

事 務 連 絡
平成18年10月13日

各都道府県衛生主管部（局）薬務主管課 御中

厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課
品質指導係

厚生労働科学研究成果の配布について

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針」（平成17年度厚生労働科学研究 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP指針」作成班）を添付しますので、業務の参考として下さい。

なお、本事務連絡の写しについて、別紙の関係団体あて送付することを、念のため申し添えます。

平成17年度厚生労働科学研究(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業) 科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究

主任研究者: 檜山行雄(国立医薬品食品衛生研究所薬品部/室長)

医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針

●「医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針」作成班●

分担研究者:

檜山行雄 (国立医薬品食品衛生研究所薬品部)

協力研究者:

小山靖人 (日本イーライリリー株式会社)
伊井義則 (小野薬品工業株式会社)
石井勇司 (静岡県)
香川一浩 (東京都)
河村浩史 (静岡県)
紀井良明 (メルシャン株式会社)
栗原陽子 (大阪府)
原芳明 (ザルトリウス株式会社)
柳原義彦 (独立行政法人医薬品医療機器総合機構)

1. 序文	5
1. 1 目的	5
2. 品質管理監督システム	5
2. 1 原則	5
2. 2 品質部門の責任	6
2. 3 製造部門の責任	7
2. 4 自己点検	7
2. 5 製品品質の照査	8
2. 6 技術移転	8
3. 職員	9
3. 1 職員の適格性	9
3. 2 教育訓練	9
3. 3 職員の衛生管理	9
4. 構造設備	10
4. 1 構造設備の設計等	10
4. 2 ユーティリティに係る構造設備	11
4. 3 製造用水に係る構造設備	11
4. 4 廃水及び廃棄物	12
4. 5 衛生及び維持管理	12
4. 6 構造設備の設計及び配置	12
4. 7 構造設備の維持管理及び清浄化	13
4. 8 校正	14
4. 9 コンピュータ化された構造設備及び手順	14
5. 文書及び記録	15
5. 1 文書の管理	15
5. 2 製造指図書及び製造記録	16
5. 3 構造設備の清浄化及び使用の記録	16
5. 4 包装資材及び表示物の記録	17
5. 5 試験検査記録	17
6. 原料及び資材の管理	18
6. 1 一般的管理	18
6. 2 原料及び資材の受入れ及び区分保管	18
6. 3 原料及び資材の受入れ時の検体の採取及び試験検査	19
6. 4 保管	20

6. 5 再評価	21
7. 製造及び工程内管理	21
7. 1 製造作業	21
7. 2 時間制限	22
7. 3 工程内管理	22
7. 4 ロット混合工程	22
7. 5 汚染管理	23
7. 6 微生物学的汚染の管理	23
8. 包装及び表示	23
8. 1 一般事項	23
8. 2 包装資材の管理	24
8. 3 表示物の管理	24
8. 4 包装及び表示に係る作業	24
9. 保管及び製造所からの出荷	25
9. 1 保管に係る作業	25
9. 2 製造所からの出荷に係る作業	25
10. 試験検査管理	26
10. 1 一般的管理	26
10. 2 試験検査成績書	27
10. 3 製品の安定性の監視測定	27
10. 4 有効期間又は使用期限	27
10. 5 参考品（医薬品・医薬部外品GMP省令第11条第1項第3号関係）	27
11. バリデーション	28
11. 1 バリデーション方針	28
11. 2 バリデーションの文書化	28
11. 3 適格性評価	28
11. 4 性能評価検討	29
11. 5 バリデーションの手法	29
11. 6 洗浄のバリデーション	30
11. 7 分析法バリデーション	31
12. 変更管理（医薬品・医薬部外品GMP省令第14条関連）	31
13. 不適合製品	32
13. 1 不適合	32
13. 2 返品	32
14. 品質情報	32
15. 回収処理（医薬品・医薬部外品GMP省令第17条関係）	33

改正薬事法に伴い改正、公布された「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」(平成16年厚生労働省令第179号)(以下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。)及び薬局等構造設備規則(昭和36年厚生省令第2号)(以下「構造設備規則」という。)並びにその解釈等を示した「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号)(以下「施行通知」という。)その他関連通知等は、製造所における製造管理及び品質管理に係る法的要求事項、すなわち不適合があった場合においては改善命令等の強制的措置が伴う、遵守すべき必要最低限の基準と考えられる。他方、実際の医薬品及び医薬部外品(医薬品・医薬部外品GMP省令が適用されるものに限る。以下同じ。)の製造管理及び品質管理は、かかる法的要求事項の遵守のみにとどまることなく、ICH Q7Aガイドライン(以下「Q7A」という。)、欧米等における基準及びガイドランスにみられる要求事項その他の知見並びに技術の進展に伴い国際的に共通認識が形成されつつある管理手法を自主的に取り入れ、一層の改善に向けて努力が図られるべきである。

1. 序文

1. 1 目的

この指針は、製剤に係る製品の製造管理及び品質管理の一般的事項(無菌医薬品、生物由来医薬品等の特定の医薬品に係る製品の製造に係るものを除く。)のうち、医薬品・医薬部外品GMP省令その他関係法令において明示されていないと思われるものであって、現時点の知見等に照らし自主的に取り組むことが望まれる事項について、その管理の方途を可能な限り具体的に示すことを目的として作成された。この指針において「すること」とある項目については、同等レベルの製造管理又は品質管理のレベルの実現を可能とする管理手法があるときのほか、当該項目の適用を推奨することを意味するものである。なお、この指針は、職員自身の安全衛生及び環境保護を目的とするものではない。

2. 品質管理監督システム

2. 1 原則

- 2.10 製造業者は、効果的な品質管理監督システムを確立し、それを文書化し、実施すること。品質管理監督システムの確立及び維持に当たっては、管理監督者及び製造に従事する職員が積極的に関与すべきものであること。
- 2.11 品質管理監督システムの構成要素には、医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造管理及び品質管理に必要な業務、それを実現するための組織その他所要の資源が含まれていること。品質管理監督システムの確立に当たっては、品質に係るすべての業務を明確にし、文書化すること。
- 2.12 医薬品・医薬部外品GMP省令第4条第2項(第32条において準用する場合を含む。以下同じ。)の品質部門は、組織の規模及び構成により複数の部署から構成されることがあり、また、個人の形態をとることもありうると考えられる。

- 2.13 品質に係るすべての業務は、それを実施した時点において記録を作成し、これを保管すること。
- 2.14 定められた手順からの逸脱については、いかなるものであってもその内容を明らかにし、記録を作成し、これを保管すること。製品の品質への影響を完全には否定できない重大な逸脱の取扱いについては医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項ハの規定によること。
- 2.15 医薬品・医薬部外品GMP第12条第1項の規定に基づく製造所からの出荷の可否の決定(以下「出荷可否決定」という。)のほか、製品等及び資材の次の工程での使用については、品質部門の評価が完了するまで行わないこと。ただし、区分保管中の製品の製造所からの出荷又は評価が未完了の製品等及び資材の使用を許可する適切な手順が存在する場合においては、この限りではない。

2.2 品質部門の責任

- 2.20 品質部門は、品質に係るすべての事項に関与すること。
- 2.21 品質部門は、品質に係るすべての文書を適切に照査し、承認すること。
- 2.22 品質部門の責任において行うべき事項のうち主なものについては、品質部門の独立性の観点から委任しないこと。その責任において行うべき事項は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。
- 1) 製品等及び資材の受入れ又は次の工程での使用に係る合否判定のための体制を確立し、維持すること。
 - 2) 製造所からの出荷可否決定に当たっては、該当するロットの重要工程に係るすべての製造指図書、製造記録及び試験検査室管理記録を照査するものとすること。¹
 - 3) 製造管理基準書、衛生管理基準書及び製造指図書原本を承認すること。
 - 4) 製品の品質に影響を及ぼすすべての手順を承認すること。
 - 5) 自己点検の結果を確認すること。
 - 6) 原料の供給者との品質面の契約事項(製造販売業者と当該供給者との取決めに係る事項を除く。)を承認すること。
 - 7) 医薬品・医薬部外品GMP第13条第1項第2号の規定に基づき報告されたバリデーションの計画及び結果を確認すること。²

¹ 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第9号の規定に対し、この指針においては、製造管理が適切に行われていることを品質部門が第三者の立場で照査を行うこととした。

² この指針においては、バリデーションの計画及び結果の承認は本来品質部門の責任であり、バリデーションに対する品質部門の能動的な関与が必要と考え、このように規定した。

- 8) 試験検査に関する構造設備のほか、重要な構造設備の定期的な点検整備のために効果

的な仕組みが用いられていることを確認すること。

- 9) 必要な場合においては、製品等のリテスト日又は使用期限及び保管条件を裏付ける安定性データが存在することを確認すること。
- 10) 製品品質の照査(2.5を参照)を実施すること。
- 11) 教育訓練の実施状況を確認すること。

2.3 製造部門の責任

製造部門の責任は、文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。

- 1) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第1号の製造指図書は、製品標準書、製造管理基準書及び衛生管理基準書に従って作成し、照査の上承認し、配布するものとする。
- 2) すべてのロットの製造について記録を照査することにより、当該ロットについてなされた製造指図が完結していること、及び記録が適正に作成され署名又は記名押印がなされていることを確認すること。³
- 3) 製造時のすべての逸脱が医薬品・医薬部外品GMP省令第15条第1項のあらかじめ指定した者に報告されていること、及び当該者による当該逸脱の評価の結果が品質部門により確認されていることを確認すること。
- 4) 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第6号の構造設備の清浄の確認には、必要に応じ当該構造設備について消毒又は滅菌がなされていることの確認を含めること。
- 5) 医薬品・医薬部外品GMP省令第13条第1項のあらかじめ指定した者により作成されたバリデーションの計画及び報告書が品質部門に報告され、照査され、承認を受けていることを確認すること。
- 6) 医薬品・医薬部外品GMP省令第14条のあらかじめ指定した者が製造手順等の変更による製品の品質への影響の評価を行うに当たって、必要に応じ関与すること。
- 7) 構造設備が新たに使用されるとき、又は改修されたときは、医薬品・医薬部外品GMP省令第13条のバリデーションに係る業務のほか、必要に応じ、当該構造設備の適格性を確認すること。

2.4 自己点検

- 2.40 医薬品・医薬部外品GMP省令第18条の製造所についての自己点検のほか、製造業者全体を対象とした自己点検を、承認を受けた日程に従って定期的実施すること。⁴

³ 押印に使用する印鑑は製造業者として登録したものを使用し、特定の個人のみが当該印鑑を用いることができる管理体制(使用者による施錠管理、常時携帯等)が必要である。

⁴ 医薬品・医薬部外品GMP省令に自己点検の規定があるが、製造所における品質保証には、製造所のほか製造業者全体として

2.41 自己点検の結果及びそれを受けて採られた所要の措置について管理監督者の注意を喚起

すること。当該措置は、適切な時期に有効な方法により実施し完了するものとする。

2. 5 製品品質の照査

2.50 品質部門は、工程の恒常性の確認を目的とした、製品品質の定期的な照査(以下「製品品質の定期照査」という。)を実施すること。製品品質の定期照査は少なくとも年一回実施するものとし、実施したときは記録を作成し、これを保管すること。製品品質の定期照査には、工程管理の定期照査のほか、少なくとも以下の事項に係る照査が含まれること。

- 1) 原料及び資材の受入れ時における試験検査、工程内管理に係る試験検査及び製品の試験検査のうち重要なものの結果
- 2) 規格に適合しないすべてのロット又は管理単位
- 3) すべての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査の内容
- 4) 工程又は分析法について実施したすべての変更
- 5) 安定性の監視測定(モニタリング)結果⁵
- 6) 品質に関連するすべての返品、苦情及び回収
- 7) 是正措置の妥当性

2.51 製品品質の照査の結果を評価し、是正措置又は再バリデーションの実施の必要性を検討すること。是正措置が必要と判断した場合には、その理由について記録を作成し、これを保管すること。是正措置は、適切な時期に有効な方法により実施し完了するものとする。

2. 6 技術移転⁶

2.60 この指針の対象とする技術移転には、研究開発から製造への技術移転と、市販後の技術移転とがある。いずれの場合においても移転の対象となる技術に係る情報(関連する品質に係る情報を含む。)を文書化し、移転当事者間において必要な情報を共有化すること。

2.61 共有化すべき情報(文書)には例えば次のものが含まれる。

の品質保証の一環として実施されるものもある。例えば、品質情報の処理、回収処理、委受託先との契約、自己点検が適切に実施されていることの確認等がこれにあたる。

⁵ この安定性の監視測定には、安定性監視測定試験による経時的な安定性評価及び製品の定期的な品質確認(市販後の安定性評価)の双方が含まれる。

⁶ 研究開発から製造への技術移転においては、開発段階における重要な(pivotal)製造バッチと実生産バッチ(バリデーションバッチ)との製造品質の一貫性が重要である。同様の趣旨はQ7A12.52において示されている。なお、開発段階においての重要な製造バッチとは、第三相臨床試験、生物学的同等性試験に使用された治験薬に係るもの、申請用安定性試験に使用された試料に係るもの等を指す。委受託製造等市販後の技術移転においても、移転前後における製造品質の一貫性の確保という目的とその重要性は変わらない。

- 1) 研究開発報告書：研究開発において得られた製品の品質設計、原料及び資材の規格、

製造方法、試験検査法等製造技術に係る情報を明示し、それらの根拠を示した文書をいう。

- 2) 技術移転文書：技術移転の対象となる製品についての、製造方法、試験検査方法等製品仕様を定めた製品仕様書、製品仕様書に基づき作成された技術移転計画書等の一連の文書をいう。
- 2.62 技術移転においては、技術を移転する側及び技術を受ける側ともに、当該技術移転に係る組織の責務及び管理体制を明確にすること。
 - 2.63 技術移転に係るすべての事項については、品質部門が承認又は確認を行うものとする。
 - 2.64 技術移転の最終段階において、実生産規模での確認等により当該技術移転前後の製造品質の一貫性を確認すること。

3. 職員

3. 1 職員の適格性

- 3.10 医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造管理及び品質管理に係る作業に従事するすべての職員は、GMPを理解していること。

3. 2 教育訓練

- 3.20 教育訓練の対象とする職員の業務ごとに教育訓練プログラムを作成すること。教育訓練プログラムは、製造部門、品質部門その他関連部門の協力を得て、医薬品・医薬部外品GMP省令第19条のあらかじめ指定した者(以下「教育訓練責任者」という。)が作成するものとする。また、教育訓練プログラムは定期的に見直すこと。
- 3.21 教育訓練責任者は、教育訓練の実施状況について品質部門の確認を受けること。
- 3.22 清浄区域、無菌区域、飛散しやすく微量で過敏症反応を示す製品等又は交叉汚染することにより他の製品に重大な影響を及ぼすおそれのある製品等の関連する作業室等汚染が問題となる場所での作業に従事する職員には特別な教育訓練を行うものとする。
- 3.23 訪問者又は教育訓練を受けていない職員については、原則として作業所及び試験検査に係る作業のための区域(以下「試験検査区域」という。)に立ち入らせないようにすること。もし立ち入らなければならない事態が生じた場合においては、あらかじめ注意事項等を伝え、適切に指導すること。

3. 3 職員の衛生管理

- 3.30 職員は、従事する作業に適した清潔な作業衣を着用し、必要な場合においては交換するものとする。また、製品等の汚染を防止するため、必要に応じ頭、顔、手及び腕にカバーその他の保護具を着用するものとする。

- 3.31 職員は、品質に影響を及ぼす物への直接の接触を可能な限り避けるものとする。
- 3.32 喫煙、飲食及び食品の貯蔵のための場所については、作業所から隔離された、あらかじめ指定した場所に限定すること。
- 3.33 職員が製品の品質に影響を及ぼすおそれのある健康状態(感染症にかかっている場合、負傷している場合等)にある場合においては、作業に従事させないこと。また、診療又は監督者の観察により、明らかな疾患又は裂傷を有することが認められた者について、当該疾患又は裂傷が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある場合においては、その状態が回復するか、又は認定を受けた医療責任者が、作業に従事しても製品の品質に悪影響を及ぼさない旨の判定を行うまで、作業に従事させないこと。

4. 構造設備

4. 1 構造設備の設計等

- 4.10 製造所内の製品等及び資材並びに職員の動線が混同若しくは汚染又は交叉汚染を防止するものとなるように構造設備を設計すること。
- 4.11 製造所は、次に掲げる作業を行うための特定の区域を有し、又はそのための管理体制が確立されたものとする。
- 原料及び資材の受入れ、確認、検体採取、区分保管及び合否判定待ちの区分保管
 - 施錠等の隔離措置を施した不合格の製品等及び資材の保管
 - 回収され、又は返品された製品の区分保管
 - 無菌操作(無菌製剤に係る製品の製造に限る。)
 - 出荷可否決定待ちの製品の保管
 - 製造所からの出荷を可とされた製品の保管
 - 製造所からの出荷を不可とされた製品の保管
 - 試験検査
 - 工程内管理試験検査(必要に応じて)
- 4.12 構造設備規則第6条第3号の手洗設備には、必要に応じ温水を給水することができるものとする。また、石けん又は洗剤及びエアドライヤー又は使捨てタオルを備えること。手洗設備及び便所は作業所から分離した上で、容易に利用できるように配置すること。必要に応じシャワーのための適切な設備を設置すること。
- 4.13 試験検査区域は、原則として作業所から分離すること。ただし、試験検査の作業を製造作業及び製品に悪影響を及ぼさない限りにおいて作業所において行うことがあり、工程内管理に係る試験検査の作業を製造作業が当該試験検査の精度に悪影響を及ぼさない限りにおいて作業所において行うことがある。また、試験検査に係る作業については、製造作業及び製品に悪影響を及ぼさない限りにおいて、作業所に配置されることがある。

⁷ 製造所において市場への出荷の可否の決定が行われる場合においては、これに係る製品の保管区域の設定が必要となる。また、この特定区域の規定とは別に、交叉汚染やケミカルハザード対応の隔離エリア等は必要に応じて考慮するべきである。

- 4.14 試験検査室は、その中で行われる作業に適した設計とされていること。混同及び汚染並び

に交叉汚染を避けるため、十分な面積を確保し、設備が適切に配置されていること。採取した検体及び記録を保管するのに十分かつ適切なスペースを確保しておくこと。

4. 2 ユーティリティに係る構造設備

- 4.20 製品の品質に影響を及ぼすおそれのあるすべてのユーティリティ(蒸気、ガス類、圧縮空気等)があらかじめ定められた規格に適合しているかどうかについて適切に監視測定を行うこと。また、限界値を超えた場合においては、必要な措置を講じるものとする⁸。
- 4.21 適切な換気、空気ろ過及び排気を行うために必要な構造設備を有すること。これらの構造設備については、汚染及び交叉汚染のおそれを最小のものとするように設計の上設置すること。
- 4.22 空気を作業所及び試験検査区域に再循環させることに支障がなく、それを実施する場合においては、汚染及び交叉汚染のおそれを最小限のものとするように、その構造設備について適切な対策を取ること。
- 4.23 恒久的に設置される配管は、適切な方法(例えば、各ラインへの表示等)により識別されていること。配管は製品の汚染のおそれを回避するように設置すること⁹。
- 4.24 排水管は十分な大きさを有し、必要な場合においては、逆流を防止するための空気遮断装置¹⁰その他適当な装置を備えていること。

4. 3 製造用水に係る構造設備

- 4.30 製造用水については、使用目的に見合ったものであることを実証すること。日本薬局方等公定書記載の規格以外の品質の水を使用する場合においては根拠のある自主規格を定め文書化すること¹¹。
- 4.31 正当な理由がない限り、製造用水は、少なくとも日本薬局方若しくは水道法に基づく水質基準又は世界保健機関(WHO)の飲料水水質ガイドラインに適合すること。
- 4.32 製造用水の品質が製品の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい微生物学的項目に係る管理値及び物理化学的項目に係る管理値の設定が求められる場合においては、物理化学的特性、生菌数¹²、特定微生物数及びエンドトキシン量のうち必要な項目について適切に定めること。

⁸ 蒸気の管理規格には、異物、微粒子、清浄剤による汚染等に係るものがある。また、ガス類及び圧縮空気の管理規格には、油分量、異物、微粒子、露点等に係るものがある。いずれも製品の品質を考慮して管理項目、管理規格値(限度値)を設定する。

⁹ 配管の識別は、通例、配管への直接表記、タグ等により行う。保温配管については、保温材取替え作業等識別表示等を外さざるを得ない場合においては、当該作業等完了後すみやかに識別表示を行うものとする。

¹⁰ 「空気遮断装置」とは、配水管からの逆流を防止することを目的とするものであり、例えば一旦大気圧に戻すためのファンネル設置、エアブレーク等が該当する。

¹¹ 自主規格を設定した製造用水の識別は、日本薬局方等公定書記載の製薬用水(精製水、注射用水など)との混同を避けるため、例えば「限外ろ過水」「イオン交換水」などの名称を使用することが好ましい。

¹² (参考) USP及びEPの生菌数規格は、注射用水(容器に密封され無菌規格のものは除く。)が10cfu/100mL、精製水が100cfu/1mLである。

- 4.33 製造工程において使用する水について、その品質を確保するために処理を行う場合におい

ては、その処理に係る工程を検証し、適切な管理値を定め、監視測定を行うこととし、そのために必要な構造設備を有すること。

4. 4 廃水及び廃棄物

- 4.40 製造所からの廃水及び廃棄物(製造工程における副生成物たる廃水又は廃棄物を含む。)を、衛生的かつ安全な方法により適切な時期に廃棄するものとする。廃棄物のための容器及び配管類については、製品等及び資材のための容器及び配管類とは識別表示により明確に区分すること。

4. 5 衛生及び維持管理

- 4.50 医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4項の文書において定める事項には、構造設備の衛生管理に係る責務及び管理体制を含めること。医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第1項の衛生管理基準書には、構造設備の清浄化に係る計画、使用する構造設備、薬品等に係る事項を含めること。
- 4.51 衛生管理基準書には、殺そ剤、殺虫剤、防かび剤、消毒剤、洗浄剤等薬品の使用に係る事項を含めること。
- 4.52 除草剤、殺虫剤等強い毒性を有する農薬等に係る製品の製造に係る作業(秤量、粉碎及び包装を含む。)については、その他の医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造に使用する構造設備を使用して行ってはならない。これらの強い毒性を有する農薬等の取扱い及び保管については、その他の医薬品又は医薬部外品に係る製品から分離すること。

4. 6 構造設備の設計及び配置

- 4.60 表面が製品に接触することにより、製品の品質に悪影響を及ぼすおそれのある構造設備については、そのような接触のないように配置するものとする。¹³
- 4.61 構造設備は、許容された運転範囲内においてのみ使用すること。
- 4.62 製品の製造に使用する主要な構造設備(例えば、混合機、打錠機等)は適切に識別表示により区分されていること。
- 4.63 潤滑剤、熱媒体、冷却剤等の物質は、製品の品質に悪影響を及ぼすことのないよう、製品と接触させないようにすること。食品グレード等の油類を使用することが望ましい。¹⁴

¹³ 製品が接触する構造設備には、タンク、配管、フィルター、イオン交換樹脂、ホース、ガスケット、クロマトグラフィー等が含まれる。具体的な考慮点としては、①耐薬品性(製品が接触箇所を反応させ、又は腐食させないこと。)、②溶出性(接触箇所からの溶出により製品の品質に悪影響を及ぼさないこと。高分子化合物製部材(ホース、パッキング、フィルター、カラム、ライニング等)からの溶出には特に留意し、必要に応じ供給者から溶出特性のデータ等入手し、製品との配合禁忌、反応性等を確認する。また、供給者から表面部材に係る安全性評価(毒性試験等)に係るデータ入手する。21CFR 211.65(a)及び(b)にも同様の記述がある。)、③吸着性(特に液剤に係る製品の場合においては、高分子化合物製部材への吸着性の評価が重要である。高分子化合物製部材表面からの溶出物による製品の品質への影響を評価すること。)

¹⁴ 潤滑剤、熱媒体、冷却剤等が製品と接触する可能性のある箇所としては、例えば攪拌のためのシャフト、ポンプ等が挙げられる。

- 4.64 必要に応じ、閉鎖系装置又は囲込み装置を使用すること。開放系装置を使用する場合又は装置が開放されている場合においては、汚染のおそれを最小限のものとするために適切な予防措置を講じること。
- 4.65 重要な構造設備(例えば、計器、ユーティリティに係る設備等)については、現状の設計に係る図面一式を保管するものとする。

4. 7 構造設備の維持管理及び清浄化

- 4.70 衛生管理基準書には、製品の製造管理及び品質管理に使用する構造設備の清浄化の手順(職員が、効果的で再現性のある方法により清浄化を行うために必要な詳細な手順を含む。)及び当該構造設備の次回製造においての使用許可に係る手順を含めること。この手順は、次の事項を含むものとする。
- 構造設備の清浄化の方法(洗浄剤の希釈方法を含む。)及び清浄化に使用する器具、薬品等についての十分な説明
 - 適切な清浄化を保証するために必要な場合においては、構造設備の各 부품の分解及び組立てに係る指図
 - 先行ロットの表示の除去又は抹消に係る指図
 - 使用までの間における清浄な構造設備の汚染防止のための指図
 - 実施可能な場合においては、使用直前の清浄度に係る構造設備の試験検査
 - 必要に応じ、工程に係る作業の完了から構造設備の清浄化までの間の最長許容時間及び構造設備の清浄化実施後の清浄の有効期間¹⁵
- 4.71 製品の品質に悪影響を及ぼす物質による汚染又はそのキャリアオーバーを防止するため、構造設備の清浄化を行うものとし、必要に応じ消毒、殺菌又は滅菌を行うものとする。
- 4.72 ある構造設備を用いて、同じ製品の連続するロットを継続的に製造し又は期間を限定して当該製品のみを製造(キャンペーン製造)する場合においても、汚染物質(分解物、一定レベルの微生物等)の生成及びそのキャリアオーバーを防止するために、当該構造設備を適切な間隔で清浄化するものとする。
- 4.73 専用ではない構造設備については、交叉汚染¹⁶を防止するため、製造する製品を替えるときはその都度清浄化するものとする。
- 4.74 残留物の判定基準並びに残留物に応じた清浄化の手順及び洗浄剤の選択方法について根拠をもって定めておくこと。
- 4.75 構造設備については、その内容物及び清浄状態について適切な方法により識別表示¹⁶するものとする。
- 4.76 製品の製造工程の最終段階において使用するフィルター類は、繊維¹⁷を放出しないものであることを確認すること。

¹⁵ 構造設備の清浄から次回の製造までの間に工程装置が汚染されるリスク(例えば、陰圧になる可能性、附帯配管からの汚染、排水配管からの汚染等)を考慮すること。

¹⁶ 例えば「清浄前」、「清浄完了」、「製造中」等。

¹⁷ フィルターそのものからの繊維その他異物放出に関しては、フィルターの供給者のデータにより必要に応じ使用前にブラッシング洗浄等を考慮すること。

4. 8 校正

- 4.80 医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第8号の製造管理に係る計器の校正及び第11条第4号の試験検査に係る計器の校正に関し、計器のリストを作成した上で、各計器の製品の品質へのリスクを評価し、校正実施の要否、校正頻度等をあらかじめ定めておくこと。
- 4.81 計器の校正は、国家標準が存在する場合においては当該標準まで追跡することが可能な方法により行うものとする。
- 4.82 重要な計器については、校正の状態が明確になるようにしておくこと。計器に校正の結果、次回校正実施予定年月日等を記載したラベルを貼付する等の方法がある。
- 4.83 校正基準に適合しない計器は使用しないものとする。校正基準に適合しない計器及び校正実施予定年月日を超過した計器には「使用不可」の表示等を行うものとする。
- 4.84 重要な計器が、あらかじめ定められた校正の標準値から逸脱した場合においては、当該逸脱による、前回の校正以降に当該計器を用いて製造された製品の品質への影響を調査し、判定を行うこと。調査の方法としては、例えば、前回の校正以降に製造された製品に係る参考品を、正常な計器をもって当該計器で担保すべき規格に係る試験検査を行い、問題の有無を確認する方法が挙げられる。調査の結果、異常が確認された場合においては、所要の措置を採ることを検討すること。

4. 9 コンピュータ化された構造設備及び手順

- 4.90 製品の製造管理及び品質管理に係るコンピュータ化された構造設備及び手順については、バリデーションを実施すること。なお、当該バリデーションの程度及び適用範囲は、コンピュータ化された構造設備及び手順の多様性、複雑性及び重要性を勘案し決定すること。
- 4.91 コンピュータ化された構造設備及び手順に係るハードウェア及びソフトウェアについて適切な設備据付時適格性評価及び運転時適格性評価を実施すること。
- 4.92 既に適格性が確認されている市販のソフトウェアについては、当該工程のために独自に設計したコンピュータと同等の検査は必要ない。なお、既存のコンピュータ化された構造設備及び手順について、据付時においてバリデーションが実施されていないときは、適切な記録を用いて回顧的バリデーションを行うことがある。
- 4.93 コンピュータ化された構造設備及び手順に係るデータについては、承認されていないアクセス又は変更を防止するために十分な管理を行うこと。また、当該データの脱落を防止するための管理を行うこと。なお、データの変更を行った場合においては、変更前のデータ、変更を行った職員の氏名及び変更を行った年月日について記録を作成し、これを保管すること。
- 4.94 コンピュータ化された構造設備及び手順の実施及び維持管理について手順書を作成すること。
- 4.95 重要なデータを手動で入力したときは、正確な入力が行われたかどうかについて再度確認

を行うものとする。この再確認は、入力を行った職員とは別の職員により行われる場合と、当該コンピュータ化された構造設備及び手順に係るコンピュータにより行われる場合とがある。

- 4.96 製品の品質、記録又は試験検査結果の信頼性に影響を及ぼすおそれのあるコンピュータ化された構造設備及び手順に係る不具合について調査を行い、記録を作成し、これを保管すること。
- 4.97 コンピュータ化された構造設備及び手順の変更は、変更管理に係る手順書に従って行うこと。コンピュータ化された構造設備及び手順に係るコンピュータのハードウェア、ソフトウェアその他重要な部分のすべてについて行った修正及び拡張を含む変更について記録を作成し、これを保管すること。この記録は、最終的に当該コンピュータ化された構造設備及び手順が検証された状態に維持管理されていることを実証するものとする。
- 4.98 コンピュータ化された構造設備及び手順のコンピュータの破損又は故障が記録の永久的な滅失を招くおそれがある場合においては、予備の記録(バックアップ)を用意しておくこと。また、データの保護を保証する措置を、製造管理及び品質管理に関連するコンピュータについて設定すること。

5. 文書及び記録

5. 1 文書の管理

- 5.10 医薬品・医薬部外品GMP省令第8条第4項第9号の文書及び記録の管理に関する手順書においては、医薬品・医薬部外品GMP省令第20条第1号及び第2号の作成及び改訂の際の手順のほか、廃止及び回収の際の手順についても規定すること。
- 5.11 作成される文書は、製造所において製品の製造管理及び品質管理に係る業務を行う職員にとって理解することのできる言語により記載されるものとする。
- 5.12 文書は、他の文書との間の相互の関係を明確に理解することができるように作成するものとする。
- 5.13 記録を作成する場合においては、操作実施直後に、定められた欄に、消去することができないように記載するものとする。記載事項を修正する場合においては、年月日を記載し、署名又は記名押印した上で行うこととし、かつ、修正前の記載事項も読めるようにしておくこと。製品品質に影響を及ぼす事項(収率、工程管理値に係る試験検査結果等)について修正する場合においては、修正の理由を記載するものとする。
- 5.14 記録に記載された事項又はその写しについては、その保管期間中には、当該事項が実施された製造所において容易に取り出せるようにすること。当該製造所以外の保管場所から電子的方法その他の手段により直ちに当該製造所に取り寄せることができるときは、これによることとしても差し支えない。
- 5.15 製品標準書、指図書、手順書及び記録の原本の写し(フォトコピー、マイクロフィルム、マイクロフィッシュその他原本の正確な複写物)の保管にマイクロフィルム、電子記録等縮小技術を使用する場合においては、必要な情報の取出し及びハードコピーを容易に行うことができ

るものとする。

5. 2 製造指図書及び製造記録

- 5.20 製造指図書には、次の工程に進むことについての可否の決定のための基準を記載しておくこと。¹⁵なお、製造指図書原本の作成に当たっては、製造部門においては、当該部門の職員のうち製造指図書原本の作成に責任を有する職員1名が、当該製造指図書原本に年月日を記載の上署名又は記名押印する。品質部門は、内容を確認の上、当該部門の職員のうち当該確認に責任を有する職員1名が、当該製造指図書原本に日付を記載の上署名又は記名押印を行うこと。
- 5.21 製造記録については、それが適正なものであり、かつ、適切な製造指図書に基づき適切に作成されたものであることを保証するため、製造部門の当該製造記録の作成に責任を有する職員が確認するものとする。
- 5.22 製造指図書の発行及び製造記録の作成の際に記載するロット番号については、連続製造においては、最終的にロット番号が付されるまでの間、年月日及び製造コード番号をもって識別することとしても差し支えない。
- 5.23 製造記録の記載事項のうち、主要な工程に係る記載事項としては、施行通知等に規定されているもののほか、次の事項を含むものとする。
- 1) 年月日及び必要に応じ時刻
 - 2) 製造工程において使用された原料及び資材の量及びロット番号又は管理番号
 - 3) 使用された主な構造設備
 - 4) 検体採取についての記録
 - 5) 包装及び表示についての記録
 - 6) 重要な工程パラメータについての記録
 - 7) 確認された逸脱及びその評価並びに必要な応じ実施された調査の結果(当該結果が別に保管されている場合においては、当該結果の参照先)
 - 8) 次の工程に進むことについての可否の決定の結果
 - 9) 各重要工程の作業を行った職員及び直接監督を行った職員の署名又は記名押印

5. 3 構造設備の清浄化及び使用の記録

¹⁵ 製造指図書の具体的記載事項としては、製品の名称、原料及び資材のリスト、原料及び資材の量又は比率に関する正確な記述(計量単位を含む)、作業の場所及び主要な構造設備、作業の順序、関連する工程パラメータ、検体採取指図、工程内管理に係る試験検査の判定基準、個々の工程又は工程全体の制限時間、期待収量の幅、製品等並びに包装資材及び表示物の保管条件等が挙げられる。