

## 目 次

<b>PREMISES (施設) - C.02.004</b> .....	8
Q.1 非無菌製剤の製造に使用される区域での空気供給には、HEPA フィルターの使用が企業に要求されるか? .....	8
Q.2 HEPA フィルターの完全性試験に用いるフタル酸ジオクチル(DOP)の代替品で容認されたものはあるか? .....	8
Q.3 空気作動装置や、洗浄後の製造タンクの乾燥に用いられる圧縮空気の露点として、どのような制限値が許容できるか? .....	9
Q.4 自己封じ込め施設と通常の施設との間を、一日に何度となく行き来する品質管理(QC)従事者やエンジニアリング従事者に適用される要件は何か? .....	9
Q.5 医薬品製造に用いられる圧縮空気の標準はどのようなものであるべきか? .....	9
Q.6 自己封じ込め施設の考え方は、製造施設と同じ建物に設置されるかもしれない研究開発実験室(分析規模で、高感作性物質、高生理活性物質又は病原性の可能性のある物質を含む可能性がある)にも同じように適用されるか? それともこの考え方は実際の製造作業に限定されるか? .....	9
<b>EQUIPMENT (装置) -C.02.005</b> .....	11
Q.1 装置には校正日が表示されるべきか? .....	11
<b>PERSONNEL (従事者) -C.02.006</b> .....	12
Q.1 企業は、品質管理(QC)部門又は製造部門の管理者のような主要な従事者の変更について、査察当局に通知することが要求されるか? .....	12
<b>SANITATION (衛生管理) -C.02.007 &amp; C.02.008</b> .....	13
Q.1 燻蒸は衛生管理上の要件か? .....	13
Q.2 衛生管理上、製品残留物で許容できる限度はどのくらいか? .....	13
Q.3 パイロットプラントの作業でも、更衣室が要求されるか? .....	13
Q.4 洗浄バリデーションが行われる際に、交叉汚染に対する許容できる限度として、何が考慮されるか? .....	13
Q.5 清浄化という観点で、同じ製品のバッチを連続的に製造する装置や設備を洗浄する頻度やタイプはどのようなものか? また、同じ製品で異なる強度の場合にはどうか? .....	13
Q.6 更衣：非無菌製造区域で、2つの更衣レベル、すなわち、一つのレベルは、作業者は完全な衣服やカバーオール(つなぎ服)を着用するというもので、もう一つのレベルは、品質保証(QA)監査者や来訪者のレベルであるが、そのようなことは容認されるか? どんな環境モニタリングデータが要求されるか? .....	14
Q.7 影響を受けやすい製品が製造される非無菌製造区域では、製造作業や包装作業が行われていない時に、空気の微生物モニタリングのサンプリングを行うのか? .....	14

Q.8 無菌であることが要求されない医薬品においては、好ましくない微生物を避けるために、手順書が適用されなければならないか? ..... 14

Q.9 伝染病の保菌者であることがわかっている者が製造区域で作業することは許容されるか? . 15

## RAW MATERIAL TESTING (原料の試験) -C.02.009 & C.02.010 ..... 16

Q.1 不純物プロファイルを保持するという要件はどのようなものか? ..... 16

Q.2 原料の個々の容器が同じロット番号でも、すべての容器は同定 (ID) のためにサンプルが採られる必要があるか? あるいは、容器が最大 10 個ならば、サンプルを混合するのは容認されるか? ..... 16

Q.3a 使用直前の再分析によってその規格が満足されることがわかった場合には、医薬活性成分 (API) 製造業者が設定するリテスト日の後も API は使用できる。医薬品製造業者はこの新たなデータを用いて、同じ API 製造業者から入手される当該の API の将来のロットに対してリテスト日までの期間をより長く設定することが可能か? ..... 17

Q.3b 不活性成分(inactive ingredients)の場合はどうか? ..... 17

Q.4 原薬のリテスト日に関し、リアルタイムの安定性条件で、24 カ月までの原薬の安定性データを持っている。リテスト期間は 24 カ月まで指定される。「安定性データの評価 - ICH ガイドライン Q1E」の 2.4.1.1 (長期データがカバーする期間の 2 倍までのリテスト期間又は有効期間を提示できるが、長期データをカバーする期間を 12 カ月以上超えてはならない) によれば、リテスト期間として 36 カ月まで指定できる。リテスト期間として 36 カ月を指定することができるか? もしできるなら、24 カ月目で、医薬活性成分(API)の再試験が必要か? ..... 17

Q.5 当社は米国の会社の子会社である。米国の親会社は、その会社の設備で受け入れた後に十分に試験した医薬活性成分(API)を当社に供給している。米国の工場は、カナダの工場向けの試験免除のための認定を受けることができるか? ..... 18

Q.6 カナダ保健省(Health Canada)の規則を満たす上で、原料 (原薬及び添加剤) に対する試験法を用いるための適格性が確認されたとみなすには、試験室ではどんな文書が確立されなければならないか? ..... 18

Q.7 ( $\sqrt{n+1}$ )に基づくサンプリング計画は、サンプリングされる原料の容器数を特定するのに容認されるか? ..... 18

Q.8 最終製品の各バッチで黄色ブドウ球菌(*Staphylococcus aureus*)や緑膿菌(*Pseudomonas aeruginosa*)が存在しないことを既に試験している場合、これらの試験を精製水に対しても行うことが要求されるか? ..... 19

Q.9 Section C.02.009 の Interpretation 6.1 には、「原料の一つのロットの各容器は、特異的な同一性試験法を用いてその内容物の同一性が試験されること」と規定されている。この要件は、非相互承認協定(non-MRA)の国から輸入される原料 (最終製品製造用) に適用されるか? ..... 19

## MANUFACTURING CONTROL (製造管理) -C.02.011 & C.02.012 ..... 20

Q.1 同じ製造作業中に包装されたバルク最終医薬品の 2 つ以上のロットを混合したものに、一つのロット番号をつけることはできるか? ..... 20

Q.2 最終製品の在庫品で、記録の数と実際の数で容認できる差はどのくらいか? ..... 20

Q.3 他の作業による別個のチェックはいつ必要か? ..... 20

Q.4	ラベルの収支照合についてどのようなことが期待されるか？ .....	21
Q.5	空容器を確かめることは、成分を加える場合のチェック方法として容認されるか？ .....	21
Q.6	原料や包装材料の容器すべてに対して隔離や解除のステッカーが要求されるか？ .....	22
Q.7	通常業務時間外での回収作業のために留守番電話機を使用するのは容認されるか？ .....	22
Q.8	廃棄した最終製品の在庫品のロット番号毎にその量を文書化する必要があるか？ .....	22
Q.9	回収手順書に記載されるべきことで、何か標準はあるか？ .....	22
Q.10	どのような状況の場合に回収を開始しなければならないか？ .....	23
Q.11	秤量器がコンピューターシステムと接続している場合、第二の者による成分の重量チェックを省略できるか？ .....	23
Q.12	受託製造業者の場合、顧客（委託者）から供給される原料を試験することが要求されるか？ .....	23
Q.13	顧客（委託者）が受託製造業者に最終製品の試験を行わないよう依頼した場合、受託製造業者が当該の製品を試験する必要はあるか？ .....	23
Q.14	受託の製造業者又は包装業者は、ユーティリティーやシステムの適格性確認及び洗浄バリデーションに対して責任があるか？ 又、それは販売業者の責任か？ さらに、製造プロセス・包装プロセスのバリデーションや試験法のバリデーションについては、どうか？ .....	24
Q.15	原料は、どのくらい前に秤量しておくことができるか？ .....	24
Q.16	認可を受けた包装業者・表示業者が、「外国資本傘下の医薬品の包装・表示の役務に関する規定条件（GUI-0067）」の Section 1.0 に規定されるように、カナダで販売することを意図しない外国企業向けの医薬品の包装作業を行う場合には、この外国工場は包装業者・表示業者の認可の対象リストに掲載されるべきか？ .....	24
Q.17	カナダの企業が外国企業と取引を行っていて、その外国企業は製品の製造、包装及び試験の業務を再委託している。カナダの企業は、その外国企業との間の契約書だけがあれば、その再委託先企業との間の契約書はなくても容認されるか？ .....	25
Q.18	年次製品品質照査(APQR)について、企業の経営監査に寄せられる期待はどのようなものか？ .....	25
Q.19	Interpretation 51（全医薬品の定期的又は継続的品質照査）に記載されているすべての製品には、低リスクのカテゴリーIV製品が含まれるか？ .....	25
Q.20	年次報告書が製造業者によって既に作成されている生物製剤の場合、単独の APQR が要求されるか？ .....	25
Q.21	カナダでの販売のために定期的に受入れ／輸入されるバッチについて報告する責務を負っているのは輸入業者だけか？ .....	26
Q.22	C.02.011 Manufacturing Control（製造管理）では、Interpretation 51.9 で、「最新であることを確保するための契約の見直し」について述べており、また Interpretation 54 では、「必要な場合には、品質照査を実施・評価して、その後の是正措置や予防措置を講じる際のそれぞれの責任を規定した契約が様々な当事者間（例えば、輸入業者と製造業者）で結ばれるべきである」と述べている。これらの記述は、輸入業者は製造業者と品質の契約を結び、この契約を毎年見直すべきである、とい	

うことを意味しているのか？.....	26
<b>QUALITY CONTROL DEPARTMENT (品質管理部門) -C.02.013, C.02.014 &amp; C.02.015.....</b>	<b>27</b>
Q.1 製品が微粒子物質の規格で不合格となった場合、その製品は販売用に出荷できるか？.....	27
Q.2 米国薬局方(USP)の通則(General Notices)は強制力があるか？.....	27
Q.3 米国薬局方(USP)の規格を満たしてはいるものの、社内規格では不合格となったロットは、出荷できるか？.....	27
Q.4 慈善事業として使用期限切れの医薬品を輸出するのは容認されるか？.....	27
Q.5 米国薬局方(USP)における天秤の計測不確か率(MU)の要件について説明されたい。.....	27
Q.6 公定書の試験法の旧版は使用できるか、それとも常に最新版が使用されなければならないか？.....	28
Q.7 二次標準品を使用することに対して、査察当局の見解はどうか？ また、二次標準品を使用する場合の条件は何か？.....	28
Q.8 企業の二次標準品の適格性確認を行うのに、第三者試験機関で利用できる薬局方標準品を用いるのは容認されるか？.....	28
Q.9 試験室データを記録するのに、綴じられたノートブックに対し、綴じられていないワークシート(作業用紙)を用いることについて、査察当局の見解はどうか？.....	28
Q.10 3回連続のロットでプロセスバリデーションを実施することは、業界において一般に受け入れられている。再処理が要求される場合(すなわち、3回の連続事象は起こらない)、査察当局としては、バリデーションについてどのように考えるか？.....	29
Q.11 手順書の承認のために、各ページにサインするのが必須か？ それとも最初のページにサインするだけで容認されるか？.....	29
Q.12 精製水の総好気性菌数(TAC)の計測時に検出された種を同定する場合、2つの病原菌が存在しないことを示すには、黄色ブドウ球菌( <i>Staphylococcus aureus</i> )及び緑膿菌( <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )が存在しないことを示すための特異的な試験を実施することが要求されるか？.....	29
<b>PACKAGING MATERIAL TESTING (包装材料の試験) -C.02.016 &amp; C.02.017.....</b>	<b>30</b>
Q.1 ゴム栓に、2-メルカプトベンゾチアゾール(MBT)を用いるのについて、査察当局の見解はどうか？.....	30
Q.2 包装部品(プラスチック製のビンなど)の規格に、化学的同定試験を含めることが必要か？ この化学的同定(ID)は受入れた各ロットで行われなければならないか？ ベンダー(供給業者)の証明書は、受入試験の代わりとして容認されると考えられるだろうか？.....	30
Q.3 医薬品製造時に、ブランケット剤として工業用窒素を使用することができるか？.....	30
Q.4 非経口剤の製造・充填で、窒素がブランケット剤として使用される場合、窒素供給業者の監査が行われてきているならば、すべてのシリンダー(円筒状容器)の同一性について試験することが要求されるか？.....	30
<b>FINISHED PRODUCT TESTING (最終製品の試験) -C.02.018 &amp; C.02.019.....</b>	<b>31</b>

Q.1 製品の各ロットに対して、静菌性試験及び静真菌性試験(bacteriostasis and fungistasis testing) が米国薬局方(USP)の無菌試験を参照して実施されなければならないか？ .....	31
Q.2 査察当局としては、保存剤の有効性試験のために環境分離菌を使用することを奨励するか？ .....	31
Q.3 外国及びカナダの製造業者に対し、プロセスパラメトリックリリースについて査察当局が期待することは何か？ .....	31
Q.4 査察官は、技術者の分析作業を観察して、質問を行うべきか？ .....	31
Q.5 公定試験法 DO-25 は、明言されて、又は製造業者標準として、表示のある錠剤に適用されるか？ .....	31
Q.6 原料について不純物試験を行ってきている場合、最終医薬品に対してもその試験を繰り返さなければならないか？ .....	32
Q.7 固形製剤に対する最低限の試験要件は何か？ .....	32
Q.8 カナダでは、米国薬局方(USP)以外の標準で公的な位置づけがされているものは何か？ .....	33
Q.9 公定書の試験法はバリデートされるべきか？ .....	33
Q.10 公定書のモノグラフに示されている確認試験はすべて実施されなければならないのか？ ...	33
Q.11 製造業者の標準のもとに固形製剤を販売する場合、その固形製剤は溶出試験が免除されるか？ .....	33
Q.12 米国薬局方(USP)として表示された製品は、USP の試験方法に従って試験されなければならないか？ .....	34
Q.13 バスケット及びパドルの両方で使用される溶出試験装置の校正頻度はどのくらいであるべきか？ .....	34
Q.14 米国薬局方(USP) <621>に従ってシステム適合性を実施する場合、分析試料を注入する前に、標準試料を繰り返して注入しなければならないか？ .....	34
Q.15 エンドトキシン(LAL)試験に対して、日常的な製品 pH 試験は要求されるか？ .....	35
Q.16 HPLC カラムにリサイクルされた溶剤を用いるのは、容認されるか？ .....	36
Q.17 相互承認協定(MRA)を締結している国で製造された製品の 1 ロットが 2 つの積荷に分けられて発送された場合、輸入業者が各積荷に対する製造業者のバッチ証明書を別々に入手する必要があるか？ .....	36
Q.18 包装前に力価を含めた試験を実施するのは容認されるか？ または、包装後にこの試験を実施するのは必須か？ .....	36
Q.19 非相互承認協定(non-MRA)の国で製造された製品がバルクで MRA の国に輸送され、そこで包装、試験された後、カナダに出荷、輸出される。C.02.019 Finished Product Testing (最終製品の試験) の Interpretation 4 に記載されている試験の免除は適用されるか？ .....	36
<b>RECORDS (記録) -C.02.020, C.02.021, C.02.022, C.02.023 &amp; C.02.024 .....</b>	<b>37</b>
Q.1 マスター製造図書(MPD)で参照されている標準作業手順書(SOP)は輸入業者の施設で利用可能	

でなければならないか? .....	37
Q.2 クロマトグラムはハードコピーで保存する代わりに、ディスクで保存することが可能か? .	37
Q.3 品質管理(QC)の責任者は品質管理データと文書に署名しなければならないか? .....	37
Q.4 Section C.02.020 Records (記録) によれば、製造業者、包装業者・表示業者、販売業者及び輸入業者によって保管される文書は、カナダにあるそれらの業者の施設で保管されなければならない。特に、販売業者又は輸入業者の場合、これらの文書は品質管理(QC)業務を行うために雇用されるコンサルタントの施設でしか保管されない場合が時々ある。そのため、査察の際に、販売業者又は輸入業者の施設でこれらの文書が利用できないことがある。このような慣行は容認されるか? .....	37
Q.5 電子署名がバリデートされていない場合には、署名された紙のコピーが利用されなければならないか? .....	37
Q.6 販売業者は、GMP 活動 (例えば、回収) に使用されるコンピューターシステムをバリデートする必要があるか? .....	38
<b>SAMPLES (サンプル) -C.02.025 &amp; C.02.026 .....</b>	<b>39</b>
Q.1 原料がタンクで受入れられる場合には、適切なサンプルとして考えられるのは何か? .....	39
Q.2 炭化水素系原料 (イソブタン、プロパンなど) の加圧型タンクローリーでは、通常、ポンプ移送前にサンプルされ、許可を受ける。サンプルの保存は、加圧下での引火性ガスによる固有の危険性があると思われるが、現在の査察当局の方針としてはどうか? .....	39
Q.3 製品がカナダで製造され、カナダ外に輸出される場合 (当該製品はカナダの市場では販売されない) には、この最終製品のサンプルはカナダで保存されるべきか? .....	39
Q.4 製品がカナダで製造されて、カナダにある他の会社で受託包装が行われ、その後、カナダ外に輸出される場合 (当該製品はカナダの市場では販売されない) には、最終製品のサンプルを保存する責任は誰にあるのか? .....	39
<b>STABILITY (安定性) -C.02.027 &amp; C.02.028.....</b>	<b>41</b>
Q.1 最初の出荷時に保存剤に対する試験がバッチで行われなければならないか? また、継続的な安定性プログラムにおいてはどうか? .....	41
Q.2 米国薬局方(USP)のクロマトグラフによる定量法は安定性を示すと見なすことができるか? 41	
Q.3 ビンに貼ったラベルではなく、ビンの蓋に使用期限を記載するのは容認されるか? .....	41
Q.4 ラベルに記載の使用期限が年月しか表示していない場合、それは月末を意味しているのか? .....	41
Q.5 3 カ月未満の加速安定性データを用いることは可能か? .....	42
Q.6 キットに包装されて滅菌された医薬品は、安定性試験が行われるべきか? .....	42
<b>STERILE PRODUCTS (無菌製品) - C.02.029.....</b>	<b>43</b>
Q.1 無菌製品製造施設の管理者(supervisor)は、微生物学の学位を持っている必要があるか? ...	43
Q.2 調合(compounding)に既に用いた製薬用水にエンドトキシンが含まれていることが後でわかっ	

- たならば、どのような措置がとられる必要があるか？ ..... 43
- Q.3 琥珀色のガラス製やプラスチック製のアンプルに入れられた無菌製品は、100%の目視検査が免除されるのか？ ..... 43
- Q.4 管理された環境（グレード A 又は B）で使用される無菌衣をサプライヤー（供給業者）から受け入れる際に、その出荷許可のためのモニタリング・試験に関する要件は何か？ ..... 43
- Q.5 無菌製品の製造に用いられる容器や他の包装材料の準備に対しては、作業室のクラス分類の要件は何か？ ..... 44
- Q.6 湿熱滅菌サイクルのバリデーションにおいて、バチルスステアロサーモフィリス菌(*Bacillus stearothermophilus*) の代わりにプリオンを選択すべき微生物として使用することが新たな基準に含まれるだろうか？ ..... 44
- Q.7 欧州薬局方(Ph. Eur.) 第 4 版 (2002 年) の非経口剤(0520) のモノグラフによれば、動物用注射剤のうち、15mL 未満の投与容量のものは、欧州連合 (EU) ではバクテリアエンドトキシン/パイロジェンの試験が免除されている。この解釈は正しいか？ もしそうであるならば、この EU の免除はカナダでも適用されるか？ ..... 45
- Q.8 放射性医薬品の場合、滅菌フィルターの完全性は使用後のみ検証し、ろ過前の完全性試験は実施しないのは容認されるか？ ..... 45
- Q.9 無菌試験のために、同じバッチ内のサンプルをいっしょにすること（例えば、7 サンプルを 1 つにする）について、査察当局の見解はどうか？ 欧州薬局方(PH. EUR.)では、無菌試験のためのサンプルをいっしょにすることについては明確に述べていない。 ..... 46