他 ( )
調査目的・内容	
その他	

様式 3

年 月 日

〇〇業者

殿

〇〇株式会社  
品質管理責任者

### 製造管理及び品質管理に関する自己点検のお願い

GMPに基づく弊社の供給者管理のため、御社の製造管理及び品質管理の実施状況を確認させていただきます。別紙の自己点検質問表により、自己点検を実施していただき、〇月〇日までにご返送していただきますようお願いいたします。



## 1. 組織

	項 目	Yes	No	状 況
1.1	社内の部門・組織の構成を示す組織図がある。			
1.2	品質管理部門、又は同等の部門がある。			
1.3	品質部門は製造部門から独立している。			
1.4	医薬品医療機器等法、GMP 省令等に基づく特定職務の責任者が任命されている。			
1.5	各組織の責任と職務権限を明確にした職務分掌が規定されている。			

## 2. 建物・施設

	項 目	Yes	No	状 況
2.1	施設の建物、構造設備は目的とする業務の適切な遂行を可能にするために、ヒトと物の動線を考慮して合理的に設計されている。			
2.2	建物とその出入り口や窓は外部からの污染源、雨水や虫等の侵入を防止できる構造となっている。			
2.3	屋内外の遮断構造（出入り口の前室構造、自動シャッター、高床等）が施されている。			
2.4	窓は基本的に閉鎖したままとしている。また、窓枠や扉枠はコーキング等により隙間をなくしている。			
2.5	床・天井・壁等の構造材は目的とする業務及び清掃洗浄作業に適した材質としている。			
2.6	交叉汚染や異製品混同のリスクを防ぐために、作業エリアや製造ラインの間仕切り又は間隔を適切に設けている。			
2.7	製造設備の構造（形状、表面材質、バルブ、配管等）は製品の変質、汚染を防止でき、洗浄・殺菌等が容易なように設計されている。			
2.8	構造設備は破損・亀裂・雨漏り・カビ・汚れ等がないように維持管理されている。			
2.9	要求される作業環境に合わせた空調管理（温湿度、エアフィルター、差圧、換気回数等）			

	が行われ、日常的にモニターされている。			
2.10	清浄性が要求される区域への入室にはエアシャワーを設置している。			
2.11	清浄性が要求される区域については浮遊微粒子や落下菌等の作業環境測定を定期的に行っている。			
2.12	作業室及び倉庫の気温をモニターしており、記録している。			
2.13	構造設備の不具合や劣化の無いように保守点検及び巡視を計画的に実施している。			
2.14	整理・整頓・清掃は徹底している。			
2.15	建物外部や敷地についても清掃、保守、植栽管理を適切に行っている。			
2.16	部外者、社外者の立ち入り制限を行い、必要に応じて入館記録を作成している。			

### 3. 標準文書システム

項 目		Yes	No	状 況
3.1	製品標準書、基準書、手順書等を作成している。			
3.2	製品標準書、基準書、手順書等の文書体系が、文書番号、版番号等により把握・管理されている。			
3.3	製品標準書、基準書、手順書等は責任者による適切な承認を受けた後に採用されている。			
3.4	これらの書類に承認者名・承認サイン・制定年月日・改訂年月日・書類管理番号が記入されている。			
3.5	製品標準書、基準書、手順書等は現状どおりに改訂され、最新版だけが用いられることを保証するシステムがある（配付記録、旧版の回収等）。			
3.6	新規発行或いは改訂されたこれらの文書に関して、関係者に対する周知又は教育訓練が行われている。			

3.7	基準書、手順書等の定期的見直しが行われている。			
-----	-------------------------	--	--	--

#### 4. 製造管理

項 目		Yes	No	状 況
4.1	製造管理基準書（あるいは対応する作業標準）が作成されている。			
4.2	製造工程、標準仕込み量等を規定した製造指図書原本（又は同等の文書）が作成され、承認されている。			
4.3	製造指図書が製造ロット又は製造単位毎に発行され、これをもとに作業が行われている。			
4.4	製造記録には製品名、製造番号（管理番号）、原料資材名及びそのロット/管理番号、作業者名、承認サイン等の記入欄が設けられており、更に必要に応じて、時刻、工程管理値、確認者サイン（ダブルチェック）等の記入欄がある。			
4.5	作業前現場確認（ラインクリアランス）は手順として確実に行われ、記録されている。			
4.6	受入数、生産数、不良数等の数量管理が適切に行われ、記録されている。			
4.7	ロットの定義は明確で、原料資材ロットから対象製品への追跡及び製品ロットから原料資材ロットへの逆追跡が共に可能である。			
4.8	各センサーやチェッカーの機能チェックを作業の開始前に行い、適切に機能することを確認した記録がある。			
4.9	工程検査は手順化され、適切な検査項目・方法が定められている。			
4.10	ラベルや製品を全数検査するシステムとなっている。			
4.11	製造記録のチェックは十分行われており、作業が適切であり、記入漏れがないことを			

	確認している。			
4.12	製造記録は定められた期間、適切な方法で保管している。			
4.13	製造記録で問題が発見された場合、その原因を調査している。			
4.14	製造機器の重要計器類の校正・点検が定期的実施され、次回実施期限が機器に表示されている。			
4.15	工程パラメータ、工程管理値等を定期的又は随時、照査・分析することにより、製造管理が適切であることを確認している。			

#### 5. 品質管理（又は試験検査室管理）

項 目		Yes	No	状 況
5.1	製品の最終検査、サンプリング及び試験のための手順は文書化され、それに従って実施されている。			
5.2	全ての試験検査の基準（方法、検体数、合格基準等）は明確に文書化されている。			
5.3	試験結果は適切に確認・承認された上で、保管されている。			
5.4	試験結果に規格外れ(OOS)が発生した場合の手順書があり、発生時には手順書に従って処理され、責任者の承認した記録が適切に保管されている。			
5.5	原料・資材の供給者から試験成績証明書を毎回入手している。			
5.6	ロット毎、又は納入日毎に受入れ試験・検査を実施している。			
5.7	原料・資材からの検体採取(サンプリング)方法と数量は明確な根拠に基づいて規定している。			
5.8	原料・資材、中間製品、製品の検体は適切に管理されている。			
5.9	実施した試験成績書には検体名、ロット又は製造番号（管理番号）、規格、試験結果、			



	担当者名等が記載されている。			
5.10	試験成績書には確認を行った責任者名と印又はサインがある。			
5.11	試験設備の校正・点検は定期的実施され、次回実施期限が機器に表示されている。			
5.12	校正は国家標準に対してトレーサビリティを確保している。			
5.13	カラム等を含めた試験設備機器の管理台帳が作成され、試験検査履歴が明確になっている。			
5.14	試薬・試液の使用開始日、使用期限等が表示されている。			
5.15	表示材料の印刷が正しいことを、承認された見本に対してロット或いは納入単位毎に検査している。			
5.16	表示材料のバーコードや版の番号をチェックしている。			
5.17	保存サンプルが定められた期間適切に保管されている。			
5.18	製品の安定性試験が実施され、適切に評価及び報告がなされている。			
5.19	製品品質に関する結果・状況等を定期的又は随時、照査・分析することにより、品質管理が適切であることを確認している。			
5.20	重要な試験設備の設置時（移設、改造時を含む）にはバリデーションが行われている。			

## 6. 原料・資材・製品の保管

項 目		Yes	No	状 況
6.1	倉庫のスペースは、保管品目を管理単位毎に整然と保管できる広さを備えている。			
6.2	管理単位毎に、試験検査中、合格・不合格、使用期限切れ等が明確に表示されている。或いはバリデートされたコンピュータ化システムで区分管理されている。			
6.3	不合格品は物理的に隔離し、明確な表示を			

	付けて保管される。			
6.4	原料・資材、製品共に先入れ先出しをシステムとして実施している。			
6.5	保管管理に関する基準書、手順書が作成されている。			
6.6	保管条件（温度・湿度・遮光等）は原料・資材・製品毎に適切に設定し、実行されている。			
6.7	保管条件は校正された機器により適切にモニターされ、記録が保管されている。			
6.8	保管施設は防虫・防鼠等の対策がとられている。			
6.9	少なくとも建屋内ではエンジン駆動のフォークリフトは使わないことにしている。			

## 7. 衛生管理

項 目		Yes	No	状 況
7.1	構造設備及び職員の衛生管理について記載した衛生管理基準書、又は同等の文書が規定されている。			
7.2	作業室、設備機械の清掃や洗浄が実施されている。			
7.3	清掃方法と清掃確認の手順が明確にされている。			
7.4	必要な場合は作業室、設備機械の殺菌・消毒が実施され、その記録がある。			
7.5	衛生管理基準書（あるいは対応する作業標準）が作成されている。			
7.6	上記基準書には作業服・手洗い・健康チェック・定期健康診断等の要件が記載されている。			
7.7	作業服（靴、手袋、帽子、ヘアカバー等を含む）は対象となる作業に適したものである。			
7.8	作業服（同上）の交換・クリーニングの方法は適切で、同基準書に記載されている。			

7.9	作業服（同上）の着衣・脱衣の手順が守られている。			
7.10	必要な場合には専用作業服への二次更衣を行うことになっている。			
7.11	手洗い方法は適切で、手順は守られている。			
7.12	化粧・装身具の持ち込み制限ルールが適切で、守られている。			
7.13	指定場所以外での喫煙・飲食は禁止されている。			

#### 8. 異物・異種品の混入防止・防虫等の対策

項 目		Yes	No	状 況
8.1	エアシャワー、エアカーテン、二重扉等を適切に配置している。			
8.2	埃、体毛等の混入防止のための粘着ローラ、粘着床シート等を用いた対策がとられている。			
8.3	製造区域内に木製のパレットやダンボールを持ち込まないルールになっている。			
8.4	虫・鼠等の侵入及び内部発生に対する日常的モニタリングと対策プログラムが行われている。			
8.5	防虫灯、防虫フィルム等の対策をとっている。			
8.6	製造機器や充填ラインは密閉構造か、カバーが設置されている。			
8.7	製造ライン内に磁石による金属異物の除去工程、或いは金属探知機による自動検知排出システムを採用している。			
8.8	原材料の受入項目として異物の有無を設定している。			
8.9	受入済み原材料・資材をバーコード等で管理し、相互の取り違いを防いでいる。			
8.10	同一の作業区域で異なる製品・ロットの作業又は一時保管をしない手順としている。			
8.11	資材等の版や金型を記号・番号によって適			

	切に管理している。			
--	-----------	--	--	--

### 9. バリデーション及び変更管理

項 目		Yes	No	状 況
9.1	重要工程及び目標品質が明確にされている。			
9.2	新設備の導入又は重要工程の変更に際し、運用前にバリデーション等を行って、稼働性能の適格性を確認している。			
9.3	バリデーションの手順書が作成されている。			
9.4	設備・プロセス・方法がユーザー要求仕様どおりであることを確認している。			
9.5	据付時適格性確認（IQ）が行われている。			
9.6	運転時適格性確認（OQ）で予想される最悪条件の設定や限界条件での作動確認を行っている。			
9.7	実生産規模での稼働性能確認(PQ,PV)を行っている。			
9.8	バリデーション等の評価結果は、報告書を作成し、適切に報告、管理している。			
9.9	必要な場合には洗浄工程・殺菌工程バリデーションが行われている。			
9.10	構造設備、重要工程、原料・資材供給者、試験方法等に関して、提供品質に影響を与える恐れのある変更については、責任者の承認を受け、必要な措置を行うシステムになっている。			
9.11	必要な場合には変更時の再バリデーションが行われている。			

### 10. ユーティリティ

項 目		Yes	No	状 況
10.1	製造用の水、空気、ガス等の品質を維持・管理するための手順が明確になっている。			
10.2	製造用の水、空気、ガス等の品質に関する			

	モニタリング、保守点検、試験検査等の実施記録がある。			
10.3	使用目的に応じた品質の製造用水を安定して提供できる構造設備を有している。			
10.4	製造用水の水質・生菌数・エンドトキシン・微粒子等が適切に管理され、モニターされている。			
10.5	製造用水のサンプリングはユースポイントを考慮し、適切な場所と採取頻度が規定されている。			
10.6	製造用水の品質には警報基準(アラートレベル)と措置基準(アクションレベル)が規定されている。			
10.7	製造用水がその管理幅を逸脱した場合には警報システムが作動する。			
10.8	空調システムのフィルター予防的保守管理(次回交換時期の明確化を含む)及びダクト内の定期清掃が実施されている。			
10.9	配管の中身や流れの方向が表示されている。			
10.10	計器類の適正幅が機器に表示されている。			
10.11	地震・停電時等の異常発生時の対応方法が規定されている。			

#### 11. 工程異常、逸脱発生時の処理手順と記録

項 目		Yes	No	状 況
11.1	異常発生時、逸脱発生時の処理手順があり、報告書式、分担、責任等が明確にされている。			
11.2	工程異常が発生した場合、口頭連絡だけでなく書面でも記録され、連絡が行われている。			
11.3	異常、逸脱の発生後、原因調査、再発防止策が実施され、その記録が作成・保管されている。			
11.4	逸脱の結果、品質に影響の恐れがある場			

	合、供給先にその内容を連絡する手順が含まれている。			
11.5	異常、逸脱に対する対策の効果が確認され、適切に報告されている。			
11.6	工程異常や逸脱の件数や内容は集計・傾向分析され、改善に利用されている。			

## 12. 品質情報（苦情）処理、回収

項 目		Yes	No	状 況
12.1	品質情報処理（又は苦情処理）手順書が作成され、手順、分担、責任が明確にされている。			
12.2	品質情報の原因が製造現場にある場合、作業者に品質情報内容を連絡している。			
12.3	再発防止策の効果を確認している。			
12.4	回答書の回答期限を設定し、遅れる場合は中間報告を出している。			
12.5	品質情報の件数・内容・得意先のデータは集計・傾向分析され、改善に利用されている。			
12.6	品質に関する理由で製品回収を行うための手順があり、報告書式、分担、責任等が明確にされている。			
12.7	回収された製品は、物理的に明確に区分して保管され、責任者の決定に基づき適切に処理される。			
12.8	回収に関する記録書類（品名、包装形態、数量及びロット/製造番号、処理方法等）は適切に作成され、責任者に報告された上、保管される。			

## 13. 教育訓練

項 目		Yes	No	状 況
13.1	教育訓練に関する手順書及びシステムがある。			
13.2	新入社員（パート等の非正規職員を含む）、			

	新配属者に対する教育システムがある。			
13.3	年間の教育計画が立案され、その実施が確認されている。			
13.4	個々の教育訓練について記録が作成されている。			
13.5	個人別の教育訓練計画があり、実施記録が作成されている。			
13.6	専門的或いは特殊な業務については資格認定制度がある。			
13.7	教育訓練の効果の確認が行われ、記録されている。			
13.8	個人別スキル（技能・能力）が、現状と目標でレベル分けされ、教育訓練計画に活用されている。			

#### 14. 自己点検及び供給者の調査

項 目		Yes	No	状 況
14.1	自己点検（内部監査）を行っている。			
14.2	監査実施者は十分な知識と経験を持った者が行っている。			
14.3	自己点検の結果、必要に応じて責任者による改善指示が行われ、担当部署による改善計画の立案・実施・報告が行われる。			
14.4	その改善の結果、効果を確認している。			
14.5	供給者の選定に際して、調査を実施している（書面調査又は実地調査）。			
14.6	定期的、又は重要な変更のある場合及び品質に関する問題が発生した場合に供給者の調査/監査を実施している。			
14.7	業者との間で、品質に関する取決めや承認仕様書を取り交わしている。			
14.8	品質に関わる変更については事前連絡/事前承認の取決めを結んでいる。			

様式 4

年 月 日

製造管理者 殿

調査実施者

### 調査結果報告書

調査対象事業者		
所在地		
対象品目		
実施年月日	年 月 日 ~ 年 月 日	
調査実施者		
対象事業者の対応者		
評価結果	評価分類	評価点
	品質評価	
	入荷原資材等の品質状況	
	安定供給評価	
	取決め書の締結の有無	
	総合評価	適 ・ 不適
改善指示事項		

確認： 品質管理責任者 \_\_\_\_\_ 年 月 日

承認： 製造管理者 \_\_\_\_\_ 年 月 日



年 月 日

〇〇業者

殿

〇〇株式会社  
品質管理責任者

## 調査結果報告書・改善指示書

調査を行った結果を以下のとおり、ご報告致します。

(改善指示事項 1. なし 2. あり)

調査対象事業者	
所在地	
対象品目	
実施年月日	年 月 日 ~ 年 月 日
調査実施者	
改善指示事項	(改善計画書を 年 月 日までに提出してください) 改善指示事項はないが、検討要望事項があれば、上の1行を 二重線で消し、 必要事項を記載する。

様式 6

年 月 日

製造管理者 殿

品質管理責任者

### 製造所等の製造管理及び品質管理改善結果報告書

製造所等の製造管理及び品質管理の適合状況について、改善が必要と指示した事項の改善結果を確認したので、下記のとおり報告致します。

調査対象事業者	
所在地	
対象品目	
実施年月日	年 月 日 ~ 年 月 日
調査実施者	
改善結果の確認方法	改善結果報告書の受理日： 年 月 日 製造所等への確認の有無： 有（ 年 月 日） 無
改善指示事項	改善結果
備考	

様式 7

年 月 日

製造管理者 殿

品質管理責任者

### 新規供給者承認書

下記の調査内容等により、新規供給者として承認したので、報告します。

対象事業者	
所在地	
対象品目等	
調査内容等	取決め書の締結状況 ( ) 実地調査の結果 ( ) 書面調査の結果 ( ) 調査による指摘事項の改善状況 ( ) その他 ( )
備考	

年 月 日

製造管理者 殿

品質管理責任者

供給者調査年次計画書（〇〇〇〇年度）

対象事業者	原資材等の別	原資材等の名称	リスク分類	前回の供給者評価結果	前回評価判定年月日	実施調査予定年月	調査方法
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面
							実地・書面

## 第2章 GDPについて

### (1) 目的

GDP (Good Distribution Practice) は、品質保証活動の一部で製造業者が製造した医薬品を流通・保管を通して患者様に届けられるまでの品質を保証すると共に、その製品に係る盗難や事故を避け、偽薬や改ざんされた医薬品が供給ルートの中で混入することを防止するための基準である。

GDP は 2013 年の EU GDP 大改正を受け、翌年 2014 年に PIC/S (医薬品査察協定及び医薬品査察共同スキーム) から GDP ガイドラインが発出された。PIC/S 加盟国の増加と共に欧米を中心に GDP の考え方が広がっている。日本においても 2014 年 7 月 1 日に 45 番目の PIC/S への加盟を果たし、次回更新審査においては GDP の要求事項が法令等により必須となる可能性が出てきた。また、近年ワクチン製剤や抗体医薬などのバイオ製剤の増加に伴い、温度管理の厳格化が重要視され要冷蔵医薬品のあり方が保管流通に関しても問われてきている。このような流れの中、厚生労働省でも GDP の検討を行うべく厚労科学研究 Gr. (大学教授・厚労省：総務課/監麻課/経済課・日薬連・製薬協・卸連合) が発足し、2016 年 3 月 14 日にキックオフミーティングが開催された。そこでは PIC/S GDP ガイドラインを参考にし「日本版 GDP」の素案作りが始まっており、今後、当研究会会員企業を始め、医薬品を取り扱う企業も大きな影響を受けると思われた。そこで以下の研究課題を検討することにより、GDP への認識を深めると共に今後の進め方の足掛かりとすることを目指した。

### (2) 研究課題

- 1) 日本版 GDP 施行に向けて対応が十分でない事項及び問題点の確認
- 2) PIC/S GDP ガイドラインの要求事項の理解及び現状のギャップ調査
- 3) PIC/S GDP ガイドライン第 9 章要求事項に対する各社対応状況

### (3) 参考・引用資料

PIC/S GUIDE TO GOOD DISTRIBUTION PRACTICE (GDP) FOR MEDICINAL PRODUCTS PE 011-1 【PIC/S GDP ガイドライン】

#### (4) 研究結果

##### 1) 日本版 GDP 施行に向けて対応が十分でない事項及び問題点の確認

研究を開始するにあたって、まず、PIC/S の GDP ガイドラインをそのまま日本の GDP として施行された場合、各社において対応が十分ではないと思われる事項や問題点などについてアンケートを実施した。

##### ① アンケートの実施結果

###### (ア) 貴社で GDP について対応が十分ではないと思われること

- ・ GDP の手順書ができていない。
- ・ 輸送業者等と GDP の取決めを締結していない。
- ・ 一部の外部委託倉庫に対して取決めを締結したり、監査を実施したことはあるが、すべてではない。
- ・ 製品輸送時の温度モニタリングを行っていない。
- ・ 一部の製品で輸送中の温度モニタリングを実施したことはあるが、すべてではない。
- ・ 一部の購買原薬の輸送や製造委託した中間製品の輸送について、輸送温度モニタリングを実施したことはあるが、すべてではない。
- ・ 輸送業者等の監査を実施していない。
- ・ 一部の輸送業者等について監査を実施したことはあるが、すべてではない。
- ・ 輸送バリデーションを実施していない。

###### (イ) 貴社で GDP の対応を行う上で問題になるとと思われること

- ・ 輸送コスト、保管コストが高くなる。
- ・ 輸送業者等との取決め（取決め内容を含む）。
- ・ 輸送業者等の選定方法。
- ・ 輸送業者等の管理方法。
- ・ 輸送バリデーション。
- ・ 輸送時、保管時における逸脱基準をどのように設定すべきか。
- ・ 輸送業者等で是正措置、予防措置を実施していただけるか。
- ・ 保管倉庫のエアコンの設置。
- ・ 費用が掛かりそうなことは、なかなかすぐに対応できない。
- ・ 国内品と海外品で GDP をどのようにするか。
- ・ GDP に対する自社の理解をどうするか。

###### (ウ) その他、ご意見等（本年の研究についても）

- ・ 日本当局による GDP ガイドラインや考え方が示されていないので、海

外での GDP の運用を理解する。

- ・ GDP の基礎的な内容から、グローバル及び日本での流れなどを学習したい。
- ・ 欧州に輸出している品目については、PIC/S GDP ガイドラインに準じた対応が求められることから、現在、欧州に輸出している品目がある企業の具体的な事例を参考にさせていただきたい。

## ② 考察

アンケートの結果から、PIC/S GDP ガイドラインに対する現状各会員企業が抱えるギャップや、対応の際に困難となると思われる課題が浮き彫りになった。

### 2) PIC/S GDP ガイドラインの要求事項の理解及び現状のギャップ調査

本項では PIC/S GDP ガイドラインの各要求事項の理解を深めながら、各会員企業の要求事項ごとの対応度合いについて改めて会員各社に対しアンケートを行い、集計を行った。

各要求事項に対し、「対応が完全である」、「対応が部分的である」、「対応が十分ではない」（全く対応が出来ていない場合を含む）の三段階で各社からの回答を集計し、要求ごとの回答件数に対し「対応が十分ではない」割合を求めた（次表）。

① アンケート集計結果（GDP 研究班内の各企業での割合）

1章 品質マネジメント

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
1.1	「原則」	
	卸売業者は品質システムを維持し、活動に関する責任、作業工程及びリスクマネジメントの原則を設定した品質システムを維持すること。	100%
	全ての流通活動は手順が明確に規定され系統的にレビューされること全ての流通過程の重要な段階及び大きな変更は正当化され必要な場合バリデートされること。	100%
	品質システムは組織の経営者の責任でありそのリーダーシップ及び活動への参画が要求され職員の尽力により支えられること。	22%
1.2	「品質システム」	
1.2.1	品質を管理するシステムは組織構造、手順、工程及び資源を包含し、流通される製品が保管及び/又は輸送の間その品質と完全性を維持し、合法的なサプライチェーンに留まることを保証するのに必要な活動を含むこと。	79%
1.2.2	この品質保証システムは完全に文書化し、その有効性はモニターされること。	88%
	全ての活動に関するシステムを明確にし文書化すること。	78%
	品質マニュアルか同等の文書による方針を確立すること。	22%
1.2.3	任命される責任者は、品質システムが実施され維持されることを保証する権限と責任が明確に規定された経営者から指名されること。	56%
1.2.4	卸業者の経営者は品質システムの全ての部分に適切に適格性のある職員と適切で十分な建物、装置及び設備を割り当てることを保証すること。	80%



章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
1.2.5	流通業者の活動の大きさ、構造及び複雑さを品質システムの発展及び変更の際は考慮すること。	100%
1.2.6	変更管理システムを備えること。	50%
	このシステムは品質リスクマネジメントの原則を取り入れ、釣り合っていて有効であること。	22%
1.2.7	品質システムは以下を保証すること。 1. 医薬品は GDP の要求事項に適合するよう調達、保持、供給、輸出されること。 2. 経営者の責任が明確に規定されていること。 3. 製品は正しい受領者に許容できる時間内に輸送されること。 4. 記録は遅滞なく作成されること。 5. 確立した手順からの逸脱は文書化され調査されること。 6. 逸脱には品質リスクマネジメントに添った適切な是正、予防するために適切な是正、予防措置（一般的には CAPA として知られる）を実施すること。	100%
1.3	「外部委託活動のマネジメント」	
	品質システムは医薬品の調達、保存、供給あるいは輸出に関する外部委託した活動の管理とレビューも対象とすること。	78%
	これらの過程は品質リスクマネジメントを取り入れ、以下を含むこと。 1. 受託者の活動、医薬品の完全性と安全性を保持する能力の評価、および文書化の要求と保管、該当する場合承認あるいは販売許可状況の確認。 2. 関係者の品質に関する活動の責任と連絡方法の決定。 3. 受託者の実績、改善要求の確認と実施の定期的なモニタリングとレビュー。	78%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
1.4	「マネジメントレビュー及びモニタリング」	
	経営者は定期的に品質システムをレビューする正式なプロセスを備えること。	22%
1.4.1	レビューには以下を含むこと。 1. 品質システムの目標の達成の方法。 2. 例えば苦情、回収、返品、逸脱、CAPA、工程の変更といった品質システム内の家庭の実績の有効性を監視する指標の評価：外部委託した活動のフィードバック；リスク評価と監査を含む自己評価過程：査察、調査、顧客監査といった外部評価。 3. 新たな品質マネジメントシステムに影響を与える規制、ガイダンス及び品質文書。 4. 品質システムを強化する工夫。 5. ビジネス環境と障害。	33%
1.4.2	品質システムのマネジメントレビューの結果は文書化し、適切な時期に文書化し、効果的に内部連絡すること。	22%
1.5	「品質リスクマネジメント」	
1.5.2	品質リスクマネジメントは品質へのリスク評価がプロセスについての科学的知識や経験に基づき、最終的には患者の保護につながることを保証すること。	22%
	過程の努力、正式さや文書化の程度は、リスクの程度と相応すべきであること。	22%

## 2章 職員

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
2.1	「原則」	
2.2	「一般」	

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
2.2.1	対象：卸売業者 適切な数の職員に従事させること。 適格な職員に従事させること。	60%
2.2.2	対象：卸売業者 組織図を作成すること。 全ての職員の役割、責任及び相互関係が明確にすること。	60%
2.2.3	重要な地位の職員の役割と責任は代理の取決めをしておくこと。 また、職務明細書に記載しておくこと。	44%
2.3	「責任者の指名」	
2.3.2	対象：卸売業者 時間外に連絡のつく職員を指名しておくこと。	100%
2.3.3	職務権限書に責任者の権限を規定しておくこと。 卸売業者は責任者に明確な権限、適切な資源、責任を与えること。	33%
2.3.4	責任者は卸売業者が GDP 適合性を保証するよう義務を遂行すること。	100%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
2.3.5	<p>指定された責任者の責任は以下の通り</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 品質マネジメントシステムの遂行と維持。</li> <li>2. 活動と記録の正確さ、質の管理。</li> <li>3. 導入及び継続的な教育訓練の実施。</li> <li>4. 全ての医薬品の回収作業を調整して迅速に実施できる体制の整備。</li> <li>5. 苦情を適切に処理。</li> <li>6. 承認された供給業者と顧客であることを保証すること。</li> <li>7. 全ての GDP に影響を与える委託業務を承認すること。</li> <li>8. 自己点検を適切な間隔で計画に従って実施し、必要な是正措置が行われることを保証すること。</li> <li>9. 委任された義務の適切な記録を保持すること。</li> <li>10. 返品、不合格、回収あるいは偽医薬品の最終的な処分を決定すること。</li> <li>11. 販売可能な貯蔵品への返品を承認すること。</li> <li>12. 特定の製品について課せられる国の法律を遵守することを保証すること。</li> </ol>	100%
2.4	「教育訓練」	
2.4.1	<p>対象：卸売業の活動に関わる全ての職員 GDP の要求事項について教育訓練を受けること。 職員は業務を開始する前に十分な力量と経験を有していること。</p>	100%
2.4.2	<p>教育訓練計画を文書化しておくこと。 職員は手順書に基づき、役割に関する教育訓練を受けること。 その教育は継続されること。 また責任者においても、導入及び定期的な教育訓練を受けること。</p>	67%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
2.4.3	製品の識別とサプライチェーンに入り込んだ偽造医薬品の除去について、教育訓練を実施すること。	100%
2.4.4	対象：より厳密な取扱い条件が要求される製品（例：有害な製品、放射性物質、不正使用される可能性のある製品、麻薬、向精神薬含む、温度感受性のある製品）を扱う職員。 特別な教育訓練を受けること。	44%
2.4.5	全ての教育訓練の記録を保管すること。 定期的に教育訓練の有効性を評価し記録すること。	11%
2.5	「衛生」	
	作業に関連する職員の衛生に関する手順書を作成し、手順に準じていることを確認し記録すること。 上記手順に健康、衛生、被服を含むこと。	22%

### 3章 施設及び設備

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
3.1	「原則」	
	卸売業者は適切な施設、設備、装置を保持すること。	66%
	施設は清潔であること。 乾燥していること。 温度は許容範囲に維持管理されていること。	44%
3.2	「施設」	
3.2.1	施設は要求される保管条件が維持されていること。 保管条件を保障するように設計、適応されること。	55%
	施設は適切に安全であること。 構造的に問題ないこと。 医薬品を安全に保管できること。 取り扱うだけの十分な広さがあること。	66%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
	保管区域は適切な照明と換気を備えて全ての作業が正確で安全に出来るようにすること。	33%
3.2.2	卸売業者によって施設が直接管理されない場合、文書で契約を結ぶこと。	60%
	契約している施設は国の法律で要求される場合別途卸売免許が必要である。	40%
3.2.3	医薬品は明確な表示のある隔離区域で保管されること。 許可を得た職員以外は立ち入りを禁止すること。	50%
	コンピューターシステムによる電子的隔離のような物理的隔離以外の方法は、同等の安全性とバリデートされること。	57%
3.2.4	処分決定待ちの製品や販売可能な在庫品から除去された製品は物理的又は同等の電子システムにより隔離されること。	55%
	物理的な隔離又は専用保管区域の必要性についてはリスクベースの方策に基づき評価すること。	100%
	偽造医薬品、期限切れ製品、回収製品、不合格製品及び国内未承認されていない医薬品は物理的に隔離すること。	44%
	これらの区域に適切な水準の防御措置を講じること。 これらの物が販売可能な貯蔵品と分離されていることを保障すること。	44%
	これらの区域は明確に識別すること。	33%
3.2.5	国の法律で特別な取り扱いを指示された製品には特別な注意を払うこと。 この様な製品には特別な保管条件や特別な許可が要求される場合がある。 (例) 麻薬や向精神薬	42%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
3.2.6	放射性物質や他の危険な製品や火気や爆発の特別な危険性を示す製品（例えば医療用ガス、可燃性の液体や固体）は1 或いはそれ以上の専用区域に保管すること。 これは地域の規制と安全対策の対象となる。	60%
3.2.7	受入れ及び発送室は天気の影響から製品を保護すること。	50%
	受入れと発送と保管の区域は適切に分離されていること。	50%
	入庫／出庫物品の管理手順書を整備すること。	50%
	受入れ後輸送品を検査する受入区域を指定すること。 受入区域は適切な設備を備えること。	57%
3.2.8	認可された施設で許可がない立ち入りを防止すること。 防止策には侵入者の監視、警報装置及び適切なアクセス管理を含む。	50%
	外来者には許可のある職員を随伴させること。	37%
3.2.9	施設及び保管設備は清浄であること。 ごみやほこりのないこと。	44%
	清掃計画、指示及び記録をつけること。	33%
	清掃は汚染の原因を取り除くように実施すること。	44%
3.2.10	施設は昆虫やねずみ、その他の動物の侵入を最大限に防御できるように設計され装備されること。	44%
	予防的な害虫駆除計画を整備すること。	44%
	適切な害虫駆除記録が保管されること。	44%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
3.2.11	職員のための休憩、手洗い、娯楽室は貯蔵区域とは別の区域に作ること。	22%
	個人用の食品、飲料、喫煙用具、医療品の貯蔵区域への持ち込みは禁止すること。	22%
3.3	「温度及び環境管理」	
3.3.1	適切な設備及び手順を整備すること。 医薬品が保管されている環境をチェックすること。	44%
	考慮すべき環境要因に温度、光、湿度及び施設の清浄度が含まれること。	44%
3.3.2	保管区域を使用する前に代表的な条件での最初の温度マッピングを実施すること。	44%
	温度監視装置をマッピング作業の結果に従って設置すること。 監視装置が区域内に設定され温度幅の限界値を超えたことがあることを確認すること。	55%
	マッピング作業はリスク評価を実施した結果で大きな変更をした場合に再実施すること。	55%
	数平方メートルの小規模施設で室温の場合は可能性のあるリスク（例えばヒーター）の評価を実施すること。 その結果に基づき温度監視装置を設置すること。	62%
3.4	「設備」	
3.4.1	医薬品の貯蔵や物流に影響を与える全ての設備はその使用目的に適した基準で設計、設置、維持及び洗浄されること。	55%
	作業に必要で重要な設備についてはメンテナンス計画を作成すること。	33%



章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
3.4.2	医薬品の保管環境の管理もしくは監視する設備はリスク及び信頼性評価に基づき規定された間隔で校正すること。	33%
3.4.3	装置の校正は国や国際的な基準にトレース可能であること。	14%
	適切な警報システムを設置すること。 予め規定した保管条件を逸脱したとき警報を発する様にすること。	66%
	警報レベルは適切にセットすること。 警報が適切に機能していることを保障するように定期的に試験をすること。	50%
3.4.4	設備の修理、メンテナンス及び校正作業は医薬品の品質や完全性が維持できるように実施すること。	25%
	設備の故障の際に医薬品の完全性が維持されることを保障する手順書を備えること。	62%
3.4.5	主要な機器の修理、メンテナンス及び校正活動は適切に記録し保管すること。 (例) 冷蔵倉庫、侵入警報装置、アクセス管理システム、冷蔵庫、温湿度計或いは他の温湿度記録装置、空調設備、先のサプライチェーンと連動する設備	25%
3.5	「コンピュータ化システム」	
3.5.1	コンピュータ化システムを使用する前に適切なバリデーション或いはベリフィケーションを通じてシステムが望ましい結果を出すことが可能であることを実証すること。	37%
3.5.2	システムの詳細な記述書を入手できるようにすること。(適切な場合図を含む) 最新版を入手すること。	50%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
	文書は原則、目的、安全対策、システムの適用範囲、主要な性質、コンピュータ化システムの用いられ方、他のシステムとの相互作用を記載すること。	66%
3.5.3	コンピュータ化システムへのデータの入力、変更は権限のある職員のみ行えること。	44%
3.5.4	データは物理的、電子的な方法で保障されていること。 突発的或いは勝手な改変から保護されること。	55%
	保管データは定期的アクセス可能性についてチェックすること。	55%
	データは定期的にバックアップして保護すること。	33%
	バックアップデータは国の法規で示されている期間保管すること。 ただし少なくとも 5 年間は離れた安全な場所で保管すること。	44%
3.5.5	システムの機能不全或いは機能停止の際取るべき手順を規定すること。 これにはデータの復元システムを含めること。	88%
3.6	「クオリフィケーションとバリデーション」	
3.6.1	卸売業者は正確な据付と運転を保障するための主要な機器のクオリフィケーション及び主要なプロセスバリデーションが何かを識別すること。	80%
	このようなクオリフィケーション及びバリデーション活動（例えば保管、選定及び包装工程）の範囲と程度を文書化したリスク評価の方法を用いて決定すること。	100%
3.6.2	設備と工程はそれぞれクオリフィケーション及びバリデーションを使用前及び修理やメンテナンスなど重要な変更の後に実施すること。	66%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
3.6.3	バリデーション及びクオリフィケーション報告書は全ての得られた結果を要約すること。 観察された全ての逸脱をコメントとして作成すること。	44%
	確立した手順からの逸脱は文書化すること。 逸脱の是正と再発防止の行動（是正及び予防措置）を決定すること。	44%
	該当する場合 CAPA の原則を適用し対応すること。	44%
	工程或いは設備のバリデーション結果及び合格の証拠が適切な職員により作成、承認をされること。	33%

#### 4章 文書化

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
4.1	「原則」	
	良好な文書化は、品質保証システムの基本的な要素である。文書化により口頭連絡由来の過誤を防止できる。物流に関する作業の追跡を可能にする。	33%
	記録は各作業の実施時に行うこと。	22%
4.2	「一般」	
4.2.1.	文書化は全ての書かれた手順、指示、契約、記録およびデータを含む。（紙か電子的かは問わない）	11%
	文書化は容易に入手可能/回収可能であること。	22%
4.2.2.	職員、苦情申し立て人、その他自然人の個人に関するデータの扱いは、個人情報保護法がデータの取り扱いや、データの自由な移動に関して適用される。	22%
4.2.3.	文書は卸売業者の活動の範囲内で十分に理解可能であること。職員に理解できる言語であること。明確であり、間違いがないことが必要。	44%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
4.2.4.	文書は指名された職員により、承認及び署名をされること。	22%
	文書は手書きでないこと：ただし必要があるときは、データ記入欄を十分に設けること。	33%
4.2.5.	文書の変更は署名と日付が必要である。	11%
	変更時は、オリジナルの情報が読み取れるようにすること。変更に対する理由も記録すること。	11%
4.2.6.	文書は法律で定められた期間保管すること。ただし最低5年間。	0%
	個人データは物流活動のために保管不要となった場合、削除又は匿名化すること。	22%
4.2.7.	各職員は、業務の遂行に必要な全ての文書に容易にアクセスできること。	22%
4.2.8.	正当に承認された手順を用いることに注意を払うこと。	22%
	不明瞭な内容にならないよう、表題・本質・目的を明記すること。	22%
	定期的にレビューされ、最新版管理すること。	22%
	手順書は版管理を適用すること。	11%
	文書改訂後、旧文書が不用意に使用されないようにすること。廃版・旧版の手順書は作業場から撤去して保管すること。	11%
4.2.9	医薬品の受領・提供に関する全取引について、購買/売却送り状、納品書などで記録すること。又は電子記録又はその他の様式によって記録を保管すること。	11%
	記録には、以下の情報が必要 日付、医薬品の名称、受領・提供量、サプライヤー・顧客・荷受人の名称及び住所、法規で要求される場合はバッチ番号や使用期限	11%
	記録は遅滞なく行うこと。	11%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
	手書きで行う場合は明瞭で読みやすく、消せない様に記録すること。	

## 5章 作業

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
5.1	「原則」	
	以下の事項を保証すること。 1. 卸売業者の全ての行動は医薬品の識別が不能となることがないこと。 2. 医薬品の卸売が包装外部に記載された情報に従って実施されること。	40%
	卸売業者は、正規の流通過程に偽造医薬品が侵入するリスクを最小限にするため、可能な限りあらゆる手段を講じること。	60%
	卸売業者の意図した市場に物流される医薬品は適切に各国当局の承認を受けること。	40%
	以下 5.2~5.9 に記載した主要な作業は、品質システムの中で適切に文書化すること。	100%
5.2	「サプライヤーの資格認定」	
5.2.1	卸売業者が物流させる医薬品の購入先は、以下いずれかに該当すること。 1. 卸売免許を持つ業者 2. 当該製品の製造承認を持つ業者	40%
5.2.2	卸売業者が、他の卸売業者から医薬品を購入する場合、サプライヤーに対し以下を確認すること。 1. GDP 原則とガイドラインに適合すること。 2. 卸売免許を持っていること。	100%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
5.2.3	<p>いかなる医薬品も、購入に先だってサプライヤーの適切な資格認定と承認を実施すること。</p> <p>サプライヤーの資格認定は手順書により管理されること。</p> <p>サプライヤーの資格認定の結果は文書化され、定期的なリスクベースに基づき再確認されること。</p>	67%
5.2.4	<p>卸売業者は、新しいサプライヤーと契約を結ぶ際は、「デューディリジェンス」チェックを実施し、サプライヤーの適切性、能力及び信頼性を確認すること。</p> <p>以下 1.~5.に注意すること：</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. サプライヤーの評判あるいは信頼性</li> <li>2. 偽造された可能性の高い医薬品の提供</li> <li>3. 一般的には限定された数量しか入手できない医薬品の大量提供</li> <li>4. サプライヤーにより取り扱われる製品の多様性</li> <li>5. 規定外の価格</li> </ol>	70%
5.3	「顧客の適格性評価」	
5.3.1	<p>卸売業者は、医薬品の供給先は以下いずれかに該当する人物であることを確認すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 自身で卸売の承認を有する。</li> <li>2. 医薬品を公衆に提供する承認或いは資格を有する。</li> <li>3. 物流業者から購入する承認（例えば臨床試験用医薬品）を有する。</li> </ol>	50%
5.3.2	<p>5.3.1 に規定する事項の確認及び再確認には以下の事項を含むこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 顧客の承認書のコピーの要求。</li> <li>2. 当局 WEB サイトでの確認。</li> <li>3. 各国の法規に従った適格性評価、或いは資格認定の証拠の要求。</li> </ol>	50%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
5.3.3	<p>卸売業者は取引を監視し、以下事項を行うこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 流用のおそれのある医薬品（例えば、麻薬や向精神薬）の、いかなる通常ではない販売パターンを調査すること。</li> <li>2. 流用や誤用の可能性がある通常でない販売パターンは調査し、必要な場合当局に報告すること。</li> <li>3. 上記に課せられている全ての公的期間の義務を達成することを保証するステップを踏むこと。</li> </ol>	67%
5.4	「医薬品の受取り」	
5.4.1	<p>受け取り部署は、到着した医薬品について以下事項を確認すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・承認されたサプライヤー起源の正しい物であること。</li> <li>・輸送中に破損していないことを目視で確認すること。</li> </ul>	29%
5.4.2	<p>特殊な取扱い、保管或いは安全対策が要求される医薬品は、優先して一度適当なチェックを行った後、速やかに適切な保管施設に輸送すること。</p>	43%
5.4.3	<p>販売承認が得られる前の医薬品のバッチは、手順書に基づき販売承認が得られるまで、販売可能な在庫品に移さないこと。</p>	29%
5.4.4	<p>偽造が疑われる製品は、そのバッチを隔離し保管すること。</p> <p>偽造が疑われる製品は、各国の規制に従い当該当局に報告すること。</p>	57%
5.5	「保管」	
5.5.1	<p>医療用医薬品及び必要に応じ一般用医薬品は、入れ替わる可能性のある他の製品と分けて保管し、光、温湿度及びその他の外部要因から保護すること。</p> <p>特別な保管条件が要求される製品に対しては、特に注意を払うこと。</p>	71%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
5.5.2	<p>入庫した医薬品用コンテナは、必要に応じ保管前に洗淨すること。</p> <p>入庫品に実施するすべての活動（例えば燻蒸）は医薬品の品質に影響を与えないようにすること。</p>	57%
5.5.3	<p>倉庫の運営においては、適切な保管条件が維持されることを保証すること。</p> <p>在庫の適切な安全を確保すること。</p>	50%
5.5.4	<p>在庫は先入れ先出し（FEFO）の原則に従って回転させること。</p> <p>上述に関して、例外は文書化すること。</p>	25%
5.5.5	<p>医薬品は漏洩、破損、汚染及び混同を防ぐよう取扱い、保管すること。</p> <p>医薬品はそのように設計されていない限り（例えば幾つかの医療用ガスボンベのように）床に直接置いて保管しないこと。</p>	13%
5.5.6	<p>使用期限/保管期限が差し迫っている製品は直ちに販売用在庫から引き上げること。</p>	71%
5.5.7	<p>在庫品の棚卸は定期的に、国の法規の要求事項を考慮して実施すること。</p> <p>在庫が一致しない場合は調査し、文書化し、必要な場合は規制当局に報告すること。</p>	29%
5.6	「期限切れ製品の破棄」	
5.6.1	<p>破棄しようとする医薬品は適切に識別し、別途保管し、手順書に従って取り扱うこと。</p>	38%
5.6.2	<p>医薬品の破棄は、各国の、或いは国際的なこうした製品の取扱い、輸送及び破棄に関する要求事項に従うこと。</p>	25%



章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
5.6.3	全ての破壊された医薬品の記録は規定された期間保管すること。	25%
5.7	「採取」	13%
	対照するものを置き、正しい製品が採取されたか確認すること。 採取される製品は適切な残存有効期限を有すること。	
5.8	「供給」	63%
	全ての供給品については文書（例えば納品書/内容明細書）を同封し、以下を記載すること。 1. 日付 2. 医薬品の投与形態 3. バッチ番号及び仕様期限 4. 供給量 5. サプライヤーの名称及び住所 6. 荷受人の輸送先住所（もし異なっていれば実際に保管する施設） 7. 適用できる輸送及び保管条件 8. その他各国の規制で要求される事項 記録は実際に製品のある場所がわかる様保管すること。	
5.9	「輸入及び輸出」	60%
5.9.1	輸入及び輸出の活動は該当する各国の規制及び国際的なガイドラインや基準に従って実施すること。 これは卸売業者が無課税地区に医薬品を保管している場合も同様である。 卸売業者は域内市場で承認されていない医薬品を輸出しようとする場合に入らない様、適切な方策を講じること。	

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
5.9.2	卸売業者が医薬品を他国から取得、又は他の国へ供給する場合は、関係者が関係する国の該当する規制及び行政規定による医薬品の供給/受領の承認、或いは資格を持っていることを確認すること。	60%

## 6章 苦情、返品、偽造が疑われる医薬品及び医薬品の回収

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
6.1	「原則」	
	対象：全ての苦情、返品、偽造が疑われる医薬品及び回収品。 上記に該当する場合は、それらの情報は、記録され、手順書に従い処理されること。 この記録は行政当局に提示な状態で保管すること。	22%
	対象：返品された医薬品を再販売する場合。いかなる場合でも指名された要員が適切に評価すること。	0%
	対象：偽造医薬品。 偽造医薬品の流通を防止するため、その活動に係わる全ての関係者が適切に活動に取り組むこと。	100%
6.2	「苦情」	
6.2.1	対象：苦情製品。 苦情品の事象は詳細に記録されること。 苦情品は以下の2種類に識別すること。 1. 医薬品品質に由来する苦情。 2. 物流に由来する苦情。	22%
	対象：医薬品品質に由来する製品の欠陥。 製品品質に欠陥の可能性がある場合は、迅速にその旨を製造業者及び（又は）製造販売業者に報告すること。	0%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
	対象：物流に由来する苦情 物流由来の苦情は、詳細な調査を実施し、根本原因 或いはその理由を特定すること。	56%
6.2.2	対象：製品品質に欠陥が確認された場合、或いはそ の疑いがある場合。 該当製品に関連する他バッチも調査することを検 討すること。	22%
6.2.3	苦情対応者を任命すること。	22%
6.2.4	苦情の原因調査、とその評価完了後には、必要に応 じて適切な是正措置活動（CAPA 含む）を実施する こと。場合によっては、行政当局への連絡をするこ と。	22%
6.3	「返品医薬品」	
6.3.1	対象：返品された製品。 手順に従い返品された製品を特定のエリアに保管 すること。 返品された製品を取り扱う際には、出荷後の時系列 とそれに伴うリスクを考慮すること。	11%
	対象：返品された製品の取り扱い方。 会社間の取決め、或いは出荷先の地域・国の法令に 従い実施すること。	11%
	対象：返品された製品の記録。 返品された製品の記録やリストは適切に保管管理 されること。	14%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
6.3.2	<p>対象：一度流通業者から出荷された医薬品が、再び販売可能在庫品となる場合。下記の事項を確認すること。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 包装の確認 <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1 製品の二次包装が未開封であること</li> <li>2.2 製品の二次包装の破損が無く良好な状態であること。</li> <li>2.3 製品の使用期限が切れていないこと。</li> <li>2.4 製品が回収品ではないこと。</li> </ol> </li> <li>2. 返品された製品を販売可能在庫として取り扱う場合 <ol style="list-style-type: none"> <li>2.1 クーリングオフ期間を設定し、その期間内に限る。クーリングオフは、卸売免許を所持しない顧客、又は、医薬品販売を許可された薬局等から返品された医薬品。</li> </ol> </li> <li>3. 取り決めに従い、医薬品が輸送、保管、取り扱いされたことを確認、証明すること。</li> <li>4. 下記の項目に従い、当該製品が偽造医薬品でないことを確認すること。 <ol style="list-style-type: none"> <li>2.2 適切なトレーニングを受講した要員が検査・評価を実施すること。</li> <li>2.3 該当医薬品が適切に流通業者から顧客まで輸送されたことを納品書等の根拠資料を元に確認し、それが偽造医薬品でないことを確認すること。</li> </ol> </li> </ol>	100%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
6.3.3	<p>対象：特定の温度保管が規定されている医薬品を再度、販売可能在庫として取り扱う場合。</p> <p>下記の点を確認すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>①全てのプロセスで、規定されている温度を逸脱していないこと。</li> <li>②全てのプロセスで規定されている温度で保管されていることを、文書で確認すること。</li> <li>③規程温度からの逸脱が発生した場合は、リスクアセスメントを実施し、該当製品の品質を保証すること。</li> </ul> <p>上記を証明するために下記の情報を根拠資料とすること。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. 顧客への輸送記録</li> <li>2. 製品の検査記録</li> <li>3. 輸送用包装の開封確認</li> <li>4. 製品の包装への戻り記録</li> <li>5. 収集と流通業者への返品記録</li> <li>6. 輸送中の温度記録</li> <li>7. 輸送先冷蔵庫への返品記録</li> </ul>	100%
6.3.4	再度、販売可能在庫として製品を保管した場合は、再出荷の際は、「先入れ先出し（FEFO：First-Expired First-Out）システム」を実施すること。	13%
6.3.5	盗難品として回収された製品は、再度、販売可能在庫として扱うことは出来ない。	13%
6.4	「偽造医薬品」	
6.4.1	偽薬の疑いがある医薬品の販売、及び配送はただちに中止すること。	25%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
6.4.2	<p>対象：偽薬の疑いがある医薬品の取り扱い。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 偽薬の疑いがある医薬品について、卸売業者はただちに行政当局、及び製造販売業者に連絡すること。</li> <li>2. 行政当局の指示に従うこと。</li> <li>3. 手順書に従い、事象の根本原因調査を実施し、結果を記録すること。</li> <li>4. 上記の手順を文書化すること。</li> </ol>	100%
6.4.3	<p>対象：返却された偽薬の取り扱いについて。</p> <p>下記の項目を確認する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. サプライチェーンで認められた偽薬は、ただちに物理的に隔離する。</li> <li>2. 全てのお製品とは、確実に分けられたエリアで保管し、適切に表示すること。</li> <li>3. これらの活動は、手順書に従い実施され、記録として文書化し保管されること。</li> </ol>	100%
6.4.4	<p>対象：市場で偽薬品が確認された際の取り扱いについて。</p> <p>下記の項目を確認する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 市場で偽薬が確認された場合は、迅速かつ正式に市場から撤去すること。</li> <li>2. 回収された偽薬がサプライチェーンに再度混入しないようにする。</li> <li>3. 当該製品の保存参考品等がサプライチェーンに再度混入しないように適切に管理し破棄すること。</li> <li>4. 全ての関連する決定事項は適切に文書化すること。</li> </ol>	100%
6.5	「医薬品の回収」	

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
6.5.1	手順書に次の内容を記載し、それに従うこと。製品回収を効率的に実施するため、受入から輸送までのプロセスに関わる製品に対するトレーサビリティを文書化して保証すること。	33%
6.5.2	製品回収が実施された際は、製品が輸送された全ての顧客に対し、重篤度に応じて、明確な行動指針と対応を実施すること。	0%
6.5.3	全ての製品回収について、地域・国の行政当局に迅速に連絡すること。	13%
	全ての製品回収について、該当製品が輸出されている場合には輸出先、及び輸出先行政当局に迅速に連絡すること。	29%
6.5.4	製品回収手順の効果確認を定期的に（少なくとも1回/年）実施すること。	78%
6.5.5	製品回収は、いかなる場合においても迅速に開始すること。	0%
6.5.6	流通業者は、回収が発生した際は、行政当局の指示に従って回収連絡を実施すること。	29%
6.5.7	全ての製品回収作業は、実施開始から完了まで適切に記録されること。と該当する記録は行政当局に開示可能であること。	0%
6.5.8	輸送記録は、回収責任者が容易に確認できること。 下記の記録を含むこと。 1. 輸出された製品、医薬品サンプルも含む 2. 流通業者、及び直接取引のある顧客に関する詳細な情報（住所、就業時間中及び時間外の電話及びファクシミリ番号、国の規制で要求される場合にはバッチ番号と輸送量）	29%
6.5.9	回収活動については、開始から終了まで適切に文書化され、報告書を作成すること。	11%

## 7章 外部委託業務

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
7.1	「原則」	
	GDP ガイドラインに含まれるすべての業務で外部委託されるものは正確に規定すること。	100%
	製品の完全性に影響を及ぼす可能性のある誤解を避ける様、同意され管理されること。	100%
	委託者と受託者の間には、双方の義務を明確に定めた契約書があること。	56%
7.2	「委託者」	
7.2.1	委託者は外部委託した業務に責任を持つこと。	89%
7.2.2	委託者は、受託者が要求された仕事を十分に遂行する能力を持っていることを評価すること。	89%
	委託者は契約及び監査によって、GDP の原則とガイドランスに従っていることを保証する責任があること。	100%
	受託者の監査は外部委託業務の開始及び変更のあった全ての場合に先だって実施すること。	100%
	監査の要求及び頻度は外部委託業者の性質に依存するリスクに基づいていること。	78%
	監査はいかなる時にも実施すること。	100%
7.2.3	委託者は、受託者に、特定の製品の要求事項及びその他の関連要求事項に従って、契約した業務を正しく実施するために必要な全ての情報を提供すること。	78%
7.3	「受託者」	
7.3.1	受託者は委譲された業務に責任を持つこと。	63%



章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
7.3.2	受託者は適切な施設及び設備、手順、知識及び経験、及び有能な職員を有していること。	75%
7.3.3	受託者は、如何なる仕事も委託者の事前評価及び協定の承認及び委託者又は受託者による第三者の監査なしに、第三者に移管しないこと。	80%
	受託者と第三者の間で交わされた協定は、当初の委託者と受託者の間で交わされた協定と同様であることを保証できること。	100%
7.3.4	受託者は、製品の品質に悪影響を及ぼす恐れのあるいかなる行動もしないこと。	71%
7.3.5	受託者は製品に影響を及ぼす可能性のある情報は契約の要求に従い委託者に連絡をすること。	86%

## 8章 自己点検

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
8.1	「原則」	
	GDP の原則の実行と順守状況をモニターし、必要な是正手段を取るため、自己点検を実施すること。	100%
8.2	「自己点検」	
8.2.1	自己点検計画は GDP の全ての面及び規制、ガイドライン、手順書への適合を網羅し、決められた時間枠内で実施すること。何回かに分けてそれぞれ限定的な範囲で自己点検を実施することも出来る。	89%
8.2.2	自己点検員は会社から指名された適切な職員にて、公平な方法で実施すること。	89%
	外部の専門家の監査は有効であるが、自己点検の代わりとはならない。	29%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
8.2.3	全部の自己点検は記録されること。	33%
	報告書は査察中のすべての観察事項を含み、そのコピーを経営者及びその他の関係者に提出すること。	33%
	不正や欠陥が観察された場合、原因を特定すること。CAPAを文書化してフォローアップすること。	33%

## 9章 輸送

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
9.1	「原則」	
9.1.1	卸売業者は、医薬品を破損、劣化、盗難から守ること。 輸送中に温度条件を許容範囲内に維持すること。	67%
9.1.2	輸送形式によらず、医薬品の品質や安全性を損なう可能性のある環境に曝さないことを実証することが可能であること。	78%
	リスクに基づく方策を、輸送の計画策定に用いること。	89%
9.2	「輸送」	
9.2.1	輸送中の医薬品の保管条件は、外部の包装及び/又は関係する包装の情報に記載された限度内に維持すること。	78%
9.2.2	温度の逸脱や製品の破損が輸送中に発生した場合、流通業者及びその医薬品の荷受人に連絡すること。	67%
	温度の逸脱を調査し取り扱うための手順書を備えること。	56%
9.2.3	卸売業者は、輸送、貯蔵或いは処理に用いられる車両や設備は用途に適しており、製品の品質や包装の完全性に影響を及ぼす可能性のある条件に曝されないような設備を備えていることを保証すること。	71%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
9.2.4	洗浄や安全注意事項を含め、輸送の過程に用いられる全ての車両や設備の操作及び維持についての手順書を備えること。	57%
9.2.5	どこで温度管理が要求されるかを決定するには、輸送経路のリスクアセスメントを用いること。	67%
	輸送中に車両及び/又はコンテナ中で温度をモニターする装置は、定期的に保守され校正されること。	56%
9.2.6	医薬品を扱う場合は、可能であれば専用車両及び設備を用いること。	67%
	専用でない輸送機器や設備が用いられる場合は、医薬品の品質や完全性が損なわれないよう、手順書を備えること。	100%
9.2.7	送り状に記載された住所に、荷受人の施設にも注意を払って輸送すること。	63%
	医薬品は代替りの施設に置いてこないこと。	57%
9.2.8	通常の業務時間外の緊急輸送のために、職員を指名し手順書を備えること。	75%
9.2.9	輸送が第三者により実施される場合、契約には第7章「外部委託業務」の要求事項を含むこと。	100%
	輸送手段の提供者は、卸売業者から、委託品に適用される輸送条件を知らされていること（卸売業者は知らせなくてはならない）。	71%
	輸送経路に、荷卸し、再積み込み、あるいは輸送拠点での一時保管を含む場合、中間保管施設の温度モニタリング、清浄度及び安全性には特に注意を払うこと。	56%
9.2.10	輸送ルート 次の段階が待っている一時保管の時間を最小とする対策を講じること。	100%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
9.3	「コンテナ、包装及びラベル」	
9.3.1	医薬品は製品の品質に悪影響を及ぼさないようなコンテナで輸送すること。 汚染を含めた外部要因の影響から適切に保護すること。	89%
9.3.2	コンテナと包装の選択は、医薬品の保管と輸送の要求事項*に基づくこと。 *：医薬品の量に要求されるスペース、予想される外部温度の極限、予測される税関の一時保管も含めた輸送期間、包装のクオリフィケーション状態及び輸送コンテナのバリデーション状態	100%
9.3.3	コンテナには、取扱いと保管の要求事項及び製品が常に適切に扱われ安全であることを保証する注意事項の十分な情報を記載したラベルを貼付すること。	100%
	コンテナは内容と出所が識別できるようにすること。	100%
9.4	「管理条件が要求される製品」	
9.4.1	麻薬や向精神剤のような特殊な条件が要求される医薬品の輸送に関しては、卸売業者は国の法規に記載された要求事項に従って安全かつ確実なサプライチェーンを維持すること。	100%
	上述の製品の輸送には追加のシステムを備えること。 盗難の発生に備えたプロトコールを備えること。	100%
9.4.2	高活性及び放射性物質を含む医薬品は、安全で専用の確実なコンテナと車両によって輸送されること。	100%
	上述の医薬品に関連する安全対策は、国際的な合意及び各国の法規に適合すること。	100%

章番号	要求事項	対応が十分ではない割合
9.4.3	温度に敏感な製品については、適格性確認した装置（温度パッケージ、温度管理コンテナあるいは温度管理車両）を用いること。 適切な輸送条件が製造業者、卸売業者及び顧客の間で維持されることを保証すること。	100%
9.4.4	温度管理車両が用いられる場合、輸送中に用いられる温度監視装置は定期的に保守、校正されること。	100%
	温度管理車両が用いられる場合、代表的条件における温度マッピングを実施し、適切な場合季節変動要因を考慮すること。	100%
9.4.5	要求された場合、顧客に製品が保管温度条件に適合していたことを実証する情報を提供すること。	100%
9.4.6	断熱ボックスにクールパックを用いる場合、製品が直接クールパックと接触しないよう配置すること。	33%
	スタッフは、断熱ボックスの組立（季節による構成）とクールパックの再使用手順の教育訓練を受けること。	100%
9.4.7	クールパックの再使用を管理するシステムを設け、誤って不適切にクールパックが使用されないことを保証すること。	100%
	冷凍、冷却されたクールパックを物理的に適切に分けること。	100%
9.4.8	敏感な製品や季節ごとの温度変化の管理の過程は手順書に記載すること。	100%

## ② 考察

アンケート結果を基に対応が十分ではない割合を章別にまとめたところ、表1のようになった。

表1：対応が十分ではない割合（章別の平均値）

章	1章	2章	3章	4章	5章
対応が十分ではない割合	59%	65%	49%	19%	50%

章	6章	7章	8章	9章
対応が十分ではない割合	36%	85%	58%	83%

この結果より各会員企業が PIC/S GDP ガイドラインの「7章 外部委託業務」及び「9章 輸送」が、他の章に比べると対応が進んでいないことがわかった。とりわけ「9章 輸送」については、対応が難しいという回答がされた項目も少なくなかったため、まずは「9章 輸送」に焦点をあて、各会員企業の対応事例について、さらに掘り下げた確認を進めることとした。

3) PIC/S GDP ガイドライン第 9 章要求事項に対する各社対応状況

第 9 章の要求事項に対する対応状況について、会員企業により意見交換を行い、その結果を以下のとおり取りまとめた。

① 各社対応状況の検証

章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.1.1	卸売業者は、医薬品を破損、劣化、盗難から守ること。 輸送中に温度条件を許容範囲内に維持すること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送温度条件の検証が十分にされていない。</li> <li>・ セキュリティ管理方法を取り決めていない。</li> </ul>	—
9.1.2	輸送形式によらず、医薬品の品質や安全性を損なう可能性のある環境に曝さないことを実証することが可能であること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 倉庫の温度モニタリングはされているが、輸送経路については十分でない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ GMP の管理として、保管倉庫の温度管理はできていることが多い。</li> </ul>
	リスクに基づく方策を、輸送の計画策定に用いること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送のクオリフィケーションが十分にされていない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸入する製品および中間製品の輸送検証は GMP の一環として確認されている事例がある。</li> </ul>

章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.2.1	<p>輸送中の医薬品の保管条件は、外部の包装及び/又は関係する包装の情報に記載された限度内に維持すること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 保冷条件での保管が必要な医薬品については保冷库つき車両を用いるなどしているが、モニタリングが十分にされていない。</li> <li>・ 包装等は取り決めているものの、輸送毎の保管情報、結果を入手又は確認していない。</li> <li>・ 保管条件のモニタリングは特定の品目にとどまる。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸入する製品および中間製品の輸送検証は GMP の一環として確認されている事例がある。</li> </ul>
9.2.2	<p>温度の逸脱や製品の破損が輸送中に発生した場合、流通業者及びその医薬品の荷受人に連絡すること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送中の不具合の連絡体制についても、明確に文書化できていない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送中の不具合は輸送業者に対して調査指示を行なう。</li> </ul>
	<p>温度の逸脱を調査し取り扱うための手順書を備えること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 温度逸脱の基準を定めた手順書は一部制定され始めているが、十分でない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送業者へのアンケートにより手順書の有無を確認している。</li> </ul>
9.2.3	<p>卸売業者は、輸送、貯蔵或いは処理に用いられる車両や設備は用途に適しており、製品の品質や包装の完全性に影響を及ぼす可能性のある条件に曝されないような設備を備えていることを保証すること。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 貯蔵設備の温度モニタリング、クオリフィケーションはされているが、輸送車両については十分でない。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 社外の要請により、輸送手段の温度検証を実施した事例がある。</li> </ul>



章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.2.4	洗浄や安全注意事項を含め、輸送の過程に用いられる全ての車両や設備の操作及び維持についての手順書を備えること。	・ 輸送過程の車両を含めた設備関連の手順書は十分に整備されていない。	—
9.2.5	どこで温度管理が要求されるかを決定するには、輸送経路のリスクアセスメントを用いること。	・ 輸送経路のリスクアセスメントは十分にされていない。	—
	輸送中に車両及び/又はコンテナ中で温度をモニターする装置は、定期的に保守され校正されること。	・ 定期的な保守点検記録を入手しているものもあるが完全ではない。また全てにおいて連続モニターしていない。	・ 校正証のある温度データロガーを使用している。
9.2.6	医薬品を扱う場合は、可能であれば専用車両及び設備を用いること。	・ 車両は多くの場合専用でない。	—
	専用でない輸送機器や設備が用いられる場合は、医薬品の品質や完全性が損なわれないよう、手順書を備えること。	・ 該当する手順書を備えていない。	—
9.2.7	送り状に記載された住所に、荷受人の施設にも注意を払って輸送すること。	・ 運送状を入手しているが確認等の手順化、定着化はできていない。	・ 書面による運送状を発行している。
	医薬品は代替りの施設に置いてこないこと。	—	・ 医薬品の取扱い許可を得た施設のみに貯蔵している。

章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.2.8	通常の業務時間外の緊急輸送のために、職員を指名し手順書を備えること。	・ 緊急輸送の手順の有無については十分に確認がされていない。	—
9.2.9	輸送が第3者により実施される場合、契約には第7章「外部委託業務」の要求事項を含むこと。	・ 輸送業者との取決めがされていない。 ・ 取決めしている業者もあるが、同内容は含めていない。	—
	輸送手段の提供者は、卸売業者から、委託品に適用される輸送条件を知らされていること（卸売業者は知らせなくてはならない）。	・ 輸送業者への輸送条件の周知は十分と言えない。	・ 特定の品目に限り、輸送業者に輸送条件を周知させ、順守させている。
9.2.10	輸送経路に、荷卸し、再積み込み、あるいは輸送拠点での一時保管を含む場合、中間保管施設の温度モニタリング、清浄度及び安全性には特に注意を払うこと。	・ 中間地点での一時保管について、温度や清浄度管理が十分でないことがある。	・ 特定の品目に限り、輸送業者に安全面に関する輸送条件を周知させ、順守させている。
	輸送ルート 次の段階が待っている一時保管の時間を最小とする対策を講じること。	・ 一時保管の時間を最小とする対策は多くの場合取られていない。 ・ 実態を把握できていない。また最大時間、温度制限等の明確な指示もしていない。	—

章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.3.1	医薬品は製品の品質に悪影響を及ぼさないようなコンテナで輸送すること。 汚染を含めた外部要因の影響から適切に保護すること。	—	・ 汚染に対しては十分配慮されている。
9.3.2	コンテナと包装の選択は、医薬品の保管と輸送の要求事項*に基づくこと。 *： 医薬品の量に要求されるスペース、予想される外部温度の極限、予測される税関の一時保管も含めた輸送期間、包装のクオリフィケーション状態及び輸送コンテナのバリデーション状態	・ コンテナと包装の選択は輸送の要求事項に基づくが、要求事項に対して問題ない事の検証が十分にされていない。	・ 輸入する製品および中間製品の輸送検証は GMP の一環として確認されている事例がある。
9.3.3	コンテナには、取扱いと保管の要求事項及び製品が常に適切に扱われ安全であることを保証する注意事項の十分な情報を記載したラベルを貼付すること。	—	・ 製品梱包外装に、必要な場合は取扱いの注意事項が表示される。
	コンテナは内容と出所が識別できるようにすること。	—	・ 製品梱包外装に内容と社名が表示される。

章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.4.1	麻薬や向精神剤のような特殊な条件が要求される医薬品の輸送に関しては、卸売業者は国の法規に記載された要求事項に従って安全かつ確実なサプライチェーンを維持すること。	—	・法により特殊な保管が必要な医薬品については要求に従ったサプライチェーンを維持している。施錠管理など。
	上述の製品の輸送には追加のシステムを備えること。 盗難の発生に備えたプロトコルを備えること。	・盗難の発生の際は報告が義務付けられているが、十分に文書化できていない。	—
9.4.2	高活性及び放射性物質を含む医薬品は、安全で専用の確実なコンテナと車両によって輸送されること。	—	—
	上述の医薬品に関連する安全対策は、国際的な合意及び各国の法規に適合すること。	—	・法令に従っている。
9.4.3	温度に敏感な製品については、適格性確認した装置（温度パッケージ、温度管理コンテナあるいは温度管理車両）を用いること。適切な輸送条件が製造業者、卸売業者及び顧客の間で維持されることを保証すること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・輸送条件の保証については十分でない。</li> <li>・校正記録を提供する内容で取り決めた輸送業者もあるが、全てではない。</li> <li>・定期点検チェックシートも入手している輸送業者もあるが全てではない。</li> </ul>	・温度に敏感な製品の輸送には、温度管理された車両を使用している。

章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.4.4	温度管理車両が用いられる場合、輸送中に用いられる温度監視装置は定期的に保守、校正されること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 温度管理車両の温度監視装置の保守。</li> <li>・ 校正の実施状況は十分にされていない。</li> </ul>	—
	温度管理車両が用いられる場合、代表的条件における温度マッピングを実施し、適切な場合季節変動要因を考慮すること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 温度管理車両の温度マッピングや、季節性を考慮した検証は十分に実施されていない。</li> </ul>	—
9.4.5	要求された場合、顧客に製品が保管温度条件に適合していたことを実証する情報を提供すること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 輸送経路については保管温度条件のモニタリングが十分でない場合がある。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 顧客からの要請に基づき、データロガーを入れ、結果をまとめて報告書を作成している。</li> </ul>
9.4.6	断熱ボックスにクールパックを用いる場合、製品が直接クールパックと接触しない様配置すること。	—	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 梱包形態については十分に配慮がされている。</li> </ul>
	スタッフは、断熱ボックスの組立（季節による構成）とクールパックの再使用手順の教育訓練を受けること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 具体的な教育訓練内容については十分に確認が取れていない。</li> </ul>	—
9.4.7	クールパックの再使用を管理するシステムを設け、誤って不適切にクールパックが使用されないことを保証すること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 具体的なクールパックの使用状況について、十分に確認が取れていない。</li> </ul>	—
	冷凍、冷却されたクールパックを物理的に適切に分けること。	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ クールパックの識別管理状況は十分に確認が取れていない。</li> </ul>	—

章番号	要求事項	要求事項の対応状況	
		主なギャップ事例	対応できている事例
9.4.8	敏感な製品や季節ごとの温度変化の管理の過程は手順書に記載すること。	・医薬品の包括的な温度管理に関する手順がない。	—

## ② 考察

会員企業による意見交換の結果として、次の事項への対応が遅れていることが明らかとなった。

### (ア) 輸送の検証

海外から製品又は中間製品を輸入する場合、もしくは輸出する場合に、輸送温度のモニタリングを実施したり、輸送検証を行い予め輸送経路の検証を行なったりしている事例が確認された。

輸送の検証や温度モニタリングについては、多くの場合、国内外の顧客の要望によって対応していることが多く、自社で包括的な輸送温度モニタリングや輸送手段の検証、リスクアセスメントの手順書を十分に確立するには至っておらず、この点が最大の課題であることが示唆された。

### (イ) 輸送業者に対する品質保証

輸送業者に対する供給者管理として、品質取決めの締結や、輸送温度の検証およびモニタリングなど、十分に対応ができている事例は稀であった。

一般的な輸送業者の場合は十分な GDP 対応が期待出来ないことも想定され、輸送業者の選定やリスクアセスメント、輸送業者に対する GDP 要求の啓蒙などの取り組みが今後重要になると思われた。

### (ウ) 卸売り業者（保管等）に対する品質管理

自社工場に隣接する製品保管場所は、GMP に準じて管理されていることが多いが、外部委託を含めたその他の製品の輸送拠点については、十分な実態の確認が行き届いていない場合が多かった。外部委託を含めた製品保管場所についても、品質取決めの締結や監査の実施を行なっている事例も確認され、その場合は GDP の要求事項に沿った確認が行われ、報告書が作成されていた。

(5) まとめ

GDP の研究を進めるにあたり、GDP への取り組みについては、国内市場と海外市場とでは法令等による規制の違いもありその対応状況については温度差を感じる結果となった。今回の研究会では主に国内市場の対応を中心に進めてきたが、すでに GDP の取り組みが進んでいる海外市場に対しては相手国の事情にあった GDP への対応を、早急に確立する必要があると思われた。一方、国内市場においては、今後明確となってくる「日本版 GDP」の情報を収集し、PIC/S GDP を参考にギャップ分析等を実施した上で、各社の状況に適した GDP 体制を検討し、進める内容やスピードを考慮することが必要であると考え。今回の研究成果が、県内の医薬品を取り扱う企業にとって、今後の GDP への対応をどの様に進めて行くかの、一助となればと考える。但し、今後の課題も多く、輸送温度モニタリングや輸送時のリスクアセスメントを含む輸送ベリフィケーションを、どのレベルまで実施するのか、輸送業者との逸脱や教育訓練等を含む品質契約書の取り交わしなど不透明なことも多くあり、現状は GDP 関連業界及び医薬品を取り扱う企業が「日本版 GDP」の発出を固唾をのんで見守っている状況にあると思われる。いずれにせよ次回 PIC/S 更新時（2019 年）には、PIC/S 事務局により「GDP」の対応状況も確認されると言われており、今後重要な GXP のひとつとして品質保証活動のひとつとなることに間違いは無く、業界の動向に注視しつつ、継続して取り組む必要があると考える。

## 第3章 残留溶媒の管理

### (1) 目的

医薬品の残留溶媒の管理については、ICH（日米 EU 医薬品規制調和国際会議）の課題として検討され、平成9年にICHガイドライン Q3C として同意された。これに伴い、平成10年3月30日付け医薬審第307号で「医薬品の残留溶媒ガイドライン」が発出された。

当該ガイドラインでは、医薬品中の残留溶媒がヒトの健康に及ぼすリスクの高いものからクラス1、クラス2、クラス3の順に分類され、各溶媒の許容量を超えないよう管理することが求められることとなった。

当該ガイドラインの発出に伴い、第16改正日本薬局方で新規収載される品目の残留溶媒について、「別に規定する」と記載され、ガイドラインにより規定された許容量を超えないよう管理することが求められた。さらに、平成23年3月30日付けの厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知の第3の2において、「今後、既収載の品目についてもその対象となるよう第17改正に向けて検討を行うこと」と示され、残留溶媒の管理の対象が日本薬局方に収載される全品目へと拡大されることとなった。平成28年4月には、第17改正日本薬局方が施行され、残留溶媒に関する規定が通則及び一般試験法に収載された。

以上のことを踏まえ、医薬品の残留溶媒の管理に関する研究を行った。なお、今回の改正における適用範囲は、日本薬局方収載医薬品であるが、日本薬局方の医薬品以外にも適切に管理することを念頭において研究を行った。

### (2) 研究課題

残留溶媒を管理するにあたり、(3) 参考・引用資料に記載した3) 及び4) の質疑応答集(Q&A)について、実務の参考となるように具体事例を検討した。また、製造販売業者は、製造業者へ残留溶媒の管理状況を問い合わせることにより管理することもあることから、製造業者への質問票についても研究課題とした。

- 1) Q&A の具体事例
- 2) 残留溶媒に関する質問票（記載例）

### (3) 参考・引用資料

- 1) 医薬品の残留溶媒ガイドラインについて（平成10年3月30日付け医薬審第307号厚生省医薬安全局審査管理課長通知）
- 2) 日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について（平成27年11月12日付け薬生審査発1112第1号厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長通知）
- 3) 日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）



について（その 1）（平成 27 年 11 月 12 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局  
審査管理課事務連絡）

4) 日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）  
について（その 2）（平成 28 年 6 月 3 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局審  
査管理課事務連絡）

5) 第 17 改正日本薬局方（平成 28 年 3 月 7 日厚生労働省告示第 64 号） 一般  
試験法 2.46 残留溶媒

なお、2)～5) については、本章末尾にこれらの通知等を示す。

#### (4) 研究結果

##### 1) Q&A の具体事例

「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集  
（Q&A）」に記載されている応答事例について、関連するものをまとめ事例  
に照らすことで、より回答内容が明確化するように検討した。その具体事例を  
以下に示す。

##### ① 残留量の算出

Q&A（その 2）

Q1 例えばクラス 2 溶媒の残留量については、各溶媒の残留量を足して判  
断するのか。

（答）

複数の溶媒が残留していても、残留溶媒の管理については、それぞれの  
溶媒の濃度限度値毎に管理するものである。なお、特定の溶媒が PDE 値  
を超え、一変申請が必要な場合、その他の溶媒が軽微変更届出の対象であ  
っても、あわせて一変申請を行うこと。

Q6 既承認の一般用医薬品（非日局製剤）に使用されている日局品（成分）  
が、オプション 1 の濃度限度値を超えて溶媒が残留していた場合、オプ  
ション 2 の適用を考慮してよいか。

（答）

当該医薬品の 1 日最大服用量から、当該医薬品（成分）についてはオ  
プション 2 の考え方を参考に適切な管理を行うこと。

##### <具体事例>

アセトニトリルを含む残留溶媒を例として、オプション 1 とオプション 2  
の使用例について、製造工程中で溶媒を使用しない場合と使用する場合につ  
いて検討した。

【製造工程中で溶媒を使用しない場合】

製剤の各成分中に存在する残留溶媒量の情報を試験成績書又はステートメント等で入手し、各成分中に存在する残留溶媒量を加算し 1 日摂取量を求める。その摂取量が PDE (Permitted Daily Exposure) 値以下であればよい。

例 1 1 日最大服用量 5.0g の製剤例

成分	組成	アセトニトリル含量	1 日暴露量
原薬	0.3g	800ppm	0.24mg
医薬品添加物 1	0.9g	400ppm	0.36mg
医薬品添加物 2	3.8g	800ppm	3.04mg
製剤	5.0g	728ppm (積算推定値)	3.64mg (積算推定値)

例 1 の医薬品添加物 1 はオプション 1 の濃度限度値 (410ppm) に適合しているが、原薬、医薬品添加物 2 及び製剤は適合していない。しかしながら、製剤はオプション 2 の PDE 値 (4.1mg/day) には適合している。

例 2 1 日最大服用量 5.0g の製剤例

成分	組成	アセトニトリル含量	1 日暴露量
原薬	0.3g	800ppm	0.24mg
医薬品添加物 1	0.9g	2,000ppm	1.80mg
医薬品添加物 2	3.8g	800ppm	3.04mg
製剤	5.0g	1,016ppm (積算推定値)	5.08mg (積算推定値)

例 2 の製剤の積算推定値は、オプション 1 の濃度限度値 (410ppm) 及びオプション 2 の PDE 値 (4.1mg/day) のどちらも適合していない。

このような場合、製造業者は、製剤化の工程でアセトニトリルの含量を減らすことができているかどうか、製剤の残留溶媒試験を一定のロット数行う必要がある。

残留溶媒試験を行った結果、濃度限度値 (又は PDE 値) 以下、かつ、濃度限度値 (又は PDE 値) 付近で残留量が推移している場合は恒常的に濃度限度値以下で管理できていることを担保するため、毎ロット製品の残留溶媒試験を行う必要があると考える。

**【製造工程中で溶媒を使用する場合】**

製剤の残留溶媒試験を一定のロット数行う必要がある。

残留溶媒試験を行った結果、濃度限度値（又は PDE 値）以下、かつ、濃度限度値（又は PDE 値）付近で残留量が推移している場合は恒常的に濃度限度値以下で管理できていることを担保するため、毎ロット製品の残留溶媒試験を行う必要があると考える。

**② 恒常的に濃度限度値以下で管理する方法**

**Q&A（その 2）**

Q19 日局品の製造工程中で使用するエタノールについて、これまで残留量について日常的に管理してこなかったが、今後は管理する必要があるのか。

（答）

エタノールについては、製剤のリスクに応じて、医薬品の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。適切な管理の一例として、プロセスバリデーションの際に残留量を調査し、恒常的に 5,000 ppm 以下に管理できることが担保可能であれば、日常的な管理は必要ない。

Q22 一般用医薬品においては、医薬品（成分）の製造所の変更は軽微変更で対応可能であるが、変更前の医薬品（成分）において残留溶媒の規格を設定しており、変更後の原薬において、残留する溶媒がクラス 2 又はクラス 3 であって、恒常的に濃度限度値以下で管理が可能である場合、製剤のリスクに応じて適切な方法による管理に変更することは可能か。また、変更手続きは軽微変更届出で良いか。

（答）

恒常的に濃度限度値以下で管理ができることが担保可能な場合には、変更は可能である。また、その変更手続きは、軽微変更届出で可能である。

**<具体事例>**

エタノールを含む残留溶媒に関して、恒常的に濃度限度値以下で管理する方法について、製造業者及び製造販売業者それぞれの立場で実施について検討した。

**【製造業者の場合】**

検討初期段階で原薬に含まれる残留溶媒の種類（クラス）、由来（反応溶媒、抽出溶媒、再結晶溶媒等）を把握し、残留量について調査を行う。

製造所の変更等、変更時のバリデーションを行う際は、プロセスバリデーションの際に残留量の調査も実施する。調査においては、必要に応じて分析法バリデーションを行い、残留溶媒の検出方法が適切であることを検証する必要がある。

次の段階として、一定のロット数での調査データを得て、安定的推移で管理できることが確認できれば、試験の省略又は頻度を下げることとも考慮する。

残留溶媒の管理基準で、濃度限度値以下ではあるが濃度限度値付近で残留量が推移している場合は、恒常的に濃度限度値以下で管理できていることを担保しているとはいえない。担保するためには濃度限度値の1/10未満で安定的に推移しているなど、指標を各社で設ける必要があると考える。

#### 原薬 A の例

溶媒名／ クラス	由来	ロット番号		
		1	2	3
メタノール クラス 2	反応溶媒	不検出	不検出	不検出
トルエン クラス 2	反応溶媒	82ppm	55ppm	68ppm
エタノール クラス 3	反応溶媒	不検出	不検出	不検出
アセトン クラス 3	再結晶溶媒	30ppm	35ppm	28ppm

検出限界：メタノール 2.1ppm、トルエン 1.8ppm、エタノール 3.0ppm、アセトン 0.8ppm

変更時のバリデーションにおいて、残留溶媒の検証を実施、原薬 A に残存する溶媒は不検出又は濃度限度値の 1/10 未満で推移していた。結果、製品規格に残留溶媒は組み込まなくてよいと判断した。

また、残留溶媒の結果を積み重ね、検証例が 20 になったところで品質が担保されていれば、以降試験頻度を年 1 ロットとすることにした。

#### 【製造販売業者の場合】

残留溶媒の実測値の情報を試験成績書又はステートメント等で入手することで恒常的に濃度限度値以下であることを担保する。必要に応じて GQP 取決めの納入仕様として規格設定を求める場合もあり得る。

また、定期的に実地又は書面による監査を行い、品質の推移を、更には製造方法に変更が無いか確認する。

### ③ 証明書（ステートメント）

#### Q&A（その 1）

Q14 医薬品（成分）中の残留溶媒の情報について、製造業者が、溶媒の使用なし等の情報を記載した証明書（ステートメント）又は試験成績書を発行した場合、その情報を利用して管理方法を設定してよいか。

（答）

良い。ただし、企業のステートメント又は試験成績書が信頼できるものであることを供給者管理の一環として確認する必要がある。

Q15 医薬品（成分）の製造業者（又は輸入業者）が発行する残留溶媒管理に関する証明書（ステートメント）とは何か。また、その記載内容に関する要件としてはどのようなものがあるか。

（答）

証明書（ステートメント）は、第十七改正日本薬局方通則 34 に基づき、一般試験法〈2.46〉 残留溶媒に規定される残留溶媒の管理に関する事項について記述されるものを指す。ステートメントの記載には、例えば、残留溶媒の分類と溶媒名、残留溶媒がオプション 1 の濃度限度値以下で管理がなされているかどうか、残留溶媒が存在するとは考えられないかどうか、等の情報が含まれる。

#### <具体事例>

製造販売業者は、一般用医薬品について、第十七改正日本薬局方の通則 34 の考え方にに基づき、自社で管理基準を設定するなど適切な管理を行うことが求められる。その際、製剤の品質リスクをアセスメントし適切に残留溶媒管理を行うため、自社で検討するほか必要に応じて製造業者に情報提供を求めるが、その場合、使用なし等の情報を記載した証明書（ステートメント）又は試験成績書を利用することでよいとされていることから、ステートメントのフォーマットについて検討した。

製造販売業者は、その都度発行される試験成績書では恒常的な残留溶媒の限度値以下の残存を保証できないため、担保、保証するためにはステートメント又は GQP 取決めにて原薬の受入仕様書（規格書）の形で製造業者（原薬供給業者）からの原薬購入管理を行う必要がでてくる。

以下にステートメントの例を記載した。これは、日本製薬団体連合会・薬局方委員会が平成 23 年 12 月に発出した「原薬に対する残留溶媒の調査について」をベースとしている。

この情報を基に製造販売業者と製造業者は取決めを結ぶ又は製造販売業者は定期的な監査等を行い残留溶媒が適切に管理された原薬が供給されることを確認していく必要がある。

**残留溶媒に関する証明書（ステートメント）**

原薬名： ○○○○○○

MF 番号：

上記原薬について、以下の情報を提供します。

1. ○○○○○○の製造工程で使用される有機溶媒又は製造工程で生成する揮発性有機化学物質（以下、「溶媒」と称する）の名称及び実測値：

溶媒名／ クラス	由来	ロット番号				

検出限界：

2. 残留溶媒として日常管理している溶媒の範囲：

製造工程で使用される溶媒の全て

一部の溶媒

日常管理している溶媒名：

範囲を限定した理由：

管理対象外成分が残留しないことの確認：

3. 残留溶媒の管理基準：

すべて ICH 残留溶媒ガイドラインを採用

すべて又は一部の溶媒について独自の基準で管理

溶媒名	管理基準（管理値）	管理基準の根拠

会社名： \_\_\_\_\_

製造所： \_\_\_\_\_

回答部署： \_\_\_\_\_

回答者氏名： \_\_\_\_\_

記入日： \_\_\_\_\_

#### ④ 試験法のバリデーション

##### Q&A その2

Q14 一般試験法〈2.46〉残留溶媒ではヘッドスペース法を用いた試験法が規定されているが、ヘッドスペース法を用いた試験法で測定しなければならないか。

(答)

適切にバリデートされた試験方法であれば、直接注入法等のヘッドスペース法以外の適切な方法を採用して差し支えない。

Q16 独自の残留溶媒試験法を開発するにあたって、システム適合性等、一般試験法〈2.46〉残留溶媒に規定されている試験法に合わせる必要はあるか。

(答)

一般試験法〈2.46〉残留溶媒に規定されている試験条件に合わせる必要はない。なお、適切にバリデートされた試験方法であるかどうかは審査時に確認するため、留意すること。

#### <具体事例>

日局以外の残留溶媒試験法を採用する場合の分析法バリデーションの実施項目については、ICH Q2 をベースにしつつ、試験法の内容や目的に応じて変更を検討することが望ましいと考えられる。

#### 分析法バリデーション 典型的な実施項目の例 (ICH Q2A より抜粋)

		確認試験	純度試験		定量法
			定量試験	限度試験	
	真度	—	+	—	+
精度	並行精度	—	+	—	+
	室内再現精度	—	+	—	+
	特異性	+	+	+	+
	検出限界	—	—	+	—
	定量限界	—	+	—	—
	直線性	—	+	—	+
	範囲	—	+	—	+

残留溶媒試験の区分は、その内容から純度試験の定量試験に相当すると考えられる。

しかし、溶媒濃度が限度内であることを確認するという観点では、限度試

験的な意味合いもある。

ICH Q2 では実施項目は必要に応じて変更しても構わないとされているため、定量試験での必要項目をベースにし、試験法の内容や試験の意味を考慮した上で、項目を変更すべきであると考えられる。

#### <分析法バリデーションの実施例>

##### 【試験方法】

試料を精秤し、溶媒に溶解させ、一定容量にメスアップし、ガスクロマトグラフ（GC）にて分析する。

予め標準品を用いて求めた分析結果から検量線を作成し、絶対検量線法にて定量計算する。

##### 【分析法バリデーション実施項目】

検証項目としては、真度、並行精度、特異性、定量限界、直線性を選定する。

範囲を除外した理由は、試験の内容が、微量の残留溶媒試験法であることから、全ての濃度について試験値を保証する必要はなく、定量限界、真度、直線性のパラメータに問題が無ければ、濃度限度値以下であることが十分に保証出来ると考えられたためである。

室内再現精度を除外した理由は、分析前にシステム適合性試験により再現性の確認を行っているためである。

##### 【分析法バリデーション実施方法】

ICH Q2 の内容をベースに以下の方法で検証する。

##### 1. 真度

残留溶媒未混入のサンプルを調製することや、混入量既知のサンプルを調製することは困難であるため、真度を正しく求めることは困難になる。

以下の要領で成分（溶媒）の添加回収率を求め、真度を検証する。

- ・ 試料を通常の方法で分析する。
- ・ 次に、意図的に溶媒を添加し、分析し、添加回収率を算出する。

具体例として、メタノール（クラス 2、濃度限度値 3000ppm）が 1000ppm 程度残留する実試料の試料溶液に、メタノールを 2000ppm 相当分添加し、分析し、試験値の上乗せ分を添加濃度から、添加回収率を算出する。

（試料 1.0g 秤量する場合、2000  $\mu$ g/mL のメタノール溶液を 1.0mL 添加すれば 2000ppm 相当の添加になる。）



この回収率の検証は3つの添加濃度で実施すべきと考えられる。判定基準は、 $100 \pm 20\%$ 程度が妥当であると考えられる。(純度試験であるため)

なお、原薬中の残留溶媒の自主管理値を設定する際は、真度の結果を考慮して、十分な安全係数を掛ける必要がある。

## 2. 併行精度

繰り返し分析を実施し、得られた結果の相関係数(CV%)を算出する。判定基準は、採用した試験法が持つバラつき易さも考慮して設定すべきと考えられる。

## 3. 特異性

試料溶液のクロマトグラムを解析し、目的成分と前後のピークの分離度を算出する。判定基準は、目的成分のピークが目視にて1ピークであることと、前後のピークとの分離度が1.5以上であること。

## 4. 定量限界

ICH Q2Bに幾つかの方法が示されているが、最も数値化し易い方法であると考えられる以下の方法を採用する。

「(3) レスポンスの標準偏差と検量線の傾きに基づく方法、(イ) 検量線に基づく方法」の記載事項に従って計算する。

具体的には、まず、低濃度域の標準溶液を調製・分析し、得られたシグナルと濃度から検量線を複数本引いて(Y軸:シグナルの大きさ、X軸:濃度)、Y切片の標準偏差( $\sigma$ )を計算し、検量線の傾き(S)で割り、 $\sigma/S$ を算出する。

次に、この $\sigma/S$ から以下の計算にて、定量限界と検出限界を算出する。

$$\text{検出限界} = 3.3 \sigma / S$$

$$\text{定量限界} = 10 \sigma / S$$

判定基準は、規格(日局、濃度限度値)に対して1/10以下が望ましいと考えられる。

## 5. 直線性

規格濃度(日局、濃度限度値)に対して、40、60、80、100、120%になるように標準溶液を調製・分析し、得られたシグナルと濃度から、相関係数を算出する。判定基準は、相関係数0.99以上が妥当であると考えられる。

2) 残留溶媒に関する質問票（記載例）

製造販売業者は、製剤の残留溶媒管理を行うため、自社で検討するほか必要に応じて製造業者に情報提供を求めている。その際、一般的に日本製薬団体連合会・薬局方委員会が平成 23 年 12 月に発出した「原薬に対する残留溶媒の調査について」をベースとした質問票を用いることが多い。

以下に標準的な質問票とその記載例を示す。なお、記載例は回答例を示しているものであり、管理例を示しているわけではない。

**残留溶媒に関する質問票**

御社から購入している（又は、御社からの購入を検討している）▲▲について以下の情報の提供をお願いいたします。

1. 原料等：（ ）  
日本薬局方名称：（ ）の  
製造工程で使用される有機溶媒又は製造工程で生成する揮発性有機化学物質（合わせて以下、「溶媒」と称する）に関してお尋ねします。
- 1-1. 該当する溶媒がありますか？ 該当する選択肢に○を付けて下さい。  
① ある  
② ない  
③ その他（ ）
- 1-2. 質問 1-1 で①を選択された方にお尋ねします。その溶媒の名称及び原薬中の残留量（実測値）を以下の記載例を参考にご回答下さい。

溶媒の名称及び実測値 単位：ppm

溶媒名	由来	Lot :	Lot :	Lot :	Lot :	Lot :

(1 ロットの实測値でも構いません。実測値がない場合又は管理していない場合は、その旨を表に記載して下さい。)

記載例：

単位：ppm

溶媒名	由来	Lot : A	Lot : B	Lot : C	Lot : D	Lot : E
メタノール	反応溶媒	1200	2000	500	実測値 なし	330
トルエン	反応溶媒	100	620	430	370	760
アセトン	再結晶溶媒	2800	400	1450	2000	810
酢酸エチル	生成溶媒	実測値 なし	実測値 なし	実測値 なし	実測値 なし	実測値 なし

2. 残留溶媒として日常管理している溶媒の範囲は、どのように設定していますか？

① 御社の製造工程で使用される有機溶媒又は製造工程で生成する揮発性有機化学物質の  
全て

② 一部の溶媒（例えば、最終精製工程の溶媒のみ）

日常管理している溶媒名：

範囲を限定した理由： \_\_\_\_\_

③ その他（ \_\_\_\_\_ ）

3. 2 で②と答えた方に対して質問させていただきます。日常管理の対象としていない溶媒については、プロセスのバリデーション等によって残留しないことを確認していますか？

① 確認している

② 確認していない

4. 残留溶媒の管理基準は、ICH 残留溶媒ガイドライン（クラス 2 の溶媒の場合はオプション 1 に示された限度値）を採用していますか？

① すべて ICH 残留溶媒ガイドラインを採用している

② すべて又は一部の溶媒について独自の基準で管理している

溶媒名	管理基準（管理値）	管理基準の根拠

③ その他（ \_\_\_\_\_ ）

5. 御社で管理している残留溶媒の規格及び試験方法や分析法のバリデーションの資料の開示は可能ですか？

① 残留溶媒の規格及び試験方法も分析法のバリデーションの資料も所持しているのでいつでも開示可能

② 残留溶媒の規格及び試験方法のみ開示可

③ 開示不可

その理由 ( )

④ その他 ( )

6. 日常管理している残留溶媒と測定値について、製品納入時に試験成績書で開示可能ですか？

① 開示可

② 開示不可

その理由：

[ ]

7. 御社の製造工程での出発化合物中の残留溶媒の情報を把握していらっしゃいますか？

① 把握している

② 把握していない

質問票にお答えいただきありがとうございました。その他ご意見があれば、ご記入下さい。  
(例えば、「現在は管理していないが、将来管理する予定あり等」。)

[ ]

会社名： \_\_\_\_\_

回答部署： \_\_\_\_\_

回答者の氏名： \_\_\_\_\_

回答記入日： \_\_\_\_\_

## 残留溶媒に関する質問票（記載例）

1. 原料等：（ 原薬▲▲ ）※1  
 日本薬局方名称：（ ●●●● ）の  
 製造工程で使用される有機溶媒又は製造工程で生成する揮発性有機化学物質（合わせて以下、「溶媒」と称する）に関してお尋ねします。

1-1. 該当する溶媒がありますか？ 該当する選択肢に○を付けて下さい。

- ①  ある  
 ②  ない  
 ③ その他（ ）

1-2. 質問 1-1 で①を選択された方にお尋ねします。その溶媒の名称及び原薬中の残留量（実測値）を以下の記載例を参考にご回答下さい。

溶媒の名称及び実測値

単位：ppm

溶媒名	由来 ※2	Lot : AAA1	Lot : AAA2	Lot : AAA3	Lot : AAA4	Lot : AAA5
エタノール	反応溶媒	未管理	未管理	未管理	未管理	未管理
メタノール	反応溶媒	実測値 なし	実測値 なし	実測値 なし	実測値 なし	実測値 なし
トルエン	抽出溶媒	400	420	410	400	400
2-プロパノール	精製溶媒	220	230	210	210	220

（1ロットの実測値でも構いません。実測値がない場合又は管理していない場合は、その旨を表に記載して下さい。）※3

2. 残留溶媒として日常管理している溶媒の範囲は、どのように設定していますか？
- ① 御社の製造工程で使用される有機溶媒又は製造工程で生成する揮発性有機化学物質の全て
- ②  一部の溶媒（例えば、最終精製工程の溶媒のみ）  
 日常管理している溶媒名：2-プロパノール  
 範囲を限定した理由： 最終精製工程で使用する溶媒のため ※4
- ③ その他（ ）
3. 2で②と答えた方に対して質問させていただきます。日常管理の対象としていない溶媒については、プロセスのバリデーション等によって残留しないことを確認していますか？
- ①  確認している
- ②  確認していない





会社名： ●●●製薬株式会社

回答部署： 品質管理部

回答者の氏名： □□ □□

回答記入日： ××年××月××日

- ※1：MFを参照している場合はMF登録番号欄を設けて記載してもらふとより対象が明確になる。
- ※2：記載例の記述用語を利用してどんな用途の溶媒かを明確にしてもらふ。
- ※3：回答時には不要で、下段のデータ記載例とともにカットしてもよい。  
質問者へより理解を促すため可能であれば分析精度を示す検出限界又は定量限界を記載してもらふ。
- ※4：範囲を限定した理由の他の記載例を次に示す。
  - ・重要工程で使用する溶媒であるため
  - ・クラス2の溶媒を管理するため
- ※5：その他に記載したコメントは、既に情報提供している場合の例
- ※6：当該項にコメント欄は無いが、出発化合物中の残留溶媒情報は把握した方がよい。

薬生審査発 1112 第 1 号  
平成 27 年 11 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課長

### 日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について

平成 23 年 3 月 24 日厚生労働省告示第 65 号をもって、「日本薬局方の全部を改正する件」（以下「本告示」という。）が告示され、「第十六改正日本薬局方における製剤総則等の改正に伴う医薬品製造販売承認申請等の取扱いについて」（平成 23 年 3 月 30 日付け薬食審査発 0330 第 7 号厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知、以下「第十六改正通知」という。）により、その改正の要点等が示されているところです。

第十六改正通知の記第 3 の 2 において、残留溶媒の規定の適用については、「今後、既収載の品目についてもその対象とするよう第十七改正に向けて検討を行うこと」としていたところですが、今般、第十七改正日本薬局方において、新たに通則 34 を設け、日本薬局方の医薬品に係る残留溶媒を適切に管理することとしており、その取扱いに関する基本的な考え方を別添のとおりまとめたので、御了知の上、貴管下関係業者に周知をよろしく御配慮願います。



## 1 一般的な留意事項

- (1) 製剤の製造工程において、有機溶媒を使用する場合は、そのクラスに関わらず、製剤の規格及び試験方法として、原則、承認書の規格及び試験方法欄において、当該残留溶媒の規格を設定する。
- (2) 製造販売業者は、製剤に使用する医薬品（成分）及び製剤中に残留する有機溶媒（以下「残留溶媒」という。）について適切な管理を行い、製剤の製造工程中の溶媒の除去工程の特定等に関し、その管理状況について説明できることが求められる。また、医薬品（成分）の製造業者も、残留溶媒について適切な管理を行い、製造販売業者等に対して可能な限り情報提供を行う。

## 2 残留溶媒の管理に関する基本的な考え方

- (1) クラス 1 溶媒は、治療上著しい利点を持つ医薬品を製造するために、その使用が避けられない場合を除き、医薬品（成分）及び製剤の製造工程において用いるべきではない。

クラス 2 溶媒は、起こり得る有害な作用から患者を守るためにその残留量を規制すべきである。

クラス 3 溶媒は、低毒性と考えられる溶媒であり、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない。

- (2) 医薬品（成分）及び製剤の製造工程において、クラス 1 溶媒が使用されるか生成する場合は、溶媒を同定し、定量すること。

クラス 2 溶媒の場合、残留量が恒常的に濃度限度値の 10 分の 1 以下に管理可能である場合、原則として、溶媒が残留するとは考えられないものとして扱うこと。

クラス 3 溶媒の場合、残留量が恒常的に 0.05% 以下に管理可能である場合、原則として、溶媒が残留するとは考えられないものとして扱うこと。

- (3) 医薬品（成分）の製造工程において、クラス 1 溶媒が使用されるか生成する場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理する。また、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、製剤のリスクに応じて、医薬品（成分）の規格及び試験方法として設定するほか、適切な方法により管理すること。

医薬品（成分）中の溶媒について、クラス 2 溶媒が恒常的にオプション 1 の濃度限度値以下、かつ濃度限度値の 10 分の 1 を超える範囲にある場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法により管理することとし、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者においては、製剤のリスクに応じて、医薬品（成分）の規格及び試験方法又は工程内

試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。

医薬品（成分）中の溶媒について、クラス 3 溶媒の残留量が恒常的に 0.5% 以下、かつ 0.05% より大きい場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法により管理することとし、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者においては、製剤のリスクに応じて、医薬品（成分）の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。

- (4) クラス 1 溶媒が濃度限度値を超える場合、その医薬品（成分）は、原則として、製剤の製造に使用することは認められない。なお、医薬品（成分）の製造業者及び当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、その医薬品（成分）の使用について特に正当化できる理由がある時は、規格及び試験方法として設定し管理すること。

クラス 2 溶媒が濃度限度値を超える場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理すること。当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、オプション 2 により PDE 値を超えないことを確認した上で、製剤のリスクに応じて、医薬品（成分）の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。なお、PDE 値を超えた場合、溶媒を同定し、定量すること。また、その医薬品（成分）の使用について特に正当化できる理由がある場合は、規格及び試験方法として設定し管理すること。

クラス 3 溶媒の残留量が 0.5% を超える場合、医薬品（成分）の製造業者は、医薬品（成分）中の残留溶媒を適切な方法によりロットごとに管理すること。当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、クラス 2 溶媒のオプション 2 の考え方を準用し、これらの溶媒の残留量が 50 mg/日を超えないよう適切な方法により管理すること。50 mg/日を超える場合、その医薬品（成分）の使用について特に正当化できる理由がある場合は、規格及び試験方法として設定し管理すること。

事 務 連 絡  
平成 27 年 11 月 12 日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課御中

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）  
について（その 1）

日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する留意点について、質疑応答集（Q&A）を別添のおりとりまとめましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対して周知願います。

【基本的な考え方】

Q1 「製剤のリスクに応じて」、「適切な方法により管理すること」とあるが、具体的にはどのようなケースを想定しているのか。

(答)

具体的には、一般用医薬品については、今般の第十七改正日本薬局方の通則 34 の考え方に基づき、自社で管理基準を設定するなど適切な管理を行うことを想定している。

Q2 「恒常的」に管理とは、どのような管理を示しているのか。

(答)

「恒常的」とは、限定されたロットで残留溶媒の残留量を確認することのみではなく、実生産の中で、適切な管理が行われていることを意味している。

Q3 日本薬局方医薬品（以下「日局品」という。）として販売する医薬品（成分）は、残留溶媒が濃度限度値以下のものでないと製造販売できなくなるのではないか。

(答)

医薬品（成分）中の残留溶媒が、濃度限度値を超えていた場合においても、第十七改正日本薬局方の通則 34 の考え方に基づき適切に管理されているものであれば、製剤化することによってオプション 2 が適用できるケースもあり得る。

Q3 日本薬局方医薬品（以下「日局品」という。）として販売する医薬品（成分）は、残留溶媒が濃度限度値以下のものでないと製造販売できなくなるのではないか。

(答)

今回の残留溶媒の管理に関する規定は、日局品以外には適用されるものではない。

Q5 医薬品（成分）中の残留溶媒に関して、クラス 2 溶媒が濃度限度値を超える場合、及びクラス 3 溶媒の残留量が 0.5%を超える場合における「適切な方法によりロット毎に管理する」とはどのような管理をすれば良いか。

（答）

医薬品（成分）中の残留溶媒をロット毎に定量して、試験結果を試験成績書に記載し、評価すること。

Q6 生薬及び生薬製剤（生薬を主たる原料とする製剤）は、第十七改正日本薬局方の通則 34 の適用対象となるのか。また、医薬品の成分として配合される有機溶媒についても適用対象となるのか。

（答）

一般試験法〈2.46〉残留溶媒において、「生薬及び生薬を配合した製剤を除く」と記載しているとおおり、対象外である。ただし、ベラドンナ総アルカロイド等で既に残留溶媒に係る規格が設定されている場合には、既存の規格や試験方法を適用して差し支えない。

また、エタノール等の製剤の構成成分として、承認書の「成分及び分量又は本質」欄に規定され、承認審査時に認められているものは残留溶媒には該当しない。

#### 【日本薬局方外医薬品等】

Q7 日本薬局方外医薬品（以下「局外品」という。）に使用される局方収載の医薬品（成分）については、どのような管理を行えば良いか。

（答）

局外品であっても、日局適合の医薬品（成分）を使用する場合、当該医薬品（成分）は、日局通則並びに一般試験法に適合する必要がある、同様の管理が必要である。

Q8 日局品に使用する局外の添加剤については、どのような管理を行えば良いか。

（答）

当該医薬品は、今般の第十七改正日本薬局方の通則 34 の考え方にに基づき、残留溶媒について適切に管理することが求められるので、局外の添加剤を使用する場合であっても、同様に適切に管理することが望ましい。

【手続き等】

Q9 日本薬局方の医薬品各条中の残留溶媒の項において、「別に規定する」とされている品目については、どのような取扱いとなるのか。

(答)

医薬品各条で、「別に規定する」とされている品目については、第十七改正日本薬局方において、当該記載が削除され、通則及び一般試験法の項に従い適切な管理が求められる。

Q10 日本薬局方の医薬品各条において、既に純度試験として残留溶媒が設定されているものについて、どのように取り扱うのか。

(答)

医薬品各条において、残留溶媒が設定されているものについては、個別に審議されたものであり、そのまま既存の規格及び残留溶媒試験法を適用して差し支えない。

なお、設定された溶媒以外の有機溶媒が使用されている場合は、新たに検討すること。

Q11 日局品について、クラス2の溶媒が残留する場合、企業の判断でオプション1とオプション2のいずれかを採用して良いか。

(答)

原則として、オプション1の考え方にに基づき管理を検討すること。

Q12 既承認品目の承認書において設定されている残留溶媒の規格が、濃度限度値を超えている場合、既に設定されている規格を維持することは可能か。

(答)

残留量を低減することを検討した上で、低減が困難な場合は、既に設定されている規格を維持することで良い。

Q13 承認申請書又はMFにおいて日本薬局方を準用している規格及び試験方法欄については、「原薬等登録原簿に関する質疑応答集（Q&A）について（その4）」（平成25年10月29日付け厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡）において、「日本薬局方〇〇〇による」などという簡略記載が認められているが、残留溶媒の規格の記載は必要か。

（答）

規格及び試験方法がある場合は、添付資料（MFでは品質に関する資料）に規格を記載し、承認申請書又はMFについては、「日本薬局方〇〇〇による」と記載すること。

規格及び試験方法がない場合（設定する必要がない場合）は、添付資料に規格未設定の理由を記載することで、承認申請書又はMFについては上記の記載で良いこと。

#### 【ステートメント等】

Q14 医薬品（成分）中の残留溶媒の情報について、製造業者が、溶媒の使用なし等の情報を記載した証明書（ステートメント）又は試験成績書を発行した場合、その情報を利用して管理方法を設定してよいか。

（答）

良い。ただし、企業のステートメント又は試験成績書が信頼できるものであることを供給者管理の一環として確認する必要がある。

Q15 医薬品（成分）の製造業者（又は輸入業者）が発行する残留溶媒管理に関する証明書（ステートメント）とは何か。また、その記載内容に関する要件としてはどのようなものがあるか。

（答）

証明書（ステートメント）は、第十七改正日本薬局方通則34に基づき、一般試験法〈2.46〉残留溶媒に規定される残留溶媒の管理に関する事項について記述されるものを指す。ステートメントの記載には、例えば、残留溶媒の分類と溶媒名、残留溶媒がオプション1の濃度限度値以下での管理がなされているかどうか、残留溶媒が存在するとは考えられないかどうか、等の情報が含まれる。

Q16 日局品に用いられる、いわゆる転用原薬があった場合、転用原薬の製造業者の証明書（ステートメント）又は試験成績書を利用して管理方法を設定して良いか。

（答）

良い。（Q14 参照）

#### 【その他】

Q17 製剤に使用する添加剤の添加量が少ないものや、インク等の残留溶媒について、管理は必要か。

（答）

製剤に使用する添加剤の管理が適切であれば、製剤への添加量が0.1%以下の添加剤やインク等の場合、製剤のリスクに与える影響は低いものと判断し、残留溶媒に関する管理は省略可能である。

Q18 一般試験法〈2.46〉残留溶媒において、「製造の最終工程で使用された溶媒及び最終工程よりも前の工程で使用されたが・・・」とあるが、「前の工程で使用」とはどの工程まで遡ればよいのか。

（答）

承認書に記載されている工程の範囲まで遡って確認をする必要がある。

Q19 残留溶媒が純度試験項目として、承認書に規格設定されている場合、自社で測定できず、外部試験機関に委託することは可能か。その場合、承認書にも外部試験機関の記載を追加する必要があるか。

（答）

残留溶媒試験に限らず、外部試験機関を利用することは可能である。その場合、承認書に外部試験機関の情報を記載すること。



事務連絡  
平成28年6月3日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課

日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）  
について（その2）

日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する留意点について、質疑応答集（Q&A）（その2）を別添のとおりとりまとめましたので、御了知の上、貴管下関係業者に対して周知願います。

【基本的な考え方】

Q1 例えばクラス 2 溶媒の残留量については、各溶媒の残留量を足して判断するのか。

(答)

複数の溶媒が残留していても、残留溶媒の管理については、それぞれの溶媒の濃度限度値毎に管理するものである。なお、特定の溶媒が PDE 値を超え、一変申請が必要な場合、その他の溶媒が軽微変更届出の対象であっても、あわせて一変申請を行うこと。

Q2 残留溶媒の管理は、製造中に生成する溶媒も対象か。

(答)

一般試験法〈2.46〉残留溶媒のとおり、原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用されるか生成する溶媒が対象である。

Q3 クラス 3 溶媒で 0.05%とあるが、質量百分率 (%) か。

(答)

残留溶媒については、すべて質量管理である。医薬品に残留する溶媒の質量百分率で管理する。なお、クラス 2 溶媒の PDE 値やクラス 3 溶媒の残留量 (50 mg/日) は、当該医薬品の 1 日最大投与量中に含まれる残留溶媒の質量を算出する。

Q4 「製剤のリスクに応じて、医薬品（成分）の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。」とあるが、規格及び試験方法の設定又は工程内試験の設定に加えて、他に適切な方法により管理する必要があるのか。

(答)

残留溶媒管理は、日本薬局方医薬品（以下「日局品」という。）における残留溶媒が、恒常的に濃度限度値等を超えないことを担保するために行うものであり、医薬品（成分）の規格及び試験方法の設定、工程内試験の設定又はその他の適切な管理のいずれかが実施されていれば良い。その他の適切な管理の例として、ステートメントや試験成績書の確認がある。

Q5 一般試験法〈2.46〉残留溶媒に明確な規制基準が示されていない有機溶媒を使用している場合、その溶媒は通則 34 による管理の対象となるか。

(答)

一般試験法〈2.46〉残留溶媒に明確な規制基準が示されていない有機溶媒については、通則 34 に基づく管理の対象とする必要はない。ただし、残留溶媒が治療に役立つことはないので通則 34 の考え方や一般試験法〈2.46〉残留溶媒に準じて適切に管理することが望ましい。

#### 【日本薬局方外医薬品等】

Q6 既承認の一般用医薬品（非日局製剤）に使用されている日局品（成分）が、オプション 1 の濃度限度値を超えて溶媒が残留していた場合、オプション 2 の適用を考慮してよいか。

(答)

当該医薬品の 1 日最大服用量から、当該医薬品（成分）については、オプション 2 の考え方を参考に適切な管理を行うこと。

#### 【手続き等】

Q7 一般試験法〈2.46〉残留溶媒において、クラス 1 溶媒及びクラス 2 溶媒では、「以下の操作は、どのような残留溶媒が試料中に存在するかという情報が得られない場合に、残留溶媒を同定し、定量するのに用いられる。特定の溶媒が存在するという情報がある場合には、操作法 A 及び操作法 B は実施する必要はなく、操作法 C により、あるいは他の適切な方法に従って残留溶媒の定量を実施する。」とあるが、「他の適切な方法」を設定する場合の薬事手続きはどのように行うのか。

(答)

残留溶媒は、医薬品中の残留溶媒の量を管理することを目的としており、試験法については、残留する溶媒によって適切なものを選定することが求められている。クラス 1 溶媒で濃度限度値を超える場合やクラス 2 溶媒で PDE 値を超える場合は、その規格と試験方法それぞれについて一変申請を行い個別に審査されるが、これら基準値以下である場合は「他の適切な方法」を代替法として併記し、軽微変更届出により薬事手続きを行うこと。なお、軽微変更届出の内容については、GMP 適合性調査や次の一変申請時（規格及び試験方法が変更項目として含まない場合を含む）に確認される。

Q8 第十六改正日本薬局方第二追補で残留溶媒が「別に規定する」とされた日局医薬品（成分）に関して、残留溶媒の規格を設定しているが、第十七改正日本薬局方の施行に合わせて承認書の規格及び試験方法から残留溶媒の規定を削除することは可能か。また、変更手続きは軽微変更届出で良いか。

(答)

オプション1で残留溶媒の規格を設定している場合であって、残留する溶媒がクラス2又はクラス3溶媒であり、かつ残留量が恒常的にクラス2の濃度限度値の1/10以下あるいは、クラス3で0.05%以下であることが担保可能な場合は、軽微変更届出で規格を削除することで良い。

Q9 一般試験法〈2.46〉残留溶媒以外の方法で残留溶媒の規格及び試験方法を設定し承認を取得している医薬品等の場合、第十七改正日本薬局方の施行以降もそのまま従前の試験方法を適用して差支えないと考えてよいか。

(答)

差し支えない。

Q10 日局品の製造所の変更・追加又は製造方法の変更・追加に伴って残留溶媒の管理を変更する場合の薬事手続きは、製造方法等の変更手続きに係る薬事手続きと合わせて行ってよいか。

(答)

当該製造所等の変更等に係る薬事手続きが一変申請の場合には、残留溶媒の管理に係る変更を当該一変申請に含めること。

Q11 残留溶媒の管理を追加する変更手続きを行った後に、製造方法の変更等によって、溶媒が残留するとは考えられないレベルに低減することができた場合、残留溶媒の管理について、軽微変更届出で削除することは可能か。

(答)

製造方法の変更等により残留溶媒の管理状況に変更が発生し、残留溶媒の管理を承認事項から削除することとなる場合であるので、当該削除の適確性を審査する必要がある。残留溶媒に関する規格及び試験方法や工程管理の削除に、製造方法の変更を含めた一変申請を行うこと。

Q12 生産を終了した製造所の削除に合わせて、当該製造所での残留溶媒の管理に係る事項を軽微変更届出で削除してよいか。

(答)  
よい。

【ステートメント等】

Q13 残留溶媒を承認書の規格及び試験方法で管理する医薬品（成分）については、必ず製造所からの出荷試験として、残留溶媒試験を実施し、試験成績書に記載しなければならないか。

(答)  
医薬品の規格及び試験方法欄に設定しているのであれば、製造所からの出荷試験を実施し医薬品（成分）としての試験成績書への記載が必要となる。

【試験法】

Q14 一般試験法〈2.46〉残留溶媒ではヘッドスペース法を用いた試験法が規定されているが、ヘッドスペース法を用いた試験法で測定しなければならないか。

(答)  
適切にバリデートされた試験方法であれば、直接注入法等のヘッドスペース法以外の適切な方法を採用して差し支えない。

Q15 一般試験法〈2.46〉残留溶媒では操作法 A～C が規定されているが、これらの方法は被検物質に含まれる残留溶媒が不明の場合に用いる試験方法であると考えてよいか。

(答)  
操作法 A 及び B は被検物質に溶媒が不明の場合のスクリーニングに用いる試験方法であり、操作法 C は残留溶媒の定量に用いる試験方法である。

Q16 独自の残留溶媒試験法を開発するにあたって、システム適合性等、一般試験法〈2.46〉残留溶媒に規定されている試験法に合わせる必要はあるか。

(答)  
一般試験法〈2.46〉残留溶媒に規定されている試験条件に合わせる必要はない。なお、適切にバリデートされた試験方法であるかどうかは審査時に確認するため、留意すること。

Q17 一般試験法〈2.46〉残留溶媒では「医薬品」に生薬が含まれないことが規定されているが、第十七改正日本薬局方から日局生薬各条に移行する品目も含めた日局生薬各条収載品目すべてが適用となるのか。

(答)

日局生薬各条収載品目すべてについて、一般試験法〈2.46〉残留溶媒の対象から除外して差し支えない。ただし、ベラドンナ総アルカロイド等、精製において有機溶媒を使用している場合には自主的に管理することが望ましい。

Q18 クラス 3 の溶媒のみが残留かつ残留量が 0.5% を越えない場合で、当該医薬品（成分）の規格項目として乾燥減量試験法が規定されている場合は、定量するための規格及び試験方法又は工程内試験として別に規定しなくてもよいのか。

(答)

クラス 3 溶媒のみが使用されている医薬品（成分）の乾燥減量が 0.5% 以下の場合、残留溶媒を特定する試験をする必要はなく、乾燥減量試験による管理で差し支えない。

#### 【その他】

Q19 日局品の製造工程中で使用するエタノールについて、これまで残留量について日常的に管理してこなかったが、今後は管理する必要があるのか。

(答)

エタノールについては、製剤のリスクに応じて、医薬品の規格及び試験方法又は工程内試験として設定するほか、適切な方法により管理すること。適切な管理の一例として、プロセスバリデーションの際に残留量を調査し、恒常的に 5,000 ppm 以下に管理できることが担保可能であれば、日常的な管理は必要ない。

Q20 「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等に関する質疑応答集（Q&A）について（その 1）」（平成 27 年 11 月 12 日付厚生労働省医薬・生活衛生局審査管理課事務連絡）において、どの工程まで遡ればよいのか（Q18）に対して承認書に記載されている工程の範囲まで遡って確認するとされているが、添加物の場合は承認書に工程の範囲を記載していないので、どこまで遡るのかを例示してほしい。

(答)

当該添加剤の製造工程で最終の重要工程を行う製造業者の製造工程まで、遡って確認すること。

Q21 原薬に残留する溶媒が濃度限度値を超えオプション 2 を選択する際、クリーム剤等の外皮用剤の場合においては、1 日の塗布量を推定することでオプション 2 の適合性を計算してもよいか。

(答)

よい。ただし、可能な限り残留溶媒の低減を実施した上で、用法及び用量において想定される最大量を考慮し設定すること。

Q22 一般用医薬品においては、医薬品（成分）の製造所の変更は軽微変更で対応可能であるが、変更前の医薬品（成分）において残留溶媒の規格を設定しており、変更後の原薬において、残留する溶媒がクラス 2 又はクラス 3 であって、恒常的に濃度限度値以下で管理が可能である場合、製剤のリスクに応じて適切な方法による管理に変更することは可能か。また、変更手続きは軽微変更届出で良いか。

(答)

恒常的に濃度限度値以下で管理ができることが担保可能な場合には、変更は可能である。また、その変更手続きは、軽微変更届出で可能である。

Q23 製造業者の試験成績書があれば、受入試験の省略は可能か。また、受入試験を省略する場合、定期的な試験の実施、又は製造業者の査察や書類確認等が必要か。

(答)

流通過程及び経時等で残留溶媒が増加しないものについては、ロットごとに管理しなければならない医薬品（成分）の製造業者の出荷要件である試験成績書があれば、受入試験を実施する必要はない。なお、査察対応等については、供給者管理の一環として製造販売業者が適切に管理することで差し支えない。

Q24 残留するとは考えられないものには相当しないが、濃度限度値以下であるクラス 2 及びクラス 3 溶媒を使用する MF 登録かつ審査された原薬において、工程内試験にて残留溶媒の管理がなされており、かつ従前より承認書の規格及び試験方法欄に残留溶媒が規定されていない場合においては、MF において審査がなされているものとし、承認書に規定しないものとしてよいか。

(答)

「日本薬局方収載医薬品に係る残留溶媒の管理等について」（平成 27 年 11 月 12 日薬生審査発 1112 第 1 号審査管理課長通知）の記 2（3）の記載のとおり、工程内試験での管理も許容されており、MF の審査においてその適切性を確認することから、MF において既に審査がなされているものについては、承認書に規定しないものとして差し支えない。

Q25 一般試験法〈2.46〉残留溶媒の規定により、生薬及び生薬を配合した製剤にこの一般試験法は適用されない。生薬を配合した製剤には、例えば、トウモロコシデンブンの添加剤や化学合成の原薬も使用することがある。生薬を配合した製剤の場合、それに配合される生薬以外の成分についても、残留溶媒の管理は求められないと理解してよいか。

(答)

生薬を配合した製剤の場合でも、日局の医薬品（成分）を使用する場合、当該医薬品（成分）は、日局通則並びに一般試験法に適合する必要があるため、残留溶媒について適切に管理することが求められる。

Q26 複数の製造所で同じ医薬品（成分）を製造する場合、製造所によって使用する溶媒が異なる、又は使用する溶媒が同じでも残留量が異なることがある。このような場合、当該医薬品（成分）を使用する製造販売業者は、残留溶媒を製造実態に合わせて適切に管理するために、当該医薬品（成分）の残留溶媒の管理を製造所ごとに設定することは可能か。

(答)

医薬品（成分）の製造方法や条件が異なる場合、残留する溶媒が同一とは限らないので、個別に管理することも可能である。



## 第十七改正日本薬局方 一般試験法 2.46 残留溶媒（抜粋）

残留溶媒では、原薬、添加剤及び製剤中に残留する有機溶媒の管理及び確認、定量法を規定する。

### I. 残留溶媒の管理

#### 1. はじめに

医薬品（生薬及び生薬を配合した製剤を除く。以下同様。）中の残留溶媒は、原薬又は添加剤の製造工程若しくは製剤の製造工程で使用されるか生成する揮発性有機化学物質と定義される。実生産工程で用いられている技術では、それらの溶媒を完全には除去できない。原薬の合成工程では、溶媒を適切に選ぶことにより、収率を向上させたり、結晶形、純度、溶解性といった原薬の物性を決めたりすることができる場合がある。このように、溶媒は時として製造工程における重要なパラメータとなり得るものである。本試験法は、添加剤として意図的に用いられる溶媒及び溶媒付加物は対象としない。しかしながら、そのような場合においても、製剤中の溶媒の含量を評価し、その妥当性を示す必要がある。

残留溶媒が治療に役立つことはないので、全ての残留溶媒は、製品規格、GMP 又はその他の品質基準に適合し得るようなレベル以下に減らすべきである。製剤中には安全性データによって保証されるよりも高いレベルの残留溶媒を含んではならない。許容できないような毒性を引き起こすことが知られている幾つかのクラス 1 の溶媒（表 2.46-1 参照）は、リスク-ベネフィットの観点からの評価によって、妥当であることが明確に示されない限り、原薬、添加剤又は製剤の製造においては使用を避けるべきである。クラス 1 ほどではないが、一定のレベル以上の毒性を示すクラス 2 の溶媒（表 2.46-2 参照）については、起こり得る有害な作用から患者を守るために、その残留量を規制すべきである。理想的には、できるだけ低毒性のクラス 3 の溶媒（表 2.46-3 参照）を用いるべきである。

原薬、添加剤及び製剤は、その製造又は精製の工程の後にも溶媒が残留するような場合には、その溶媒の試験を行う必要がある。原薬、添加剤若しくは製剤の製造又は精製の工程で使用されるか生成する溶媒についてのみ試験を行えばよい。製剤に残留する溶媒については、製剤の試験を行ってもよいし、製剤の製造に用いた各成分中の残留溶媒の含量から製剤中の含量を計算する積算的な方法を用いてもよい。計算値が限度値以下の場合には、製剤について残留溶媒の試験を行う必要はない。しかしながら、計算値が限度値を超える場合には、その溶媒の含量が、製剤化の過程で許容し得る量以下にまで減少したかどうか

を確かめるために、製剤の試験を行う必要がある。また、製剤の製造工程で何らかの溶媒が用いられている場合にも、製剤の試験を行う必要がある。

限度値は、全ての剤形及び投与経路の医薬品に適用されるが、短期間の投与（30日以下）又は局所投与のような場合には、より高い残留量も許容され得る。そうした残留量が妥当かどうかはケースバイケースで判断されるべきである。

## 2. 適用

本試験法のうち、クラス2の溶媒及びクラス3の溶媒の管理に係る規定について、その適用は別に定めるものとする。

## 3. 一般原則

### 3.1. リスクアセスメントによる残留溶媒の分類

残留溶媒の規制値の用語として、PDE（Permitted Daily Exposure）を、医薬品中に残留する溶媒の1日あたりに摂取が許容される最大量と定義して用いる。本試験法で規制する残留溶媒は、ヒトの健康に及ぼし得るリスクに応じて、下記の三つのクラスに分類される。

(i) クラス1の溶媒（医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒）：

ヒトにおける発がん性が知られている溶媒や、ヒトにおける発がん性が強く疑われる溶媒及び環境に有害な影響を及ぼす溶媒である。クラス1の溶媒を表2.46-1に示す。

(ii) クラス2の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）：

遺伝毒性は示さないが動物実験で発がん性を示した溶媒や、神経毒性や催奇形性等発がん性以外の不可逆的な毒性を示した溶媒及びその他の重大ではあるが可逆的な毒性が疑われる溶媒である。クラス2の溶媒を表2.46-2に示す。

(iii) クラス3の溶媒（低毒性の溶媒）：

ヒトに対して低毒性と考えられる溶媒で、健康上の理由からは曝露限度値の設定は必要ない。クラス3の溶媒は、表2.46-3に示すもので、50 mg/day以上のPDE値を持つ。

### 3.2. クラス2の溶媒の限度値設定のためのオプション

クラス2の溶媒について限度値を設定する場合には、次の二つのオプションのいずれかを利用する。

#### 3.2.1. オプション1

1日に服用される製剤の量を10gと仮定した場合、式(1)を用いて濃度限度値(ppm)が計算される。

$$\text{濃度限度値 (ppm)} = 1000 \times \text{PDE} / \text{服用量} \quad (1)$$

式中、PDE は mg/day で、また、服用量は g/day で表される。

これらの濃度限度値は、全ての原薬、添加剤又は製剤において許容されるものとする。したがって、1 日服用量が不明であるか一定しないような場合には、このオプションが適用し得る。処方中の全ての原薬及び添加剤がオプション 1 に示された限度値に適合する場合には、これらの成分はどのような比率でも使用できる。この場合、1 日服用量が 10 g を超えなければ、計算を行う必要はない。1 日服用量が 10 g を超える製剤には、オプション 2 を適用すべきである。

### 3.2.2. オプション 2

製剤中の各成分が全てオプション 1 に示された限度値に適合する必要はないと考えられる。表 2.46-2 の PDE 値と実際の 1 日最大服用量から、式(1)を用いて、製剤中に残留が許容される溶媒の濃度を算出してもよい。残留量を実際に可能な最小限まで減らしたことが示された場合には、そうした限度値が許容される。その限度値は、分析の精度、製造上の能力、製造工程において起こり得るばらつきの大さきからみて現実的なものでなければならず、かつ現在の医薬品の製造の標準的なレベルを反映したものでなければならない。

オプション 2 を適用するには、製剤の各成分中に存在する残留溶媒の量を加算すればよい。1 日当たり摂取する溶媒の量の合計は、PDE 値以下でなければならない。

## 4. 分析方法

残留溶媒の測定法としては、ガスクロマトグラフィーのようなクロマトグラフィーの手法が一般に用いられる。本試験法又は他の適切な方法に従って測定する。クラス 3 の溶媒しか存在しない場合には、乾燥減量などの非特異的方法を用いてもよい。残留溶媒の分析法は、適切にバリデートされていなければならない。

## 5. 情報として必要な残留溶媒のレベル

医薬品の製造に当たっては、原薬又は添加剤の溶媒の含量に関する情報が必要となる。下記の項目は、原薬又は添加剤の溶媒の含量に関して必要となる情報の例として記載したものである。

(i) クラス 3 の溶媒のみが存在すると考えられる場合：

乾燥減量が 0.5% 以下であること。

(ii) クラス 2 の溶媒のみが存在すると考えられる場合：

存在する溶媒の名称と、それらの全てがオプション 1 の限度値以下であること。

(iii) クラス 2 の溶媒及びクラス 3 の溶媒が存在すると考えられる場合：

クラス 2 の溶媒がオプション 1 の限度値以下であり、かつクラス 3 の溶媒が 0.5%以下であること。

クラス 1 の溶媒が存在すると考えられる場合には、それらの溶媒を同定し、定量する必要がある。「存在すると考えられる」という表現の対象は、製造の最終工程で使用された溶媒及び最終工程よりも前の工程で使用されたが、バリデートされた工程によっても常に除くことができるとは限らない溶媒である。

クラス 2 又はクラス 3 の溶媒の残留量が、それぞれオプション 1 の限度値又は 0.5%を超えている場合には、それらの溶媒を同定し、定量する必要がある。

## 6. 残留溶媒の限度値

### 6.1. 医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒

クラス 1 の溶媒は、許容できない毒性を持つ、又は環境に対して有害な影響を及ぼすなどの理由から、原薬、添加剤及び製剤の製造には用いるべきではない。治療上著しい利点を持つ製剤を製造するために、その使用が避けられない場合でも、特に正当化できる理由がない限り、表 2.46-1 に示した濃度限度値以下とすべきである。1,1,1-トリクロロエタンについては、環境に有害な影響を及ぼす物質であるため、表 2.46-1 に含めた。表 2.46-1 に示された限度値 1500 ppm は、安全性データの評価に基づくものである。

表 2.46-1 クラス 1 の溶媒（医薬品の製造において使用を避けるべき溶媒）

溶 媒	濃度限度値 (ppm)	使用を避ける理由
ベンゼン	2	発がん性
四塩化炭素	4	毒性及び環境への有害性
1,2-ジクロロエタン	5	毒性
1,1-ジクロロエテン	8	毒性
1,1,1-トリクロロエタン	1500	環境への有害性

### 6.2. 医薬品中の残留量を規制すべき溶媒

表 2.46-2 に示した溶媒は、それらが有する毒性のために、医薬品中の残留を規制すべき溶媒である。

PDE 値は 0.1 mg/day の単位まで、濃度限度値は 10 ppm の単位まで示した。表に示された値は、測定するときに必要な分析の精度を反映するものではない。精度は、分析法のバリデーションの際に決定されるべきである。

表 2.46-2 クラス 2 の溶媒（医薬品中の残留量を規制すべき溶媒）

溶 媒	PDE (mg/day)	濃度限度値 (ppm)
アセトニトリル	4.1	410
クロロベンゼン	3.6	360
クロロホルム	0.6	60
クメン	0.7	70
シクロヘキサン	38.8	3880
1,2-ジクロロエテン	18.7	1870
ジクロロメタン	6.0	600
1,2-ジメトキシエタン	1.0	100
N,N-ジメチルアセトアミド	10.9	1090
N,N-ジメチルホルムアミド	8.8	880
1,4-ジオキサン	3.8	380
2-エトキシエタノール	1.6	160
エチレングリコール	6.2	620
ホルムアミド	2.2	220
ヘキサン	2.9	290
メタノール	30.0	3000
2-メトキシエタノール	0.5	50
メチルブチルケトン	0.5	50
メチルシクロヘキサン	11.8	1180
N-メチルピロリドン	5.3	530
ニトロメタン	0.5	50
ピリジン	2.0	200
スルホラン	1.6	160
テトラヒドロフラン	7.2	720
テトラリン	1.0	100
トルエン	8.9	890
1,1,2-トリクロロエテン	0.8	80
キシレン*	21.7	2170

\* 通常, 60%の m-キシレン, 14%の p-キシレン, 9%の o-キシレン及び 17%のエチルベンゼンの混合物

### 6.3. 低毒性の溶媒

表 2.46-3 に示したクラス 3 の溶媒は, 毒性が低く, ヒトの健康に及ぼすリスクも低いと考えられる. クラス 3 には, 通常医薬品中に含まれるレベルでヒトの健康に対して有害な影響を及ぼすことが知られている溶媒は含まれていな

い。これらの溶媒の残留量が、50 mg/day（オプション1では5000 ppm、すなわち0.5%に相当する）以下であれば、その妥当性についての理由を示さなくても許容される。これより高い残留値についても、製造業者の製造能力やGMP遂行上の必要性から見て適当と考えられる場合には、許容されるであろう。

#### 6.4. 適当な毒性データが見当たらない溶媒

下記の溶媒（表2.46-4）も原薬、添加剤又は製剤の製造と関連のある溶媒であるが、PDE値算出の基礎とすることのできる適当な毒性データが見当たらないものである。医薬品中にこれらの溶媒が残留する場合には、その残留の妥当性についての理由を提示する必要がある。

表2.46-3 クラス3の溶媒（GMP又はその他の品質基準により規制されるべき溶媒）

酢酸	ヘプタン
アセトン	酢酸イソブチル
アニソール	酢酸イソプロピル
1-ブタノール	酢酸メチル
2-ブタノール	3-メチル-1-ブタノール
酢酸n-ブチル	メチルエチルケトン
t-ブチルメチルエーテル	メチルイソブチルケトン
ジメチルスルホキシド	2-メチル-1-プロパノール
エタノール	ペンタン
酢酸エチル	1-ペンタノール
ジエチルエーテル	1-プロパノール
ギ酸エチル	2-プロパノール
ギ酸	酢酸プロピル

表2.46-4 適当な毒性データが見当たらない溶媒

1,1-ジエトキシプロパン	メチルイソプロピルケトン
1,1-ジメトキシメタン	メチルテトラヒドロフラン
2,2-ジメトキシプロパン	石油エーテル
イソオクタン	トリクロロ酢酸
イソプロピルエーテル	トリフルオロ酢酸

## 平成 28 年度岐阜県医薬品等 GXP 研究会活動履歴

平成 28 年 06 月 22 日 第 1 回 GXP 研究会 (研究課題・研究方法の検討)  
平成 28 年 07 月 29 日 第 2 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)  
平成 28 年 08 月 25 日 第 3 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)  
平成 28 年 09 月 23 日 第 4 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)  
平成 28 年 10 月 21 日 第 5 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)  
平成 28 年 11 月 18 日 第 6 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)  
平成 28 年 12 月 21 日 第 7 回 GXP 研究会 (各研究課題の検討)

研究課題 : A 班 : GDP  
          B 班 : 供給者管理  
          C 班 : 残留溶媒の管理

## あ と が き

各企業におかれましては、製薬企業の使命である医薬品の有効性・安全性・品質の確保のため、PIC/S GMP 等への対応に日々努力されているところと思います。

PIC/S 加盟に伴う流通のグローバル化、6 つのギャップの「供給者管理」或いは第十七改正日本薬局方収載一般試験法「残留溶媒」への対応が急務となり、本年度の岐阜県 GXP 研究会では、「供給者管理の手順書」、「PIC/S GDP (医薬品の適正流通基準)」及び「残留溶媒の管理」を題材とし、報告書といたしました。

本報告書が各企業皆様の製造管理及び品質管理等に少しでもお役に立てれば幸いです。

なお、本報告書における表現の不一致等については、何卒ご容赦いただくようお願いいたします。

## 岐阜県医薬品等 GXP 研究会設置要領

### (設 置)

第1 県内の医薬品等製造販売業者における製造販売後安全管理の基準（以下「GVP」という。）及び品質管理の基準（以下「GQP」という。）並びに医薬品等製造業者における製造管理及び品質管理の基準（以下「GMP」という。）に関する技術的対応策等を研究するため、岐阜県医薬品等 GXP 研究会（以下「GXP 研究会」という。）を設置する。

### (業 務)

第2 GXP 研究会は、次に掲げる事項について協議、研究する。

- (1) 医薬品等製造販売業者に対する GVP、GQP に関する技術的支援方法
- (2) 医薬品等製造業者に対する GMP に関する技術的支援方法
- (3) その他 GVP、GQP 及び GMP に関する事項

### (委 員)

第3 GXP 研究会は、別表に掲げる事業者をもって構成する。

### (会 長)

第4 GXP 研究会には会長を置き、岐阜県製薬協会会長をもってあてる。

- 2 会長は、GXP 研究会の会議の議長となる。
- 3 会長は、必要に応じて GXP 研究会に会員事業者以外の者の出席を求め、意見を聞くことができる。

### (招 集)

第5 GXP 研究会の招集は、必要に応じ、会長が行う。

### (部 会)

第6 GXP 研究会の専門的事項を調査研究させるため、専門部会を置くことができる。

### (庶 務)

第7 GXP 研究会の庶務は、岐阜県健康福祉部薬務水道課において処理する。

### (その他)

第8 この要領に定めるもののほか、GXP 研究会の運営に関し必要な事項は、会長が GXP 研究会に諮って定める。

### 附 則

この要領は、平成 18 年 8 月 2 日から施行する。

この要領は、平成 24 年 6 月 18 日から施行する。

この要領は、平成 27 年 6 月 24 日から施行する。



<平成 28 年度 GXP 研究会 参加者名簿>

<A 班>

石川 康治 (エーザイ株式会社)  
石黒 孝 (協和薬品工業株式会社)  
遠藤 創 (武田テバファーマ株式会社)  
小林 雄介 (アルプス薬品工業株式会社)  
近藤 巧二 (Meiji Seika ファルマ株式会社)  
白木 敬大 (エア・ウォーター・ゾル株式会社)  
菅原 賢太郎 (武田テバファーマ株式会社)  
林 剛司 (株式会社メニコネクト)  
村澤 俊樹 (武田テバファーマ株式会社)  
森本 翔大 (田辺製薬吉城工場株式会社)

<B 班>

伊藤 寛記 (日興製薬株式会社)  
今村 克哉 (ツキオカフィルム製薬株式会社)  
坂井 繁之 (合名会社東宝製薬)  
太江 尊比古 (株式会社奥田又右衛門膏本舗)  
日置 治 (オオサキメディカル株式会社)  
松本 光司 (丸石製薬株式会社)

<C 班>

飯田 守幸 (アスゲン製薬株式会社)  
池野 久美子 (日本養蜂株式会社)  
大西 康晴 (株式会社日生化学工業所)  
加藤 久幸 (小林薬品工業株式会社)  
熊代 貢 (住友化学株式会社)  
鈴木 巳喜男 (大生堂薬品工業株式会社)  
高橋 薫 (アピ株式会社)  
中村 弘揮 (一般財団法人岐阜県公衆衛生検査センター)

<オブザーバー>

筑本 貴郎 (岐阜県保健環境研究所生活科学部)

<事務局>

坪井 久宣 (岐阜県健康福祉部薬務水道課)  
安田 将典 (岐阜県健康福祉部薬務水道課)

平成 28 年度 GXP 研究会活動報告書

平成 29 年 3 月

岐阜県医薬品等 GXP 研究会

事務局：岐阜県健康福祉部薬務水道課

岐阜県岐阜市藪田南 2-1-1

電話 058-272-1111（内線 2573）