

このような策定方針の下で研究を実施した結果、本ガイドンスは次のような特徴を有するものとなっている。

1. 本ガイドンスは、GMP省令が適用される全ての医薬品を対象としていること。
結果として、本ガイドンスの全ての項目が求められるものは、再審査期間中の新薬等となることが想定されるが、これ以外の医薬品についても、製造所や製品の特性等に応じて該当する事項について適用することが望まれること。
2. 本ガイドンスには、医薬品の製造管理及び品質管理に求められる全ての要件を採り入れるよう配慮したこと。
このため、結果として、我が国の改正薬事法のもとでは、GQP省令*において実施され得る事項等も含まれていること。

* 製造販売における品質保証基準、省令案、平成15年6月、以下「GQP省令」という

ちなみに、改正薬事法では製造販売業者と製造所の関係として次の3つのビジネスモデル(①-③)が考えられるが、製造所の自立したGMPシステムの構築という観点から、製造所のあり方として③の受託製造専門業者の場合を考察の前提とし、必要に応じて③、②、①の順に考察を進めた。

- ① 製造所が製造販売業者社内の一部門である場合
 - ② 製造所が製造販売業者の分社である場合
 - ③ 製造所が製造販売業者と経営上の関係がない受託製造専門業者である場合
3. 本ガイドンスには、承認や許可の要件として強制力を伴って実施を求めたり、承認や許可の適否の判定基準とすることが、必ずしも適切ではない事項が含まれていること。
すなわち、事業者が自らの責任と判断で自主的に取り組むべき事項についても、その実施のための指針となり得る方法・留意点等を記載していること。例えば「内部監査」や「製品品質の照査」等である。言い換えれば、本ガイドンスは医薬品製造業者における望ましいGMPの具体化に主眼を置いており、行政査察等における評価事項を示すことを意図するものではないこと。

医薬品GMPガイドンスの構成、ならびにQ7Aとの関連

本ガイドンスは本文及び解説の2部構成を有する。

まず、本ガイドンスにおけるQ7Aに相応する各条を「I 本文」に提示した。

本ガイドンスの各条を策定するにあたり、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するため、Q7A各条を次のように分類し、考察した。

- ① Q7Aの記述内容に即して、本ガイドンスに採用できる事項
- ② 原薬に特有の事項であり、Q7Aそのままでは製剤を対象とする本ガイドンスに適用できない事項
- ③ Q7Aには規定がないが、本ガイドンスには規定すべき製剤特有の事項、又は現在の一般的なGMPの見地から規定すべき事項
- ④ さらに①から③を通して、我が国のGMP省令に規定がないか、あるいは一部内容の異なる事項

これらの考察の結果が本ガイドンスを成立せしめており、Q7Aとの相違点、即ち上記の②から④の主な事項について根拠等の特記事項を「II 解説」で説明した。

尚、Q7Aを製剤GMPの観点から検討するにあたり、Q7A全般に対して次の対応を行った。

- ・ Q7A各条における「中間体」と「原薬」を、それぞれ原則として「中間製品」ならびに「製品」と読み替えた。ただし、「原薬」を「医薬品」又は「製剤」とする等、文脈に応じた対応を行った。
- ・ Q7Aでは、例えば逸脱に係る事項等、同一事項が複数の条文に分散して記載されていることがある。本ガイドンスでは、原則として同一事項は主たる条文1箇所を集約するようにした。
- ・ Q7A各条に記載された事例のうち、原薬に特化したものについては必要に応じて製剤の事例に置き換えた。

謝辞

本ガイドンスを策定するにあたり、「製薬協 製剤GMPガイドライン案」を参照させていただいた。また、業界団体の方々からは多数の真摯なご意見をいただいた。製剤GMPのあり方については、本ガイドンスで提示したものと異なるご意見もあろうと考えるが、私どもの考え方に関しては「II 解説」における根拠説明をご参照いただければ幸いである。関係された各位に厚く御礼申し上げたい。

目次

	I 本文頁	II 解説頁
1 序文	6	48
2 品質マネジメント	7	48
3 従業員	11	54
4 構造及び設備	13	55
5 工程装置	16	57
6 文書化及び記録	20	58
7 原材料等の管理	24	63
8 製造及び工程内管理	27	65
9 包装及び表示	31	67
10 保管及び出荷	33	68
11 試験検査室管理	34	68
12 バリデーション	37	70
13 変更管理	42	73
14 中間製品・製品等の不合格及び再使用	43	73
15 苦情	45	76
16 回収	46	77
17 受託製造業者（試験機関を含む）	46	78
18 代理店、仲介業者 等	—	78

I 医薬品GMPガイドンス 本文

1 序文

1.1 目的

本ガイドンスは、医薬品製剤に係る製造管理及び品質管理において求められる、適切な品質マネジメント体制のもとでの医薬品生産について、その標準的なあり方を示すことにより、医薬品が品質及び製剤特性の要件に適合することを保証する一助となることを目的としたものである。

本ガイドンスで「生産」とは、原薬を含めた原材料等*の受入、製造、包装、表示、試験検査、保管、出荷、及びその他品質保証等、関連する管理に係る作業の全てを含むものと定義する。本ガイドンスで「すること」とは、本ガイドンスの適用が不可能である場合、又は少なくとも同等レベルの品質を保証できると実証された代替手法が存在する場合でない限り、本ガイドンスの適用を期待する勧告であることを意味する。

* 本ガイドンスでは「原材料等」を、原料・包装材料・表示材料・中間製品、及びその他製造で頻繁に交換を必要とする材料（フィルター等）を示す一般的な用語として使用する。

本ガイドンスは、生産従事者の安全面及び環境保護の面については対象としていない。これらの管理は、本来、各業者の責任であり、また、関連する他の法律で律せられるものである。

本ガイドンスは、各国法令に基づく承認申請事項を定義したり、各国の薬局方の要求事項を変更したりするものではない。また、本ガイドンスは、医薬品の承認申請に係る要求事項を設定する規制当局の権限に影響を与えるものではない。製造・輸入の承認・許可要件、承認書、許可書等に定められた事項等各国法令に基づき別に定められる各規定は全て満たされる必要がある。

1.2 法規制の適用

我が国の法令においてGMP省令が適用される製剤について、本ガイドンスを参考にして生産すること。

1.3 適用範囲

本ガイドンスは、ヒト用医薬品に適用する。

尚、無菌医薬品の無菌性保証に係る工程について、本ガイドンスにおいては特段の規定を設けていない。無菌医薬品の製造方法には無菌操作法（ろ過滅菌等）及び最終滅菌法（高圧蒸気滅菌等）の2方法があり、いずれの場合も無菌性保証の要請により、原材料等管理・工程管理（特に滅菌工程）・バリデーション等に特有の要求事項があることから、無菌医薬品の製造は、別途の関連する規定に基づき実施すること。

本ガイドンスでは、全てのワクチン、全細胞、全血及び血漿、血液及び血漿から誘導される原薬（血漿分画物）ならびに遺伝子治療用原薬を使用する医薬品は適用を除外する。血液及び血漿を原料として製造される原薬を使用する医薬品も本ガイドンスの対象外である。また、本ガイドンスは生薬製剤及び放射性医薬品に特有な製造・管理には適用しない。また、治験薬も本ガイドンスの対象外とする。

2 品質マネジメント

2.1 原則

- 2.10 品質は医薬品の生産に係る全ての人々の責任であること。
- 2.11 製造業者は、効果的な品質マネジメント体制を確立し、それを文書化し、実施すること。尚、この品質マネジメント体制は、経営者及び製造に従事する者が積極的に関与すべきものであること。
- 2.12 品質マネジメント体制には、組織構成、手順、工程、資源の他、医薬品が目的とする規格に適合する信頼性を保証するために必要な活動が含まれていること。品質に係る全ての活動を明確に示し、文書化すること。
- 2.13 品質部門は製造部門から独立し、品質保証部門ならびに試験検査部門の責任を果たすこと。尚、品質保証部門では、組織の規模及び構成により、複数の部門の形態をとる場合があり、また、個人又はグループの形態をとる場合がある。
- 2.14 製造業者は出荷（当該製造所からの中間製品、製品の出荷をいうものであり、製造販売に係る市場へのお荷をいうものではない。以下、同じ。）の可否判定者（以下、「出荷判定者」という。）を品質保証部門内に特定すること。
- 2.15 品質に係る全ての活動は、それを実施した時点で記録すること。

- 2.16 製造管理及び試験検査管理を含むあらゆる設定手順からの逸脱は、いかなるものも記録し、その内容を明らかにすること。製品品質への影響を完全に否定できない重大な逸脱については、原因を調査し製品品質への影響を評価して、その結論を出すこと。出荷判定の前までに、品質保証部門がその調査内容及び結論を照査し承認すること。また、製造管理又は試験検査管理に関し改善が必要な場合には、所要の措置を講じること。
- 2.17 原材料等・中間製品・製品は、試験検査部門の評価が十分に完了するまで、出荷・使用を行わないこと。ただし、第10.20条に示された区分保管中の中間製品、製品の出荷、もしくは評価が未完了の原材料等・中間製品の使用を許可する適切なシステムが存在する場合はこの限りではない。
- 2.18 規制当局の査察、製造管理及び品質管理に係る重大な逸脱、製品欠陥及びこれらに関連する措置(例えば、品質に係る苦情、回収、規制への対応等)について、適切な時期に品質について責任と権限を有する者に報告する手順書を用意すること。
- 2.2 品質保証部門の責任
- 2.20 品質保証部門は、品質に係る全ての事項に関与すること。
- 2.21 品質保証部門は、品質に係る全ての文書を適切に照査、又は承認すること。
- 2.22 独立した品質保証部門の主要な責任は委任しないこと。その責任は文書化され、かつ、以下の事項を含むこと。
- 1) 全ての医薬品の出荷判定。また、中間製品を製造した企業の管理体制の範囲外で当該中間製品が使用される場合において、当該中間製品の出荷判定。これらの出荷判定者は製造業者が任命する。
 - 2) 原料、中間製品、包装材料及び表示材料について、合否判定体制を確立すること。
 - 3) 製品を出荷配送する前に、該当するロットの重要工程に係る全ての製造指図・記録及び試験検査室管理記録を照査すること。
 - 4) 出荷に先立ち、重大な逸脱が調査し、解決されていることを確認すること。
 - 5) 全ての規格及び製造指図書原本を承認すること、ならびに製品標準書を照査すること。
 - 6) 中間製品・製品の品質に影響する全ての手順を承認すること。
 - 7) 自己点検及び内部監査が実施されていることを確認すること。
 - 8) 原薬・中間製品・製品の受託製造業者の品質面の契約事項を承認すること。

- 9) 中間製品・製品の品質に影響する可能性のある変更内容を承認すること。
- 10) バリデーション実施計画書及び報告書を照査すること。
- 11) 品質に係る苦情について、調査され、解決されていることを確認すること。
- 12) 重要な装置の保守・校正のために効果的なシステムが用いられていることを確認すること。
- 13) 原材料等に対して、適切に試験が行われ、その結果が報告されていることを確認すること。
- 14) 適切な場合には、原薬・中間製品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。
- 15) 製品の品質の照査を実施すること(第2.5条で規定)。
- 16) 教育訓練が実施されていることを確認すること。
- 17) 技術移管・変更管理など、製造販売業者と製造所との連携システムを構築し、維持管理すること。

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) 文書化された手順に従って、中間製品・製品の製造指図を作成し、照査し、承認し、配布すること。
- 2) 予め承認を受けた製造指図に従って、中間製品・製品を製造すること。
- 3) 全てのロットの製造指図・記録を照査し、当該製造指図・記録が完結し、署名されていることを確認すること。製造指図を行い製造記録を確認する責任者は製造業者が任命すること。
- 4) 製造時の全ての逸脱が報告され、評価され、重大な逸脱が調査され、その結論が記録されていることを確認すること。
- 5) 製造設備が清浄であり、また、必要な場合には消毒・滅菌されていることを確認すること。
- 6) 必要な校正が実施され、その記録が保管されていることを確認すること。
- 7) 設備及び装置が保守され、その記録が保管されていることを確認すること。
- 8) バリデーション計画及び報告書が照査され、承認を受けていることを確認すること。
- 9) 製品、工程又は装置について変更しようとする内容を評価すること。
- 10) 設備及び装置が新規である場合、及び改修した場合であって、必要と認められる場合には、当該設備及び装置の適格性を確認すること。

2.4 自己点検及び内部監査

- 2.40 医薬品に係るGMP を遵守していることを確認するために、承認を受けた日程に従って定期的な自己点検及び内部監査を実施すること。自己点検が製造所主体の作業であるのに対し、内部監査は製造所外の者を含めた監査チームによる全社的なものである。
- 2.41 自己点検及び内部監査の結果ならびに是正措置について記録し、当該企業の責任のある経営者の注意を喚起すること。合意された是正措置は、適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。

2.5 製品品質の照査

- 2.50 工程の恒常性の確認を目的として、定期的に製品の品質照査を実施すること。品質照査は、通常、年一回実施し、記録すること。この品質照査には、少なくとも、以下の事項が含まれること。
- 1) 重要な工程内管理及び重要な試験結果の照査
 - 2) 設定した規格に適合しない全てのロットの照査
 - 3) 全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査
 - 4) 工程又は分析法について実施した全ての変更の照査
 - 5) 安定性モニタリングの結果の照査
 - 6) 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
 - 7) 是正処置の妥当性の照査
- 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必要性を検討すること。これら是正措置の理由を記録すること。合意された是正措置は適切な時機に、かつ、有効な方法で完了すること。

2.6 技術移転

- 2.60 技術移転には研究開発から生産への技術移転と市販後の技術移転があるが、いずれの場合でも移転の対象となる技術情報と品質情報を文書化し、移転当事者間で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。
- 研究開発報告書：研究開発で得られた技術情報をまとめたもの。即ち、製剤の品質設計の根拠、及び原料・資材、製法、規格・試験法等を明示し、それらの設定根拠を示すもの。
- 技術移転文書：技術移転の対象となる製剤について、製造法と評価法を含めその製

品仕様と品質を定めた製品仕様書、及び製品仕様書にもとづいて作成された技術移転計画書/報告書、等。

- 2.62 技術移転における移転側と受け手側の双方ともに、移転に関する組織責任体制を明確にすること。
- 2.63 技術移転に係るすべての重要事項は品質保証部門が承認又は照査すること。
- 2.64 技術移転の最終段階であるプロセスバリデーション等で技術移転前後の製造品質の同等性 (consistency) を確認すること。

3 従業員

3.1 従業員の適格性

- 3.10 医薬品の製造と品質にかかわるすべての従業員は、GMPの精神を承知していなければならない。
- 3.11 製造業者は教育訓練に係る責任者を任命し、また、適正な作業を実施し監督するために、適切な教育訓練を受け、又は経験を有する適任者を適切な人数配置すること。
- 3.12 製造業者は重要な製造作業及び試験検査にかかわる責任者、ならびに品質保証部門の責任者の責任を文書で規定すること。

3.2 教育訓練

- 3.20 教育訓練に係る責任者は、医薬品の製造と品質にかかわるすべての従業員に、必要とされる初期及び継続的な訓練（衛生に関する訓練を含む）を施さなければならない。
- 3.21 教育訓練の対象は、製造区域あるいは試験検査区域に立ち入る現場、保守及び清掃作業員、ならびに、品質保証部門などのスタッフ・経営者等、製品の品質に影響する可能性のある業務についている従業員を含めたすべてである。
- 3.22 GMPについての基礎的教育訓練のほかに、新たな作業に従事する従業員はその配

置業務に適した教育訓練を受けること。また、その後も必要に応じ、継続的教育訓練を行うこと。

- 3.23 教育訓練の対象者の業務ごとに、教育訓練プログラムが作成されなければならない。教育訓練プログラムは、製造部門・試験検査部門及びその他の必要部門によって作成され、教育訓練の責任者によって承認を受けたものでなければならない。また、教育訓練プログラムは定期的に見直されなければならない。
- 3.24 重要な製造作業及び試験検査にかかわる責任者、ならびに品質保証部門の責任者については職責ごとにその責務を文書化すること (Job description)。
- 3.25 教育訓練の責任者は教育訓練の実施状況、結果を定期的に確認し、製造管理者に文書等により報告しなければならない。また、教育訓練記録を適正に保管しなければならない。
- 3.26 教育訓練のプログラムと教育訓練記録は品質保証部門が照査すること。
- 3.27 清浄区域や生理活性の高い物質、毒性物質、感染性あるいは感作性の高い物質を扱う区域など汚染が問題となる区域で働く従業員には特別な教育訓練を行うこと。
- 3.28 訪問者あるいは教育訓練を受けていない従業員を、製造区域及び試験検査区域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は、あらかじめ注意事項等について知らせるなど、適切に指導すること。
- 3.29 品質保証の概念及びその理解と実践のレベルを向上するためのあらゆる手段が教育訓練期間中に徹底的に討論されていること。

3.3 従業員の衛生

- 3.30 従業員は、適切な衛生管理と健康管理を実施すること。
- 3.31 従業員は、従事する作業に適した清潔な衣服を着用し、必要な場合には、交換すること。また、中間製品・製品の汚染を防止するため、必要に応じて、頭、顔、手及び腕にカバーその他の保護具を着用すること。
- 3.32 従業員は、品質に影響を与える物への直接の接触を可能な限り避けること。

- 3.33 喫煙、飲食、ガムを噛むこと及び食品の貯蔵は、作業区域から隔離した指定された区域に限定すること。
- 3.34 従業員が製品の品質の信頼性を低下させるおそれのある健康状態（感染性の疾患に罹患している場合又は露出した体表面に裂傷がある場合）にある場合は、作業に従事しないこと。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は、当該疾患又は裂傷が製品の品質に悪影響を与えるおそれがある場合には、その状態が回復するか、あるいは認定を受けた医療責任者が、作業に従事しても製品の安全性又は品質を損なわないことを判定するまで、作業に従事させないこと。

4 構造及び設備

4.1 設計及び建設

- 4.10 中間製品・製品の特性及び製造段階に応じて、清掃、保守及び作業を容易とするように配置し、設計し、建設すること。また、設備については、汚染及び交叉汚染のおそれを最小にするように設計すること。中間製品・製品について微生物学的な規格を設定した場合には、設備は特定の微生物による汚染のおそれを適切に制限するように設計すること。
- 4.11 構造及び設備は、混同及び汚染ならびに交叉汚染を防止するため、装置及び原材料等を整然と配置するのに適した面積を有すること。
- 4.12 原材料等は微生物汚染、異物汚染の可能性のないよう保管すること。
- 4.13 構造又は設備内の原材料等及び作業員の動線は、混同又は汚染・交叉汚染を防止するように設計すること。
- 4.14 次の事項については、特定の作業区域又はその他の管理体制を設けること：
- 入荷原材料等の受入、確認、検体採取及び区分保管ならびに合否判定待ち
 - 不適原料、容器、栓の置き場
 - 受け入れ適合 原料、容器、栓の置き場
 - 製造加工区域
 - 返品保管区域

- 中間製品保管区域（必要に応じて）
 - 無菌操作区域（無菌製剤の場合のみ）
 - 包装、表示区域
 - 出荷判定待ち製品保管区域
 - 出荷許可済み製品保管区域
 - 出荷不適合品保管区域
 - 試験検査室
 - 工程内管理試験検査室（必要に応じて）
- 4.15 適切で清潔な手洗い設備及びトイレット設備を従業員に用意すること。これらの手洗い設備には、必要な場合には、水又は温水を備えること。また、石鹼又は洗剤ならびにエアドライヤー又は使い捨てタオルを備えること。手洗い設備及びトイレット設備は作業区域から分離し、かつ、容易に利用できるように配置すること。必要な場合は、シャワーや更衣のための適切な設備を設置すること。
- 4.16 試験区域・試験作業は、通常、製造区域から分離すること。ただし、特に工程内管理に使用する試験区域については、製造工程の作業が試験測定の精度に悪影響を与えず、また、試験検査室及びその作業が、製造工程、中間製品・製品に悪影響を与えなければ、製造区域に配置する場合がある。
- 4.17 試験検査室は、その中で行われる作業に適した設計となっていること。混同と汚染・交叉汚染を避けるため、十分なスペースをとる等、適切な配置がとられていること。検体及び記録を保管するのに十分で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
- 4.20 製品の品質に影響を与えるおそれのある全てのユーティリティ（例えば、蒸気、ガス、圧縮空気及び加熱・換気空調システム：HVAC）は管理規格に適合するとともに、適切にモニターされること。また、限界値を超えた場合には、必要な措置を講じること。これらのユーティリティシステムの図面は利用できるようにしておくこと。
- 4.21 適切な換気・空気ろ過・排気システムを設置すること。これらのシステムは、汚染及び交叉汚染のおそれを最小にするように設計し、設置し、また、製造の段階に即した、空気圧、微生物、塵埃、湿度及び温度の管理装置を備えること。中間製品・製品が環境に暴露される区域では、特に注意を払うこと。

- 4.22 空気を製造区域に再循環させる場合には、汚染及び交叉汚染のおそれを最小限にするように適切な対策を取ること。
- 4.23 恒久的に設置される配管は、適切な手法(例えば、各ラインへの表示、文書化、コンピュータ管理システム又はこれに代わる手法)により、識別されていること。配管は中間製品・製品の汚染のおそれを回避するように配置すること。
- 4.24 ドレイン配管は十分な大きさを有し、必要な場合には、逆流を防止するための空気遮断装置又は適当な装置を備えていること。

4.3 製造用水

- 4.30 中間製品・製品の生産に使用する水については、使用目的に適していることを実証すること。公定書収載の規格以外の水を使用する場合は論拠のある社内規格を設定し文書化すること。
- 4.31 正当な理由がない限り、製造用水は、少なくとも、日本薬局方又は水道法に基づく水質基準、あるいは世界保健機構(WHO)の飲用水質ガイドラインに適合すること。
- 4.32 製造用水が中間製品・製品の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。
- 4.33 製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。

4.4 封じ込め

- 4.40 例えばペニシリン類やセフェム類のように強い感作性を有する中間製品・製品を製造する場合には、設備、空気処理装置及び工程装置を含め、専用の製造区域を用いること。
- 4.41 例えばある種のステロイド類や細胞毒性のある抗がん薬のように強い薬理作用又は毒性を有する中間製品・製品を製造する場合には、検証された不活化工程及び清掃手順又はそのいずれかを確立し、保守しない限り、専用の製造区域の使用を考慮すること。

- 4.42 中間製品・製品の置かれた専用区域から別の専用区域へ移動する従業員、原材料等による交叉汚染を防止するため、適切な対策を確立し、実施すること。
- 4.43 除草剤、殺虫剤等の強い毒性を有する非医薬品の製造に係る作業（秤量、粉碎及び包装を含む）は、中間製品・製品の製造に使用する構造及び装置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非医薬品の取扱い及び保管は中間製品・製品から分離すること。
- 4.5 照明
- 4.50 清掃、保守及び適切な作業を容易にするために十分な照明を全ての区域に備えること。
- 4.6 排水及び廃棄物
- 4.60 建物内及び隣接する周囲の区域からの排水、塵芥及びその他の廃棄物（例えば、製造からの固形物、液体又は気体状の副生成物）を、安全で、適時に、かつ、衛生的な方法で廃棄すること。廃棄物の容器及びパイプ類は明確に識別すること。
- 4.7 衛生及び保守
- 4.70 中間製品・製品の製造に使用する構造は適切に保守し、補修し、清潔な状態に維持すること。
- 4.71 衛生に関する責任を割り当て、清掃の計画、方法、装置ならびに構造・建物及び設備の清掃に使用する用具・薬剤等を記述した文書による手順を確立すること。
- 4.72 必要な場合、装置、原料、包装材料・表示材料、中間製品・製品の汚染を防止するための適切な殺鼠剤、殺虫剤、防かび剤、燻蒸剤及び清掃消毒剤の使用に関する文書による手順を設定すること。

5 工程装置

5.1 設計及び組立

- 5.10 中間製品・製品の生産に使用する装置は、その用途、清掃、消毒(必要に応じて)及び保守を考慮して、適切に設計し、適切な規模のものを適切に配置すること。
- 5.11 中間製品・製品が装置の表面と接触することにより、中間製品・製品の品質が公定規格又は他の設定規格を超えて変質することのないように、装置を組み立てること。
- 5.12 製造装置は許容された運転範囲内のみで使用する事。
- 5.13 中間製品・製品の製造に使用する主要な装置(例えば、混合機、打錠機等)は適切に識別されていること。
- 5.14 潤滑剤、熱媒体、冷却剤等の物質は、中間製品・製品の品質が公定規格又は他の設定規格を超えて変質しないよう、中間製品・製品との接触をさせないこと。尚、可能な場合には、食品グレード等の潤滑剤及び油類を使用すること。
- 5.15 必要な場合には、閉鎖系装置又は囲い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は、汚染のおそれを最小限にするための適切な予防措置を講じること。
- 5.16 装置及び重要な付帯設備(例えば、計装機器及びユーティリティシステム)については、現状図面一式を保管すること。

5.2 装置の保守及び清掃

- 5.20 装置の予防的な保守のため、責任の割り当てを含め必要な事項について、計画及び手順書を設定すること。
- 5.21 中間製品・製品の生産に使用する装置の清掃及び当該装置の次回製造での使用許可について、文書による手順を設定すること。清掃手順には、作業員が、再現性のある、かつ、有効な方法で各種の装置を清掃できるよう十分に詳細な内容が含められていること。これらの手順には、次の事項が含まれること：
- 装置清掃に係る責任の割り当て
 - 清掃計画、及び、必要な場合には消毒計画
 - 装置の清掃方法(洗浄剤の希釈方法を含む)及び使用する用具、薬剤等の十分な説明
 - 必要な場合には、適切な清掃を保証するために行う装置各部位の分

解及び組立に係る指図

- 先行ロットの表示の除去又は抹消に関する指図
- 使用までの間における清浄な装置の汚染防止のための指図
- 実施可能な場合には、使用直前の清浄度に係る装置の検査
- 必要な場合には、工程作業の完了から装置清掃までの間の許容最長時間の設定。
また必要な場合には、装置清掃実施の清掃有効期間を設定すること。

- 5.22 中間製品・製品の品質を公定規格又は他の設定規格を超えて変質させる物質の汚染又はキャリアオーバーを防止するため、装置及び器具類は清掃し、保管し、必要な場合には消毒、殺菌又は滅菌すること。
- 5.23 ある装置を用いて、同じ中間製品・製品の連続するロットを継続生産又は期間生産（キャンペーン生産）する場合には、汚染物質（例えば、分解物、一定レベルの微生物）の生成及びキャリアオーバーを防止するため、当該装置を適切な間隔で清掃すること。
- 5.24 専用ではない装置については、交叉汚染を防止するため、異なる中間製品・製品の製造の間に清掃すること。
- 5.25 残留物の判定基準ならびに清掃手順及び洗浄剤の選択について規定し、その根拠を示すこと。
- 5.26 装置については、その内容物及び清浄状態について適切な方法で識別すること。
- 5.27 製品製造工程の最終段階で使用するフィルター類は、ファイバーを放出しないことを確認すること。

5.3 校正

- 5.30 中間製品・製品の品質を保証するために重要な制御、秤量、測定、モニタリング及び試験の各装置については、文書による手順及び計画に従って校正を行うこと。また各装置の計器リストを作成し、製品品質へのリスクを評価して校正実施の有無、校正頻度を明確にすること。
- 5.31 装置の校正にあたっては、証明された標準器とのトレーサビリティが確保できる標準器が存在する場合には、これを用いて実施すること。

- 5.32 上述の校正の記録は保管すること。
- 5.33 重要な装置及び計測器については、校正に係る現状を認識し、証明できる状態にしておくこと。装置及び計測器には校正シールを貼付し、表示内容として、校正結果、次回校正実施予定日などを記載する等の方法がある。
- 5.34 校正基準に適合しない計測器は使用しないこと。校正基準に適合しない計器や、校正期間を超過している計測器には「使用不可」の表示等を行う。
- 5.35 重要な計測器について承認された校正の標準値から逸脱した場合には、これらの逸脱が前回の校正以降において当該計測器を用いて生産した中間製品・製品の品質に影響を与えたか否かを判定するために、調査を行うこと。
調査の方法に関しては、例えば、当該計測器で担保する品質規格に関して、当該期間で製造された保存品（参考品）を正常な計測器で試験し、問題の有無を確認する方法がある。調査の結果、異常が確認された場合、対応策の実施を検討すること。
- 5.4 コンピュータ化システム。
- 5.40 GMPに関連するコンピュータ化システムについては、バリデーションを実施すること。尚、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アプリケーションの多様性、複雑性及び重要性によるものである。
- 5.41 コンピュータのハードウェア及びソフトウェアについては、適切な据付時適格性評価及び運転時適格性評価により、課せられた業務の実行に適合していることを実証すること。
- 5.42 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、同じレベルの検査は必要でない。尚、既存のシステムについて、据付時にバリデーションが実施されていない場合には、適切な文書化された記録が入手できるならば、回顧的バリデーションにより検証する場合がある。
- 5.43 コンピュータ化システムについては、データに対する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、データの脱落（例えば、システムの切断及びデータの不捕捉）を防止するための管理を行うこと。尚、データの変更については、全てのデータ変更、変更前のデータ、変更者、変更時期を記録する

こと。

- 5.44 コンピュータ化システムの運転及び保守については、文書化した手順が用意されていること。
- 5.45 重要なデータを手動で入力した場合は、さらに入力の正確性の確認を行うこと。これは別の作業員又はシステム自体により行われる場合がある。
- 5.46 中間製品・製品の品質もしくは記録又は試験結果の信頼性に影響を与えるおそれのあるコンピュータ化システムに係る事故については、記録し、調査すること。
- 5.47 コンピュータ化システムに対する変更は、変更手順に従って行い、また、正式に承認し、文書化し、検査すること。システムのハードウェア、ソフトウェア及びその他全ての重要な構成について行った修正及び拡張を含む変更に係る記録を保管すること。これらの記録は最終システムが検証された状態に保守されていることを実証するものであること。
- 5.48 システムの破損又は故障が記録の永久的な消失を招く場合には、バックアップシステムを準備すること。また、データの保護を保障する対策を、全てのコンピュータ化システムについて設定すること。
- 5.49 データはコンピュータシステムに加え、別方法により記録される場合がある。

6 文書化及び記録

6.1 文書管理システム

- 6.10 中間製品・製品の生産を含む品質マネジメント全ての文書については、文書化された手順に従い、作成し、照査し、承認し、配布し、保管し、回収及び廃止すること。これらの文書は、書面又は電子媒体を用いる場合がある。
- 6.11 全ての文書の発行、改訂、廃止及び回収は、履歴を保存することにより、最新版の文書を管理すること。
- 6.12 全ての適切な文書を保存するために、手順を設定すること。該当する文書としては、例えば、開発経緯に係る記録、スケールアップに係る報告書、技術移転に係る報告書、

プロセスバリデーションに係る報告書、製品標準書、各種基準書、規格書、手順書、製造指図書原本、ロット製造指図・記録、設備の清掃及び使用記録、原材料等の記録、試験検査室管理記録、出納記録、教育訓練記録等がある。これらの文書の保管期間を規定すること。

- 6.13 作成される文書類は、製造場所における医薬品の製造、品質管理及び品質保証の業務を行う人間が理解できる言語と文章で書かれていること。
- 6.14 作成される文書類は、文書間の相互関係が明確に把握でき、かつトレーサビリティが確保されるように作成すること。
- 6.15 事項を記入する場合には、操作実施直後に、定められた欄に、消去できない方法で記入し、記入者名を明記すること。記入事項の修正の場合は、日付を入れ、署名し、また、修正前の記載事項も読めるようにしておくこと。
- 6.16 記録又はそのコピーは、その保管期間中には、記載された事項が実施された施設において容易に取りだせること。尚、当該施設以外の保存場所から電子的又はその他の手段によってすぐに当該施設に取り寄せることができる場合には、これによることも差し支えない。
- 6.17 規格、指図、手順及び記録については、原本として保管する場合又は原本コピー（例えば、 photocopy、マイクロフィルム、マイクロフィッシュその他原本の記録の正確な複写物）を保存する場合がある。マイクロフィルムあるいは電子記録のような縮小技術を使用する場合、必要な情報の取り出し及びハードコピーが容易にできること。
- 6.18 文書に電子署名を用いる場合には、当該電子署名が認証され、保証されていること。

6.2 規格

- 6.20 中間製品・製品の製造に用いられる原材料等に係る規格を設定し、文書化すること。さらに、製造に使用されるその他の資材で品質に重大な影響を及ぼすおそれがあり、規格が必要である場合には、当該資材について規格を設定すること。また、工程内管理のため、その判定基準を設定し、文書化すること。

6.3 製造指図書原本

6.30 ロット間の同一性を保証するため、中間製品・製品に関して製造指図書原本を作成すること。尚、製造指図書原本には、1名が日付及び署名をするとともに、品質保証部門の者が独自に内容を確認し、その日付及び署名をすること。

6.31 製造指図書原本は、当該製品の承認内容との整合性が確保されているものであること。

6.4 ロット製造指図・記録

6.40 各中間製品・製品のためのロット製造指図・記録を作成すること。指図には、ロットごとの製造管理に関する全ての情報が含まれていること。ロット製造指図・記録はそれが正しいものであり、かつ、適切な製造指図書原本に則り明確に作成されたものであることを保証するため、それが発行される前に確認すること。もしロット製造指図・記録が別の原本から複写されたものである場合には、それらの資料には現在使用している製造指図書原本を参照したことの記載があること。

6.41 上述の指図には、発行の際に、日付、署名及び固有のロット番号又は識別番号を付すこと。連続製造では、最終番号が付されるまでの間、日付及び時間とともに製造コード番号を固有識別として用いること。

6.42 ロット製造指図・記録のうち、主要な工程に係る記録には次のような事項を含むこと：

- 1) 日付、及び必要な場合には、時間。
- 2) 使用された主要な装置。
- 3) 質量、測定値、製造工程において使用された原材料等のロット番号等からなるロットごとの固有識別。
- 4) 重要な工程パラメーターの結果。
- 5) 実施された検体採取についての記載。
- 6) 作業において各重要工程の作業員及び直接に監督又はチェックした担当者の署名。
- 7) 工程内試験及び試験検査室試験の結果。
- 8) 特定の段階又は時点における実収量。
- 9) 製品・中間製品の包装及びラベルに関する記載。
- 10) 確認された逸脱及びその評価。必要な場合には、実施された調査。また、当該結果が別に保管されている場合は、当該調査結果の参照先。
- 11) 出荷判定の結果。

6.5 装置の清掃及び使用記録