

参考資料： PIC/S (PI 045-1) 添加剤製造業者の正式なリスクアセスメントの指針

下記の文書、GMP 省令に関わる課長通知として出された逐条解説（注）の「原料資材の供給者管理」の項に記載されている PIC/S GMP のガイダンスの対訳版（参考訳）である。今回の省令改定への対応の参考として作成したものである。

注：薬生監麻発 0428 第 2 号，「医薬品及び部外の製造管理質基準に関する省令の一部改正 について」（課長通知），厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長，令和 3 年（2021 年）4 月 28 日



PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PI 045-1
1 July 2018

**GUIDELINES ON THE FORMALISED RISK ASSESSMENT
FOR ASCERTAINING THE APPROPRIATE GOOD
MANUFACTURING PRACTICE FOR EXCIPIENTS OF
MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE**

ヒト用医薬品の添加剤の適切な適正製造基準を
確認するための正式なリスクアセスメント
に関するガイドライン

© PIC/S July 2018

Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised,
provided that the source is acknowledged.

営利目的の複製は禁止されています。
社内での使用を目的とした複製は、出典を明
記することを条件に許可されています。

Editor: PIC/S Secretariat

e-mail: info@picscheme.org

web site: <http://www.picscheme.org>

1. DOCUMENT HISTORY 文書履歴

Transposed from EC document 2015/C 95/02 by PIC/S SCH	June 2015 – September 2017
Adoption by Committee of PI 045-1	17-18 April 2018
Entry into force of PI 045-1	1 July 2018

2. INTRODUCTION はじめに

The present PIC/S Guidelines are based on EC document 2015/C 95/02, which has been drafted by the EMA GMDP IWG and transposed for PIC/S purpose by the PIC/S Sub-Committee on the Harmonisation of GM(D)P.

この PIC/S ガイドラインは、EMA GMDP IWG によって起草され、PIC/S Sub-Committee on the Harmonisation of GM(D)P によって PIC/S 目的のために送付された EC 文書 2015/C 95/02 に基づいている。

These guidelines have been adopted by PIC/S as a guidance document. It is up to each PIC/S Participating Authority to decide whether it should become a legally-binding standard.

このガイドラインは PIC/S によってガイダンス文書として採択されている。法的拘束力のある規格とするか否かは、各 PIC/S 参加機関の判断に委ねられている。

The manufacturing authorisation holder is required to ensure that the excipients are suitable for use in medicinal products by ascertaining what the appropriate good manufacturing practice (GMP) is. The appropriate GMP for excipients of medicinal products for human use shall be ascertained on the basis of a formalised risk assessment in accordance with these guidelines. The risk assessment shall take into account requirements under other appropriate quality systems as well as the source and intended use of the excipients and previous instances of quality defects. The manufacturing authorisation holder shall ensure that the appropriate GMP ascertained is applied. The manufacturing authorisation holder shall document the measures taken.

製造承認保持者 (manufacturing authorisation holder : 訳注 この文書では、医薬品製造業者、すなわち添加剤メーカーを「**監査をする側**」を意味する。以下同じ) は、適切な GMP が存在することを確認することによって、当該添加剤がヒト用医薬品に適切なものであることを、保証することが要求される。ヒト用医薬品の添加剤に関する適切な GMP は、このガイドラインに沿った正式なリスクアセスメントに基

づいて確認すること。そのリスクアセスメントは、他の適切な品質システムの下での要求事項に加えて、添加剤の供給源及び意図された用途、及び品質欠陥の以前の事例を考慮しなければならない。製造承認保有者は、確認された適切な GMP が適用されていることを確実にすること。製造承認保持者は、講じた措置を文書化すること。

The excipient risk assessment/risk management procedure should be incorporated in the pharmaceutical quality system of the manufacturing authorisation holder.

添加剤のリスクアセスメント／リスクマネジメントの手順は、製造承認保持者の医薬品品質システムに組み込まれていること。

Manufacturing authorisation holders should have the risk assessment/management documentation for appropriate GMP for excipients available on site for review by GMP inspectors. Consideration should be given to sharing relevant information from the risk assessment with the excipient manufacturer to facilitate continuous improvement.

製造承認保持者は、そのサイト（製造施設）で GMP 査察官がレビューできるように、添加剤の適切な GMP に関するリスクアセスメント／マネジメントの文書を現場に備えておくこと。継続的な改善を促進するために、当該添加剤製造者でのリスクアセスメントからの関係する情報の共有を考慮すること。

A risk assessment as set out in these guidelines should be carried out for excipients for authorised medicinal products for human use in accordance with provisions established by applicable national competent authorities.

これらのガイドラインに示されているリスクアセスメントは、適用国の管轄当局が定めた規定に基づき、ヒト用の承認済医薬品の添加剤について実施すること。

3. SCOPE 適用範囲

3.1 These guidelines apply to the risk assessment for ascertaining the appropriate GMP for excipients for medicinal products for human use. An excipient is any constituent of a medicinal product other than the active substance and the packaging material

本ガイドラインは、ヒト用医薬品ための添加剤 (excipients) に関して、適切な GMP の適用されていることを確認するためのリスクアセスメントに適用する。添加剤とは、原薬 (active substance) 及び包装材料以外の、医薬品を構成する全ての要素をいう。

3.2 These guidelines do not cover substances added to stabilise active substances that cannot exist on their own.

本ガイドラインは、「それ単独では存在し得ない原薬」を安定させるために添加される物質は対象としない。

4. DETERMINATION OF APPROPRIATE GMP BASED ON TYPE AND USE OF EXCIPIENT 添加剤の種類及び用途に基づく適切な GMP の決定

4.1 In PIC/S PE 009 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annex 20, principles and examples of tools for quality risk management that can be applied to different aspects of pharmaceutical quality, including excipients, can be found.

PIC/S PE 009 “Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annex 20” (訳注：ICH Q9 と、内容は同じ) には、添加剤を含む医薬品の品質の様々な側面に適用可能な、品質リスクマネジメントのためのツールの原則及び事例が記載されている。

4.2 These quality risk management principles should be used to assess the risks presented to the quality, safety and function of each excipient and to classify the excipient in question, e.g. as low risk, medium risk or high risk. Quality risk management tools such as those listed in Annex 20 (e.g. hazard analysis and critical control points — HACCP) should be used for this purpose.

この品質リスクマネジメントの原則は、次のために使用すること：

- a) 各添加剤の品質、安全性及び機能に提示されるリスクを評価するため；
- b) 当該添加剤をクラス別けするため。例えば低リスク、中リスクあるいは高リスク。

Annex 20 に示されているような品質リスクマネジメントのツール（例えば、hazard analysis and critical control points — HACCP：訳注参照）を、この目的のために使用すること。

訳注：HACCP の訳語は色々あり、近年は「危害要因分析（に基づく）必須管理点」との訳語も使用されている。厚労省の資料を参照すると“HACCP”と表示している。

4.3 For each excipient from each manufacturer used, the manufacturing authorisation holder should identify the risks presented to the quality, safety and function of each excipient from its source — be that animal, mineral, vegetable, synthetic, etc. — through to its incorporation in the finished pharmaceutical dose form. Areas for consideration should include, but are not

limited to:

使用される各製造業者からの各添加剤について、製造承認保持者は、その起源 (source) – 例えば、動物性、鉱物性、植物性、合成など – 最終の医薬品剤型 (finished pharmaceutical dose form) に組み込まれるまでの、各添加剤の品質、安全性及び機能に示されるリスクを特定すること。考慮すべき領域には以下が含まれるが、これだけに限定されるものではない。

- (a) transmissible spongiform encephalopathy;
伝達性海綿状脳症 ;
- (b) potential for viral contamination;
ウイルスによる汚染の可能性 ;
- (c) potential for microbiological or endotoxin/pyrogen contamination;
微生物または、エンドトキシン/ピロジェン汚染の可能性 ;
- (d) potential, in general, for any impurity originating from the raw materials, e.g. aflatoxins or pesticides, or generated as part of the process and carried over, e.g. residual solvents and catalysts;
一般的に、アフラトキシン (訳注：カビに由来する強力な発がん性物質) や農薬 (pesticides) など原材料に由来する不純物や、プロセスの一部として発生し、キャリアーオーバーされる残留溶剤や触媒などの、全ての不純物の可能性 ;
- (e) sterility assurance for excipients claimed to be sterile;
無菌性を要求される添加剤に対しては、無菌性の保証 ;
- (f) potential for any impurities carried over from other processes, in absence of dedicated equipment and/or facilities;
専用の機器や設備でない場合、他のプロセスからキャリアーオーバーされる不純物の可能性 ;
- (g) environmental control and storage/transportation conditions including cold chain management, if appropriate;
必要に応じて、コールドチェーンのマネジメントを含む環境管理と、保管/輸送条件 ;
- (h) supply chain complexity;
サプライチェーンの複雑性 ;

(i) stability of excipient;

添加剤の安定性；

(j) packaging integrity evidence.

包装の完全性の証拠。

4.4 Additionally, with respect to the use and function of each excipient, the manufacturing authorisation holder should consider:

さらに、各添加剤の用途および機能に関して、製造承認保持者は以下を考慮すること：

(a) the pharmaceutical form and use of the medicinal product containing the excipient;

添加剤を含む医薬品の剤形及び用途；

(b) the function of the excipient in the formulation, e.g. lubricant in a tablet product or preservative material in a liquid formulation, etc.;

製剤処方での添加剤の機能、例えば、錠剤製品の滑沢剤、液体製剤の保存剤、等；

(c) the proportion of the excipient in the medicinal product composition;

医薬品組成物中の添加剤の割合；

(d) daily patient intake of the excipient;

その添加剤の1日あたりの接種量；

(e) any known quality defects/fraudulent adulterations, both globally and at a local company level related to the excipient;

当該添加剤に関して、世界的にも、各会社レベルでも、既知の品質欠陥（quality defects）／不正な混入（fraudulent adulterations）があるかどうか；

(f) whether the excipient is a composite;

当該添加剤が複合物（composite）であるか否か；

(g) known or potential impact on the critical quality attributes of the medicinal product;

医薬品の重要な品質特性に対する既知の、または潜在的な影響；

(h) other factors as identified or known to be relevant to assuring patient safety.

患者の安全性を確保するために、関連することが確認されている、または知られているその他の要素。

4.5 Having established and documented the risk profile of the excipient, the manufacturing

authorisation holder should establish and document the elements of the PIC/S PE 009 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products that he/she believes are needed to be in place in order to control and maintain the quality of the excipient, e.g. Annex 1 or/and Annex 2; Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients.

添加剤のリスクプロファイルを確立し文書化したならば、製造承認者保持者は、添加剤の品質を管理・維持するために必要であると考え「PIC/S PE 009 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products」(訳注：PIC/S (=EU GMP) の全体) の要素を取り入れて、それを確立すること。例えば、次のようなものがある。

- Annex 1 : Manufacture of sterile medicinal products
- Annex 2 : Annex 2A “Manufacture of advanced therapy medicinal products for human use”
Annex 2B “Manufacture of biological medicinal substances and products for human use”
- Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products. Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients. (訳注：原薬 GMP であり、グローバルな基準となっている)

4.6 These elements will vary depending on the source, the supply chain and the subsequent use of the excipient, but as a minimum the following high level GMP elements should be considered by the manufacturing authorisation holder:

これらの要素は、起源 (source)、サプライチェーン及び、添加剤のその後の使用に応じて異なるが、最低限、以下に述べる GMP 要素の高いレベルを、製造承認保持者が考慮すべきである。

- (a) establishment and implementation of an effective pharmaceutical quality system;
効果的な医薬品品質システムの確立及び履行；
- (b) sufficient competent and appropriately qualified personnel;
十分な能力と適切な資格を有する職員；
- (c) defined job descriptions for managerial and supervisory staff responsible for manufacturing and quality activities;
製造及び品質活動に責任を持つ管理・監督スタッフの職務内容が定義されていること；
- (d) training programmes for all staff involved in manufacturing and quality activities (included but not limited to cleaning, engineering, laboratory, maintenance, materials management, safety, and technical services);

製造・品質の活動に関わるすべてのスタッフ（清掃、エンジニアリング、ラボ、保全、原材料管理、安全、技術サービスを含むが、これだけに限定されない）に対する訓練プログラム；

(e) training programmes related to health, hygiene and clothing as identified as necessary to the intended operations;

目的とする業務に必要と認められる、健康、衛生、着衣に関する研修プログラム

(f) provision and maintenance of premises and equipment appropriate to the intended operations;

目的とする業務に適した施設・設備の提供と維持。

(g) documentation system(s) covering all processes and specifications for the various manufacturing and quality operations;

全てのプロセス、および各種の製造および品質に関わる作業の規定をカバーする文書化システム；

(h) systems for coding and identifying starting materials, intermediates and excipients to allow full traceability;

完全なトレーサビリティ（遡及性）を可能にするために、出発原料、中間体、添加剤をコード化し、識別するシステム；

(i) qualification program of suppliers;

供給業者の資格認定プログラム；

(j) system for quality control of the excipient and a responsible person independent from production to release the batches;

添加剤の品質管理システム及び、製造から独立した責任者がバッチを出荷すること；

(k) retention of records for incoming materials and excipients and retention of samples of excipients for the periods required by PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part II;

- ・ 入荷原材料、及び添加剤に関する記録の保存；
- ・ PIC/S Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products, Part II で要求されている期間の添加剤のサンプルの保存；

(l) systems to ensure that any activity contracted out is subject to a written contract;

委託された活動が、書面による契約にしたがっていることを保証するシステム；

- (m) maintenance of an effective system whereby complaints are reviewed and excipients may be recalled;

苦情が検討されて、添加剤が回収を可能とできるような、効果的なシステムの維持。

- (n) change management and deviation management system;

変更管理（マネジメント）及び逸脱管理システム；

- (o) self-inspection program; 自己点検プログラム；

- (p) environmental control and storage conditions. 環境管理と保管条件。

5. DETERMINATION OF EXCIPIENT MANUFACTURER'S RISK PROFILE

添加剤メーカーのリスクプロファイルの決定

- 5.1 After determination of the appropriate GMP, a gap analysis of the required GMP against the activities and capabilities of the excipient manufacturer should be performed.

適切な GMP を決定した後、「添加剤メーカーの活動と能力」に対する要求される GMP のギャップ分析を行うこと。

- 5.2 Data/evidence to support the gap analysis should be obtained through audit or from information received from the excipient manufacturer.

ギャップ分析を裏付けるデータ／証拠は、監査により、又は添加剤製造業者から得られる情報から入手すること。

- 5.3 Certification of quality systems and/or GMP held by the excipient manufacturer and the standards against which these have been granted should be considered as such certification may fulfil the requirements, subject to national legislation requirements.

「添加剤製造業者が保有する品質システム及び／又は GMP の認証」、及び「これらが認められた基準」を考慮すべきである。というのは、国内法の要求に従って受けたそのような認証が、要求事項を満たす可能性があるからである。

- 5.4 Any gaps identified between the required GMP and the activities and capabilities of the excipient manufacturer should be documented.

「要求される GMP」と「添加剤製造業者の活動及び能力」との間で確認されたギャップは、文書化すること。

Furthermore, the manufacturing authorisation holder should perform a further risk assessment to determine the risk profile, e.g. low risk, medium risk or high risk, for that excipient manufacturer. PIC/S PE 009 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annex 20: Quality Risk Management should be used for that purpose. Quality risk management tools such as those listed there—HACCP etc.—should be used for this.

さらに、製造承認保持者は、その添加剤製造業者のリスクプロファイル（低リスク、中リスク、高リスク等）を決定するために、さらなるリスクアセスメントを行うこと。この目的のために、PIC/S PE 009 Guide to Good Manufacturing Practice for Medicinal Products Annex 20:

“Quality Risk Management” を用いること。このためには、そこにリストされている HACCP 等の品質リスクマネジメントツールを使用すること。

5.5 The manufacturing authorisation holder should have a series of strategies ranging from acceptance through control to unacceptable for the different risk profiles and based on these a control strategy, e.g. audit, document retrieval and testing, should be established.

製造承認保持者は、様々なリスクプロファイルに対して、受容から管理、許容できないまでの一連の戦略を持つこと。これらの管理戦略に基づいて、例えば、これらに基づいて、監査、文書検索 (document retrieval)、そして試験などの管理戦略を確立すること。

6. CONFIRMATION OF APPLICATION OF APPROPRIATE GMP

適切な GMP の適用の確認

6.1 Once the appropriate GMP for the excipient and the risk profile of the excipient manufacturer have been defined, ongoing risk review should be performed through mechanisms such as:

添加剤の適切な GMP、及び添加剤メーカーのリスクプロファイルが定義された後は、以下のような仕組みで継続的なリスクレビューを行うこと：

(a) number of defects connected to batches of excipient received;

受領した添加剤のバッチに関連する欠陥の数；

(b) type/severity of such defects;

そのような欠陥のタイプ／重大性の度合；

(c) monitoring and trend analysis of excipient quality;

添加剤の品質のモニタリング及びトレンド分析；

(d) loss of relevant quality system and/or GMP certification by excipient manufacturer;

添加剤メーカーでの、関連する品質システム及び／又は GMP 認証の喪失；

(d) observation of trends in drug product quality attributes; this will depend on the nature and role of excipient;

医薬品の品質特性のトレンドの観察：これは添加剤の性質及び役割に依存する。

(e) observed organisational, procedural or technical/process changes at the excipient manufacturer;

当該添加剤製造業者において観察された組織的、手続き的又は技術的／工程面の変更；

(f) audit/re-audit of excipient manufacturer;

添加剤製造業者の監査／再監査；

(g) questionnaires.

アンケート調査。

Based on the outcome of the risk review, the established control strategy should be reviewed and revised if needed.

リスクレビューの結果に基づいて、確立された管理戦略を見直し、必要に応じて修正する。

7. REVISION HISTORY

Date	Version Number	Reasons for revision

(2021年6月10作成)