

- 13.10 設定された医薬品の品質マネジメントに係る全ての変更を評価するために、正式な変更管理体制を確立すること。
- 13.11 変更管理体制は、苦情、回収及び公的な要求に起因する変更にも配慮したものであること。
- 13.12 原材料等、規格、分析法、設備、支援システム、装置(コンピュータハードウェアを含む)、工程、表示・包装材料及びコンピュータソフトウェアに係る変更の確認、記録、適切な照査及び承認に関して文書による手順を設けること。
- 13.13 変更管理規定又は手順には以下の事項が含まれていること。
- 1) 変更に係る計画書と報告書を作成すること
 - 2) 変更が製品の品質に及ぼす影響を評価すること(再バリデーションを行う必要の有無、変更を正当化するために必要な追加試験の要否、規制当局による承認の必要性の有無、等)
 - 3) 変更後の製品品質の評価方法(加速安定性試験や安定性モニタリングプログラム等を含む)と評価基準をあらかじめ定めておくこと
 - 4) 変更によって影響を受ける全ての基準、手順等を改訂すること、及び教育訓練の方法を定めておくこと(いずれも変更実施前に完了しておく必要がある)
 - 5) 医薬品の設定された規格及び試験方法、使用期限又は有効期限及び表示事項を修正する必要の要否を定めておくこと
- 13.14 変更計画書/報告書等、変更に係る文書は適切な部署が起案し、関連の部署が照査し、品質保証部門の承認を受けること。
- 13.15 変更に関するすべての記録を作成・保存すること。

14 中間製品・製品等の不合格及び再使用

- 14.1 不合格
- 14.10 設定規格に適合しない中間製品・製品は、その旨を識別し、区分保管すること。当該中間製品・製品は以下に示す通り再加工できる場合がある。
- 14.11 不合格原材料等の最終処置は記録すること。

14.12 出荷判定において規格に適合しないと判定された中間製品・製品の措置については、事前に当該中間製品・製品の出荷判定者の承認を受けること。

14.2 再加工

14.20 本章では再加工を、基準又は規格に適合しないものを含め、中間製品・製品を当該中間製品・製品の製造工程に戻し、設定された製造工程の一部又は全部を繰り返すこと、と定義する。ここに、設定された製造工程とは、当該医薬品について承認・許可された製造方法に係るすべての工程をいう。

14.21 再加工は、安定性を含め、これに伴う品質への影響を評価したうえで、あらかじめ定められた手順に従って行うこと。

14.22 出荷判定を受けた後の中間製品・製品を再加工したものには、再加工前の中間製品、製品との区別のため、当初の出荷判定時のロット番号とのトレーサビリティを確保した上で、あらたなロット番号を付与すること。

14.23 再加工した中間製品・製品の試験項目や検体数、安定性の評価等については、ロットごとに品質保証部門の承認を得ること。

14.24 出荷判定を受けた後の中間製品・製品を再加工したものの試験項目や検体数、安定性の評価については、ロットごとに試験検査部門が検討し、品質保証部門が確認し、当該中間製品・製品の出荷判定者の承認を得ること。

14.25 再加工に係る記録を作成し、通常の製造・試験検査記録と同様に保管すること。

14.3 返品

14.30 返品された中間製品・製品は、その旨を識別し、他のものと区分して保管すること。

14.31 返品された中間製品・製品は、出荷後、返品されるまでに保管又は輸送された条件、経過時間、その外観や容器の状態、返品された後の品質試験の結果等により、その品質が許容できるものであることが確実にない限り、破棄すること。

14.32 返品された中間製品・製品の記録を保管すること。当該記録には、返品ごとに、以

下の事項を含めること：

- 荷受人の氏名及び住所
- 中間製品・製品名、ロット番号、出荷時期、返品時期及び返品量
- 返品の原因
- 返品された中間製品・製品の措置

14.33 返品された中間製品・製品は、試験検査部門が文書化された手順に従ってその品質を評価検討し、品質保証部門が確認した結果について、当該中間製品・製品の出荷判定者が許容できるものであると判断した場合には、再出荷又は再加工を行うことができる。

14.34 ここでいう返品には、回収処理に伴うものも含まれる。ただし、回収品については、回収処理に係る措置が優先されること。

14.4 再出荷

14.40 本章では再出荷を次のように定義する。即ち、出荷され、一旦は当該中間製品・製品の製造所の管理下から離れた中間製品・製品を、返品等の理由により、出荷した製造所が受け入れ、再加工を行うことなく、品質確認試験等を行い、その結果に従い改めて出荷判定し、これを出荷すること。

14.41 再出荷しようとする中間製品・製品の試験項目や検体数、安定性の評価については、出荷後に保管又は輸送された条件、経過時間、その外観や容器の状態等を考慮し、ロットごとに試験検査部門が検討し、品質保証部門が確認し、当該中間製品・製品の出荷判定者の承認を得ること。

14.42 再出荷に係る記録を作成し、当該中間製品・製品のロットの製造・試験検査記録と合わせて保管すること。

15 苦情

15.10 品質に関連する苦情対応について文書化した全社的処理体制を構築し、手順書に従って調査・記録すること。

15.11 苦情処理体制には、苦情に起因する品質マネジメントの改善や変更及び回収の必要性の判断の手順を含めること。

15.12 苦情に関する記録を作成し、必要とされる期間保存すること。

16 回収

16.10 出荷した製品の品質上の不具合により回収を行う場合の社内、関係先（販売元、委託先）を含めた回収処理体制を構築し、文書化し、手順に従って回収を実施し、その過程及び結果を記録すること。

16.11 回収に関する所管官庁への連絡体制を整備すること。

16.12 回収手順には、情報評価に関与する者、回収を決定する手順、回収情報の伝達先及び伝達方法ならびに、回収品の保管・管理及び処理方法を明記すること。

16.13 回収した医薬品は他の製品と区別して隔離保管すること。

16.14 回収措置、原因究明及び是正措置の結果を記載した回収処理記録を作成し保存すること。

17 受託製造業者（試験機関を含む）

17.01 全ての受託製造業者（試験機関を含む。以下、本章において同じ。）は本ガイドンスで規定したGMP（以下、本章においては単に「GMP」という。）に従うこと。交叉汚染の防止及びトレーサビリティの維持に特別の考慮を払うこと。

17.11 受託製造業者は、契約現場で行われる定められた作業がGMPに適合していることを保証するために、委託者による評価を受けること。

17.12 契約の委託者及び受託者は、文書による、承認を受けた契約書又は正式の合意書を備えること。当該契約書又は合意文書には、品質に係る処置を含めてGMPで規定されているそれぞれの責任分担を詳細に明記すること。

17.13 契約書では、GMP適合を確認するために、委託者が受託者の施設を監査する権利を認めていること。

17.14 製造記録及び試験記録は、その作業が行われた製造所で保管し、すぐに利用できる

ようにしておくこと。

- 17.15 工程、設備、試験方法、規格又はその他契約上の要件の変更は、委託者がその変更について連絡を受け、かつ、承認しない限り、行わないこと。

II 医薬品GMPガイドンス 解説

1 序文

1. 本ガイドンスの策定の目的、特徴、構成、及びQ7Aとの相違点については「緒言」に記述した。

2. 1.3 医療用ガスは本ガイドンスの対象外である。医療用ガスは、我が国においては、GMP省令の適用対象外であり、1.2において、本ガイドンス対象を「GMP省令が適用される製剤」と規定しているため。

2 品質マネジメント

1. 2.11 品質マネジメントについて

GMPの対象として改正薬事法との関連で製造販売業者及び製造所（製造業者）双方の立場があるが、いずれの場合でも品質マネジメントは ISO9001:2000 で定義されグローバルに認証された品質保証の基本的要請であり、製造販売業者が設定する品質保証システムであると限定してはならない。ISO9001:2000 にいう品質マネジメントの要点は 1) 経営者に至る責任と権限、2) 文書化、3) 第3者による監査、であり、これらはGMPにおける品質保証の考え方そのものであることに留意する必要がある。特に本研究では製造所を主体とする製造所の自立したGMPシステムの構築を目指しており、本項「2 品質マネジメント」はその基礎となる考え方と方法を例示するものである。

2. 2.13 品質部門のあり方

Q7Aでは品質部門 = Quality Assurance (QA) + Quality Control (QC)と定義されているが、現行のGMP省令では製造所の品質部門（又は品質管理部門） = 試験検査部門と読め、両者で品質部門の考え方が異なる。また企業によってQAならびにQCの理解が様々である。従って、品質部門に係る概念について何らかの指針を定める必要がある。

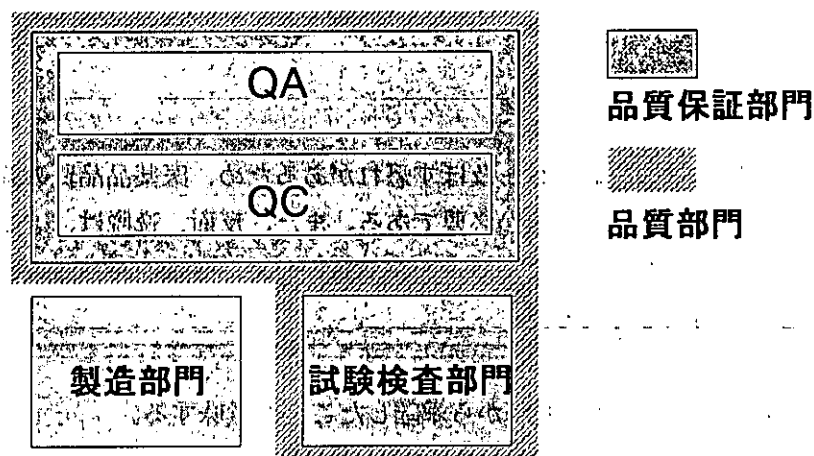
今回、本ガイドンスでは品質保証部門の考え方を提唱し、品質保証部門 = Q7AにおけるQA+QCと捉えることによって、製造所における品質保証部門の役割を明確化することを試みた。尚、GQP省令では製造販売業者における品質保証部門に言及があるが、本ガイドンスではそれとは異なり、あくまで製造所（製造業者）の自立したGMPシステムの構築を前提とした、製造所における品質保証部門のあり方を考察の対象としている。

ところで、GMP省令には品質（管理）部門に関する記載があることから、品質部門についてもその考え方を明確にしておく必要がある。先述のようにGMP省令ではそれが試験検査部門を意味するように理解されることから、試験検査部門はGMP省令の文言にあわせ、品質部門の一部と見なすこととする。

即ち、品質部門の機能は次のようにまとめられる。

品質部門 = (QA + QC : 品質保証部門) + 試験検査部門

品質部門と品質保証部門、ならびに製造部門の関係を図示すると、次のようになる。製造所では図式的には製造部門と試験検査部門という2つのライン部門(実働部門)があり、これに対して品質保証部門がスタッフ部門として存在して、ラインとスタッフという機能の異なる両者が統合してGMPシステムを構成していることに留意されたい。



QA的な役割とQC的な役割：

QAならびにQCの考え方やその具体的な役割は各企業で定めるべき事柄であるが、品質保証部門 = QA + QCと考えた場合、QAとQCそれぞれの役割区分の一例を次のように示すことができる。

QA的な役割とは、全社的な品質方針を確立し、その遵守状況を確認することであり、QC的な役割とは、全社的な品質方針を各製造所の要求事項として具体化し、この遵守を推進すること、更にGMP諸活動の確認又は承認を行うことである。要求水準を示すことにより、品質要求の側面から時系列的に品質の向上を図るのがQA的な役割であり、品質要求に合致すべく、その要求を実践するという側面から品質の向上と維持管理を行なうのがQC的な役割と言える。QA的な役割とQC的な役割の具体例を以下に示す。

QA的役割：

- ・ 自社GMPシステムの確立
- ・ 内部監査、外部監査

QC的役割：

- ・ 出荷可否判定
- ・ ロット毎の製造記録、試験記録の照査
- ・ 原材料等の受入可否判定
- ・ 製造手順、試験手順の承認
- ・ 逸脱、変更対応の承認
- ・ バリデーション計画及び報告の承認
- ・ 苦情、回収の対応
- ・ 自己点検
- ・ 委受託業者との連携システムの維持と管理

3. 2.16 逸脱

逸脱は、製品品質に対して悪影響を及ぼす恐れがあるため、医薬品品質の確保の観点から、逸脱処理に対する管理システムが必要である。また、反面、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、改善への糸口確保の観点からも逸脱処理は必要不可欠と考える。

- ① 逸脱とは、定められた手順、基準から乖離したことを意味する。
- ② 逸脱が発生した場合は、全ての逸脱を記録すること。
- ③ 製品品質への影響を完全に否定できない逸脱に関しては、製品が出荷される前までに、品質保証部門が製品品質への影響の有無を評価し、その結論を出すこと。
- ④ 逸脱に対する原因追及が必要な場合は、その逸脱に係る事項の原因を究明し、製造管理又は品質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。
- ⑤ 逸脱に関する全ての記録は、品質保証部門の承認を受けること。
- ⑥ 品質保証部門は出荷に先立ち、重大な逸脱が調査され、解決されていることを確認すること。

逸脱は、異常が発生していること（又は、異常が発生している可能性があること）を意味しており、製品品質へ影響を及ぼす可能性がある。従って、逸脱に関する規定を設けて、不良医薬品を一切出荷させないシステムが必要である。この意味で、逸脱対応の承認と出

荷時に逸脱が解決されていることの確認は品質保証部門の責任でなされる必要がある。更に、逸脱の原因追求の結果、変更が必要な場合は、速やかに変更を行うことが必要である。

一方の側面として、逸脱は、製品品質やGMP管理体制の改善へと繋がる糸口になる可能性があるため、発生した全ての逸脱（逸脱の軽重・種類に拘らず）については記録（少なくとも、どのような逸脱が生じたかの記録）すべきと考える。また、逸脱が重大かどうかは、作業レベルでは判断がつかない場合があるため、責任者へ逸脱があったことを確実に報告するためにも、全ての逸脱は記録すべきと考える。

尚、逸脱に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）を参照されたい。

4. 2.22 品質保証部門の主要な責任

第1項）現行GMP省令では製造業者（経営者）の責任は、製造所に対する

- 1) GMP 3役（製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者）の任命
- 2) 4大基準書（製造管理基準書・品質管理基準書・製造衛生管理基準書・製品標準書）の制定

によって担保されていると考えられる。従って、品質管理責任者の責任を品質保証部門の責任に移す場合、業務の管理監督の責任者は製造業者によって任命される必要がある（GMP省令改正案）。尚、事項(2)15)のうち、少なくとも、9) 変更管理の承認は管理監督の責任者が実施する必要がある。また、品質保証部門の責任の要点は出荷判定であるにとらえ、出荷判定者は製造業者が任命すべきと考えた。

第5項）製造指図書原本については第6.3条の解説を参照されたい。

第7項）自己点検及び内部監査については第2.4条の解説を参照のこと。

第8項）委受託製造では商取引的な基本契約のほか様々な事項の取り決めが必要であるが、品質保証部門には Quality Agreement に代表される品質上の契約事項に責任がある。尚、Quality Agreement については平成14年度厚生労働科学研究（檜山班森川分科会）を参照されたい。

第10項）バリデーション実施計画書/報告書の承認は本来品質保証部門の責任であると考えられるが（Q7Aでは品質部門の責任、とする）、我が国ではバリデーション責任者の責務であることから、「照査」をその責任とした。

第17項）薬事法改正により委受託製造が自由化されたことに伴い、本項を追加した。品質マネジメントが製造販売業者のみを対象とするものではなく、製造業者（製造所）にも要求されるものであることを想起されたい。両者間の双方向的な連携が委受託製造における品質保証体制の根幹であると考えられる。

5. 2.3 製造部門の責任

現行GMP省令では製造業者（経営者）の責任は、製造所に対する

- 1) GMP 3 役（製造管理者・製造管理責任者・品質管理責任者）の任命
- 2) 4大基準書（製造管理基準書・品質管理基準書・製造衛生管理基準書・製品標準書）の制定

によって担保されていると考えられる。従って、製造管理責任者の責任を製造部門の責任に移す場合、業務の管理監督の責任者は製造業者によって任命される必要がある（GMP省令改正案）。ただし、管理監督の責任者が必ずしも事項 4)-10)の業務を行う必要はないが、少なくとも 4) 逸脱の確認 と 9) 変更管理の承認は管理監督の責任者が実施する必要がある。また、製造部門の責任の要点は製造指図と製造記録の承認であるにとらえ、当業務の責任者は製造業者が任命すべきと考えた。

6. 2.4 自己点検及び内部監査

Q7 A本文では自己点検と内部監査が併記されており、その区別が明らかでない。そこで両者を明確に区分し、かつ両者を必須なものと捉えた。

現行GMP省令及び省令案では、自己点検の対象が、製造所の製造管理及び品質管理に限定されている。（あるいは、限定されているとの印象を与える。）しかしながら、製造所における品質保証には、製造所内で完結する事項に止まらず、製造業者たる法人が全社的に運用する品質保証システムの一環として実施されるものもある。例えば、苦情処理や回収処理、又は委受託先との契約、あるいは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。こうした面の自己評価については自己点検だけでは不十分であり、製造所外の第三者を含めた内部監査が必要な所以である。

GQP省令における監査は製造所の品質保証システムの確認を製造販売業者の責任で行う行為であり、他方、本項における内部監査は製造所の自立したGMPシステムの構築を目的として製造所自らの責任で実施するものである。従って、両者は異なる意図の下で実施されるものである。

尚、自己点検及び内部監査に関しては平成14年度厚生労働科学研究（檜山班小山分科会）を参照されたい。

7. 2.5 製品品質の照査

逸脱、変更等は、発生事例毎に評価・処理されていく。しかし、事例毎の単発的な評価では、検出できない異常（以下、潜在異常）／リスクがある。潜在異常／リスクを積極的に検出し、検出された潜在異常／リスクを消滅させ、製品品質の恒常性を確保する観点から、製品品質の照査が必要である。

製品品質の照査は、製品品質の恒常性の確保（含む改善）の観点からは必要不可欠な要件であり、Q7A及びCGMPでの要件となっている。Q7Aでの照査を例にすれば、製品品質の照査は、苦情・回収、不適等に対する照査である「異常に対する照査」と全ロットに対する重要な工程管理や重要な試験結果に対する照査である「製品品質の恒常性のための照査」に区分することが可能と考える。

明らかな異常等が発生している場合は、その異常等を総合的に評価するため「異常に対する照査」を製造所（企業）に法規として要求することの妥当性があると考えられる。一方、潜在異常／リスクを積極的に検出させ、その対応を要求すること、即ち「製品品質の恒常性のための照査」は製造所（企業）の自主的な努力目標の範囲であり、ガイドラインの範疇であると考えられる。従って、本ガイドラインにはQ7Aで示されている項目 1) - 7) のすべてを含めることとした。

尚、製品品質の照査に関しては平成14年度厚生労働科学研究（楡山班小山分科会）を参照されたい。

8. 2.50 5) 安定性モニタリング

安定性モニタリングには経時的な安定性評価と定期的な品質確認（市販後の安定性評価）の双方を含む。

9. 2.6 技術移転

近年、研究開発から商業生産に至る技術移転の科学的かつ合理的な根拠が重要視されるようになり、また薬事法改正により委受託製造が自由化されたことを背景に、本項を新設した。

研究開発から生産への製剤の技術移転では、開発過程でのピボタル(pivotal)な製造バッチと商業生産バッチ（プロセスバリデーションバッチ）の製造品質の同等性（consistency）が市販製剤における安全性と有効性も含めた製品品質の根幹であり、技術移転の目的とは移転前後における製造品質の同等性の確保に他ならない。同様の趣旨はQ7A12.52「プロセスバリデーションの計画」で示されており、本ガイドラインでも同一箇所製剤に関して記述しているので参照されたい。因みに、開発過程でのピボタルな製造バッチとは、Phase 3 の重要な臨床試験に使用された治験薬、生物学的同等性試験に使用された治験薬、及び申請用安定性試験に使用された試料、等を意味している。

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同等性の確保という目的とその重要性は変わらない。

従って、研究開発報告書等の技術移転に係る技術文書では事項・データの列挙ではなく、当該の技術移転において「いかにして製造品質の同等性確保を達成できるか(達成したか)」ということ合理的・科学的に説明するに足るデータと論旨が要求される。

尚、技術移転のガイドライン案は平成15年度厚生労働科学研究(檜山班齋藤分科会)で検討されており、参照されたい。

3 従業員

1. 全体の構成として、Q7Aの「3.1 従業員の適格性」の内容のうち、教育訓練について抽出し、新たに「3.2 教育訓練」の項として内容の充実を図った。

2. 3.1 従業員の適格性

- 1) 3.10 従業員に「GMPの精神」を承知する必要性を規定した。
- 2) 3.11 Q7Aの3.10の内容に「教育訓練に係る責任者」を任命することを追加した。
- 3) 3.12 製造業者の責任を明記した。尚、Q7Aの3.12は、「3.2 教育訓練」にその内容を盛り込んだ。

3. 3.2 教育訓練

第3.20~3.29項を新設し、教育訓練責任者の業務及び責任の規定、教育訓練の対象、教育訓練プログラムについての規定等、教育訓練として必要な事項を定めた。業務ごとに教育訓練プログラムを作成することを規定した。さらに、製造・試験検査、及び品質保証の責任者に対して、その職責を文書化すること(Job description)を定めているが、各部門の責任者の下位に相当する職務にも教育訓練プログラムを作成することが望ましい。

尚、医薬品の生産に係る従業員ごとに、Job description・教育訓練プログラム・教育訓練結果、ならびに教育訓練履歴を一つのパッケージにまとめておくと、当人の教育訓練の状況が容易に把握でき、有用である。

(参考出典:WHO GMP 教育訓練 10.11~10.15、EU GMP 原則、訓練 2.8~2.12、CGMP 211.25 従業員の適格性評価)

4. 3.3 従業員の衛生

第3.30~3.34項はQ7Aを改訂し、その文言を整理した。

4 構造及び設備

4.1 設計及び建設

1. 4.10 「中間製品・製品」とは、製剤工程の中間体、例えば錠剤バルクや、調液タンクの内容物を指し、製品とは最終包装された最終製品を示す。
2. 4.14 この特定作業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は必要に応じて考慮するべきである。
3. 4.15 工程内試験エリアを特定の部屋に設置するか、製造室内に設置するかは、試験の重要性、汚染確率、試験への影響などリスク分析に基づいて決定すべきである。

4.2 ユーティリティ

1. 4.21 非無菌製品製造環境の管理レベルは、「日本薬局方参考情報「非無菌医薬品の微生物学的品質特性」」や USP "1111 Microbiological attributes of nonsterile pharmaceutical products" を参考にして環境管理レベルを決定することが有用である。
2. 4.22 ペニシリン、セフェム系抗生物質などは専用の空気循環システムが好ましい。
3. 4.23 「適切な手法」とは、配管上に直接ライン名、流体名などを表示したり、表示板を吊り下げたりする場合が多い。保温、火傷防止施工の配管上の直接表示の場合は、この施工が剥離したり、損傷した場合識別困難にならないよう留意すること。
4. 4.23 「空気遮断装置」とは、U字管シールのみでは、排水配管側が満水流水などで、陰圧が発生するとシール水を引っ張り排水配管と管理区域の遮断が出来なくなるので、陰圧発生可能性部分に大気開放ラインを設置することや、一旦ファンネル等で大気開放し排水間からの逆流防止を講じるべきである。

4.3 製造用水

- 4.32 水の生菌数規格設定は、USPの" Purified water" や" Water for Injection" で各々 100cfu/mL, 10cfu/100mL と定められているので参考にされたい。

4.4 封じ込め

1. 封じ込めに関しては、専用の製造区域とあるが、物理的バリア・専用設備・空気処理システムなどの手段があり、これを解説する。

- 1) 物理的バリア：これは工場建屋を専用にする必要性はなく、最低限工場内で壁などで隔離すること。また室間差圧も考慮し、最悪の事態でも封じ込めエリアから一般エリアへの気流が生じないように設計、維持管理をすること。また試験室もこの様な抗生物質などが飛散する可能性のある試験に関しては測定機を専用化し、ワンパスのドラフターなどで試験室内での交叉汚染を防止する配慮も必要である。
- 2) 専用設備：秤量室から処理加工室（容器などに封入し飛散の可能性がなくなるまで）までを専用設備とする。包装・表示エリアはこの交叉汚染の可能性を否定できれば共用でも許容される。
- 3) 空気処理システム：これも循環する場合は封じ込めエリアのみを循環する構造とし一般エリアとの循環共用は避ける。これは最悪の場合に備えて循環ダクト内部まで清掃することは困難なためである。場合によっては、系外への排気部分にも高性能空気フィルターなどを設置し、飛散防止を講じることも考慮すべきである。

2. 4.41 このような強い感作性の強い製品を、共用設備で製造する場合の考慮点の一例を示す。

1) 徹底した洗浄

例えばガスケット、パッキングなど解体できる部品は全て解体し手洗浄なども含めて徹底した洗浄を実施する。

2) 残留の否定

残留に関しては、部品を浸漬、スワブしたり、組み付け後最終リンス液を分析し、基本的に検出限界以下を担保する。

3) 製造キャンペーン

製造計画でも、極力高感作性物質を連続バッチで製造したりして、一般製品との交叉汚染を極力へらすことを考慮する。

5 工程装置

5.1 設計及び組み立て

1. 5.11 装置接触表面は、中間製品・製品の品質を変化させない様に考慮する。具体的考慮点を次に例示した。

- 1) 耐薬品性

中間製品・製品が装置接触面を反応、腐食させないこと。

- 2) 溶出性

装置接触部からの、溶出により中間製品・製品の品質を損ねないこと。高分子部材（ホース、パッキング、フィルター、カラム、ライニング）からの溶出は特に留意し、必要によって供給者から溶出特性のデータなどを入手し、中間製品・製品との配合禁忌や反応性を確認する。また接製品表面部材の安全性を担保するために、供給者から安全性評価（毒性試験等）に係るデータの入手も重要である。この要求点はCGMP 21CFR 211.65(a), (b)にも同様な記述がある。

- 3) 吸着性

この評価も、特に液剤における高分子部材への吸着性の評価が重要である。

2. 5.14 潤滑油、熱・冷媒と中間製品・製品と接触する可能性のある場合（例えば攪拌機のシャフト、ポンプ等回転機など）はこの食品適合のような安全性をもった流体を使用する。

3. 5.15 閉鎖系の装置の使用が好ましいが、混合機、乾燥機などのディスチャージ部分、タンクの呼吸（ベント）配管など開放部分が考えられる。前者の場合は出来る限りカバーを掛けたり、後者は1 μ m程度のベントフィルターを設置し汚染防止、飛散防止を防止する。

5.2 装置の保守及び清掃

1. 5.21 「装置清掃実施の清掃有効期間」とは、必要に応じて装置使用後洗浄を実施するまで、及び洗浄後使用するまでの放置時間の制限を設定し、使用時の装置の清浄を担保することである。

2. 5.23 キャンペーン生産などのように同一品目を連続バッチ製造する場合は、バッチ間で必ずしも洗浄は必要ない場合もある。ただし、この場合には付着物、残留物が連続バッチ製造中に劣化や変敗して不純物となるリスク分析を行い、バッチ間の洗浄実施の必要性を確認する必要がある。
3. 5.26 装置の状態表示とは、例えば「製造中」「洗浄完了」といったGMP上の状態表示である。
4. 5.25 計器の校正頻度は、本文に記載されている校正時に基準幅からの逸脱が判明した場合のリスク及び調査方法を考慮し、校正インターバルを決定する。初期は頻度高く校正し、逸脱が確認されない場合はインターバルを延長する手法もある。

6. 文書化及び記録

1. 6.1 文書管理システム

- 1) 6.10 医薬品のGMP管理を含む品質マネジメント（品質保証）に関連する事項は全て文書化することにより、関与する者の認識を統一化させる必要がある。医薬品の「生産」に限らず、より広い意味を持たせるために「中間製品・製品の生産を含む品質マネジメントに係る全ての文書」の記載にした。文書管理基準（手順）を決めるための最低必要事項を「作成、照査、…」の項で規定した。
- 2) 6.11 一度作成された文書は改訂、廃止回収される運命を持っている。履歴を残すことにより、該当する文書の歴史を含むトレーサビリティが判明し、かつ文書管理の中で特に重要な「最新版管理」を行うことを規定した。
- 3) 6.12 医薬品の品質保証業務には、当該製品の研究開発から商業生産ならびに市場への出荷後の事項に関する多くの文書が作成され、かつ保存される。保存規定を作成することにより、関係者が変わった場合に、どのような文書が存在し、どのように保存されているかを規定することが必要である。また、今後の製造販売承認にあたっては、研究から商業生産に至る開発過程の一貫性を企業として示す必要があり、文書類の保管は従来に増して重要である。
商業生産になった場合、製造所において作成・保存される文書類の事例を下に記載する。

A：製品標準書

現行GMP省令第4条に規定されている文書を意味する。本標準書は生産する医薬品の「製造承認事項」及び「製造手順」を記載した文書と定義されているが、それに加えて「製造承認書」では記載できなかった詳細事項を記載した文書であり、製造される医薬品の製造及び品質管理の基準を示す文書でもある。製品標準書については本章解説4.「製造指図書原本及び製品標準書」の項も参照のこと。

B：各種基準書

基準書とは、大きな管理区域（製造、品質）におけるGMP管理の概要を規定した文書である。現行GMP省令第5条及び第7条に規定されている「製造管理基準書」「衛生管理基準書」及び「品質管理基準書」を意味する。また、品質保証全般にわたる企業ポリシーや各部門ならびに職責の権限を記述した「GMP管理規定」も基準書として取り扱う必要がある。

尚、「品質管理基準書」の場合、使用する原材料等の製造所への入荷以降の規定が記載されているが、品質マネジメントの観点からは「使用する原材料等の購入の適格性判断」も品質管理基準書で規定されるべき項目と考える。

C：手順書

手順書とは、各種基準書の規定を実地に実施するための詳細手順を具体的かつ詳細に記載した文書である。以下事例を示す。

- ・出荷に関する手順
製品が製造所から出荷させる規定を記載した文書詳細手順（可否判断を含む）。
- ・逸脱管理に関する手順
規定された製造管理、試験検査管理及び品質保証規定からの逸脱が生じた場合の調査及び是正措置の方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・変更管理に関する手順
製品の製造管理と試験検査管理及び品質保証規定を変更する場合の方針を規定した文書。
- ・苦情処理に関する手順
出荷された製品に関する供給先を含む第三者より提起される苦情への対処方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・製品回収に関する手順
出荷された製品を回収する場合の方針規定ならびにその手順を記載した文書。
- ・自己点検に関する手順
製造所のGMP管理状況を定期的に自己（自社内）点検する際の方針規定ならびにその手順を記載した文書。

・教育訓練に関する手順

経営者、及び製造所を含む関係部署の管理職、責任者及び従業員のGMPならびに各職責に関する理解と技能を向上させるための教育方針規定ならびにその手順を記載した文書。

・バリデーションに関する手順

バリデーションの手法、計画、実施及び評価方法規定ならびにその手順を記載した文書。

・記録類

規定された手順内容を実施したことの過程と結果を記載することを目的とする文書。記録類は記録者により記載項目が異なるないように、記載事項を予め規定した様式で作成されることを推奨する。

- 4) 6.13 文書類は実際の作業を行う人間が「理解できる言語と文書でなければならない」と規定した理由は、今後の国際化を踏まえ、海外で製造され日本に輸入されてくる医薬品の生産に従事する者が英語、中国語等日本語以外の言語を理解する場合には、それら従事者が理解できる言語で文書類を作成する必要があると考えたことによる。
 - 5) 6.14 作成される文書類は多岐に渡り、かつ複雑に相互関係を有している。単独で使用される文書類は少数であり、多くは多数の文書類・記録類を合わせて用いることになる。そこで「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理解できるように作成すること」の規定を記載した。文書間の関係を明確することにより、作業ミスの軽減が図られると考えている。
 - 6) 6.15 本項は記録作成時の基本的事項であるが、医薬品生産の現場では日常の活動において常に注意が必要である。
 - 7) 6.16 本項は複数の製造場所の場合と、電子記録の場合を念頭においたものである。インターネット時代への対応。
 - 8) 6.17 本項では文書類の保存方法を規定した。電子化、光化での保存が発展している今日、本項は必須項目になる。
 - 9) 6.18 上記に加えコンピュータ時代への対応を見据えた規定を記載した。
2. 第6.2条以後は製品の「製造、試験検査管理」に焦点を絞って、必要とされる文書類を「規格」・「製造」・「試験検査管理」の順に列記した。周辺領域については、当該章で別途

規定するのが良いと考えた。

3. 6.2 規格

6.2 中間製品・製品の製造に用いられる原材料等に関する規格（及び分析方法）に関する文書は、原材料等を他社から購入するケースが多い医薬品製造メーカー（製造所）にとっては必須の文書である。

4. 製造指図書原本及び製品標準書

6.3 製造指図書原本とは Master Batch Record と呼ばれるものであり、一連の製造キャンペーンにおける製造指図書（ロット製造指図書・記録 - Batch Record、次項5. 参照）の雛型となるものである。

現行GMP省令で作成が義務づけられている製造に係る文書には製品標準書と製造指図書がある。「製造指図書は製品標準書（等）に基づいて作成すること」と規定されていることより、本ガイドンスの本文ではQ 7 A. 6.41 で述べられている製造指図書原本よりむしろ製品標準書に記述すべき事項に関する規定を記載する必要がある、との意見があった。しかしながら、Q 7 Aの文書管理の項の製造指図書原本を本ガイドンスで我が国固有の製品標準書に書き換えることは今後のGMPの国際調和の観点から齟齬を生じる可能性があるため、本文第6章では製品標準書について言及していない。他方、Q 7 Aで規定される製造指図書原本の記載内容の一部には、我が国では製品標準書で記載される事項もあり、必ずしも現状にそぐわないことから、製造指図書原本の概要については本ガイドンスの本文ではなく当解説に記載することとした。下記の通りであり、Q 7 Aに従った。

6.30 「製造指図書」は原本を複写し複写物をロット毎の製造に用いられるケースが多いので、原本内容が正しく最新版であることを証明するために複数の責任者（ひとつは品質保証部門）の署名を規定した。製造指図書に記載すべき事項を以下に示す（Q 7 Aの当該記載部分を流用）。

- 製造する製品・中間製品の名称。文書管理番号が定められている場合には、当該文書管理番号。
- 特別な品質特性を明確にするため、特定された名前又はコードで指定された原材料等に関する全てのリスト。
- 当該の工程で用いられる原材料等の量又は比率に関する正確な記述（計量単位を含む）。量が定められていない場合、各ロットサイズ又は製造時に用いる比率の計算を含むこと。量のばらつきの範囲について正当化されている場合には、これを含むこと。

- 製造場所及び主要な製造装置
- 製造指図書原本の詳細としては、次の事項を含む：
 - 作業順序。
 - 使用されるプロセス・パラメーターの幅。
 - 必要な場合、検体採取指図及び工程内試験の判定基準。
 - 必要な場合、個々の工程又は工程全体の完了時間の制限。
 - 工程の適切な段階又は時間での期待収量の幅。
 - 必要な場合には、特別な注意事項又は予防注意若しくはそれらの参照事項。
 - 使用の適合を保証するための製品・中間製品を保管するための指図。これには、表示材料・包装材料、必要な場合には、期限を定めた特別な保管条件が含まれる。

製品標準書の記載内容についてはGMP省令第4条に定められているが、製造承認事項等を記載した総括部分の他、通例、製造に関する部分と試験検査に関する部分を合わせた3部構成として作成される。本項で示した製造指図書原本における記載事項に関しても必要に応じて製品標準書の製造に係る部分に取り込むことが望ましい。尚、製品標準書の一部として製造指図書原本が構成されることは差し支えない。

製品標準書の作成にあたり留意すべき重要事項は次の4点である。

- 1) 製造業者が作成するものであること（GMP省令）。すなわち、製品標準書は品質マネジメントに関して、製造業者（経営者）の製造所ならびに当該製品に関する責任が担保された文書である（第2章解説4.及び5.）。
- 2) 製品標準書の記載内容については、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（本文第6.31条では製造指図書原本に対する必要事項として記載）。
- 3) 製品標準書は当該製品における具体的な製造ノウハウを示す唯一の公的文書であること。
- 4) 前項に関連して、製品標準書は試験検査も含めた製造方法の変更の履歴が明示されるべき変更管理上の文書でもあること。

5. 6.4 ロット製造指図・記録

製造ロット毎に製造に関する記録を作成しなければならない。本記録を「ロット製造指図・記録」と規定した。「指図・記録」と記載した理由は、多くの製造業者において、「指図」と「記録」部分を一枚の紙の左右に分けて記載し、実際の製造時にロット製造記録様式として用いている現状を配慮したからである。