

厚生労働科学研究費補助金

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
(H17-医薬-040)

平成17年度分担研究報告書
医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究
ガイドライン英語訳を除く添付資料付き

分担研究者 檜山 行雄

平成18年(2006) 4月

厚生労働科学研究費補助金（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

平成17年度 分担研究報告書

医薬品の品質管理監督システムのあり方に関する研究

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”（以下医薬品 GMP 研究）の成果である医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行った。GMP 省令、通知とともに使える「指針」をガイドラインを基礎として編集し直した。これにより、「GMP 事例集」に併載できる構成となった。

ISPE（国際製薬エンジニアリング学会）の欧州 GMP 会議において、改正薬事法下の規制体系の概説を述べるとともに、「医薬品 GMP 研究」の成果を解説した。改正薬事法下の規制体系が欧米のそれに対応がつきやすいこと、又、比較的柔軟な規制体系となったことに対する好評価を受けた。16年度の「医薬品 GMP 研究」成果であるガイドラインの英語訳に取り組み、医薬品製剤 GMP ガイドライン、技術移転ガイドラインの参考訳を作成した。

医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。海外、国内の機会を捉え「製剤開発」ガイドライン、「品質リスクマネジメント」ガイドライン、PAT、「医薬品 GMP 研究」の成果を述べ、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演し、同時に参加者からの意見収集に努めた。これらから、医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び④企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられた。

研究協力者

西畑利明（参天製薬株式会社）、小山靖人（日本イーライリリー株式会社）、齋藤泉（塩野義製薬株式会社）、只木晋一（埼玉県衛生研究所）、秋元雅裕（東レ株式会社）、伊井義則（小野薬品工業株式会社）、池田一史（田辺製薬株式会社）、生藤正敏（参天製薬株式会社）、井崎正夫（三菱ウェルファーマ株式会社）、石井勇司（静岡県）、石川茂行（田辺製薬株式会社）、井手貴人（持田製薬株式会社）、今井昭生（エーザイ株式会社）、今村雅志（富山化学工業株式会社）、大池敦夫（日本イーライリリー株式会社）、岡田浩（埼玉県健康福祉部）、香川一浩（東京都）、香取典子（国立医薬品食品衛生研究所）、川上良一（尼崎化学合成株式会社）、河村浩史（静岡県）、紀井良明（メルシャン株式会社）、木村行彦（中外製薬株式会社）、栗原陽子（大阪府）、酒井康行（中外製薬株式会社）、坂本知昭（国立医薬品食品衛生研究所）、佐川智子（帝人ファーマ株式会社）、澤部善之（大阪府公衆衛生研究所）、三川正明（日本オルガノン株式会社）、村主教行（塩野義製薬株式会社）、出口収平（大日本住友製薬株式会社）、畑田幸栄（株式会社住化分析センター）、濱地洋三（株式会社応用医学研究所）、原芳明（ザルトリウス株式会社）、守屋喜代志（エーザイ株式会社）、柳原義彦（独立行政法人医薬品医療機器総合機構）、渡辺恵市郎（日揮株式会社）

A. 研究目的

医薬品規制国際調和会議(以下 ICH という。)
「製剤開発」ガイドライン(Q8)、及びICH「品質リスクマネジメント」ガイドライン(Q9)の内容を平成17年4月施行の改正薬事法下に取り込むための「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成を3年計画で行なう。新医薬品のみならず市場にすでにある重要製品に適用可能なものをめざす。改正薬事法によって、承認書への製造法記載、GMPの承認要件化が国内外同一規制とされた。一方、国際的には「製剤開発ガイドライン」が採択され、新薬承認申請時の「製剤開発の経緯」の項に記載する内容にとどまらず、承認後にも継続して行われる製法変更用いる文書とも位置付けられた。「品質リスクマネジメント」の原則は最終的に患者への品質リスクを最優先におくこと、及びリスクの程度によりリスクマネジメント・品質マネジメントに割く労力を決めることである。これらの国内外の薬事規制動向が目指すものは高信頼の品質管理監督体制の確立及び行政の関与の一層の合理化・効率化である。これらのため、「医薬品品質管理監督システム」のガイドラインの作成が必要となる。成果としてはすぐれた品質が継続的に確保されること、技術革新などに柔軟かつ効率的に対応できる行政体制構築への貢献が期待できる。

B. 研究方法

本年度は平成14年度から3年をかけて行った“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究(H16-医薬-59)”(以下「医薬品GMP研究」)(参考文献1)の成果を精査するとともに、国際的な動向を睨みながら、包括的な医薬品品質監督システムのあり方の要件を洗い出す。「医薬品GMP研究」の成果である医薬品製剤GMPガイドライン、技術移転ガイドライン及び試験検査室管理ガイドラインに関する広報活動を内外で行った。この

過程において、省令、通知とともに使える指針を、ガイドラインを基礎として編集してほしいとの要望があった。このため、具体的な作業としてはガイドラインから省令及び通知と同義の記載を取り除く作業を行った。

海外において「医薬品GMP研究」の成果発表を行ったところ、英語訳の強い要望があったため、成果のガイドラインの翻訳を完成させ公表することとした。

国内外における学会、講演会などの機会を捉え、ICH専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。これを基に医薬品の品質管理監督システムに必要な要素の抽出を行った。

2年目には高信頼かつ高効率の品質管理監督システム構築のための指針案を作成する。最終年度には包括的医薬品品質監督システムガイドラインの運営評価を行なう。又2年以降には、品質管理監督システムの必須要件であることが明らかであるにかかわらず、我が国においては概念・運営ともに未定着である「変更管理」に関する指針を作成する。

C. 研究結果

C1 ガイドラインの指針への編集及び参考英語訳の作成

平成16年度の厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究(H16-医薬-59)」において、わが国初となる包括的な医薬品製剤GMPに係る指針を検討し、今後のGMPのあるべき姿として、「医薬品製剤GMPガイドライン」(以下「GMPガイドライン」という。)を提示した。

今年度は、GMPガイドラインの考え方を国内製薬企業に広く知らしめ、企業のGMPに係る自主的な活動により一層貢献できるよう、当GMPガイドラインを再検討したものが厚生労

働省の「GMP 事例集」に掲載されることを企図し、改訂作業を実施した。その結果として、「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」（以下「GMP 指針」という。）を作成した。（添付資料1）

本 GMP 指針を作成するにあたり、GMP ガイドラインに対して次の方針で改訂を施した。

1. GMP 指針は、「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。）、及び施行通知（平成17年薬食監麻発第0330001号）等の関連する通知を補完するものであり、これらの行政文書の記述並びに用語との整合性を確保する。
その結果として、医薬品・医薬部外品 GMP 省令や関連の通知等で既に記載されている事項は、重複記載となれば二重基準となって当該事項の規定を曖昧にする可能性があるため、GMP 指針から削除した。例えば、品質部門の重要な責任には出荷可否決定と変更管理の承認が含まれるが、いずれも医薬品・医薬部外品 GMP 省令で規定されているため、GMP 指針における「2.2 品質部門の責任」では出荷可否決定及び変更管理の承認について記載していない。
2. GMP ガイドラインは ICH Q7A（平成13年医薬発第1200号「原薬 GMP のガイドライン」）を参考とし、国際的な評価にも耐えうるよう欧米の GMP 等との整合性にも配慮されている。本 GMP 指針においても、欧米の GMP 等との整合性を引き続き考慮する。
3. 研究報告書として作成された GMP ガイドラインとは異なり、厚生労働省より発出されることを目的とした本 GMP 指針では、指針

としての性格を優先し、GMP ガイドラインにおける研究的な記述を削除する。

従って、GMP ガイドラインにおいて、研究の意義や概要を述べた部分は削除又は修正した。さらに、GMP ガイドラインでは、ガイドライン本文の根拠や留意点、或いは ICH Q7A との関係の説明するため、ガイドライン本文（第1部）に加え第2部として解説編を設けているが、この解説編も削除した。ただし、解説編の事項の内、GMP 指針を補完する重要事項は GMP 指針では当該項目に対する脚注として記述し、GMP 指針の理解の一助とした。

4. GMP ガイドラインには、その運用が国内の製薬企業にとっては時期尚早と考えられる事項も含まれている。即ち、ガイドラインの記述の意図が不十分に理解された結果、品質に係る問題を惹起しかねない危惧がある事項があり、GMP 指針作成にあたってはこの点にも留意する。
例えば、GMP ガイドライン「14 不適合製品及び再加工」における再加工・返品・再出荷がこの事例にあたり、GMP 指針では削除した。

以上の改訂方針に従った検討を行い、GMP 指針を作成した。なお、今後の GMP のあるべき姿をしめすという GMP ガイドラインの理念は本 GMP 指針でも一貫しており、本質に係る変更は生じていない。

上記と同様の方針で「技術移転ガイドライン」及び「試験検査室管理ガイドライン」においても編集作業を行いそれぞれ「医薬品製造技術移転指針」（添付資料2）、「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」（添付資料3）を完成させた。

16年度の「医薬品 GMP 研究」成果であるガイドラインの英語訳に取り組み、医薬品製剤

GMP ガイドライン、技術移転ガイドライン参考翻訳を作成した。(添付資料4及び添付資料5)

C2 医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取

ICH 専門家作業部会で採択された「製剤開発」及び「品質リスクマネジメント」ガイドラインの下での医薬品の品質管理監督システムがどのようなものであるべきかの調査を行った。ISPE (国際製薬エンジニアリング学会) の欧州 GMP 会議(17年9月、添付資料6)、米国 AAPS 審査ワークショップ(10月ワシントン、参考文献2)、欧州製薬協との製剤開発・PAT(Process Analytical Technology)に関する意見交換会議(9月ストックホルム)、インターフェクスジャパンセミナー講演(5月東京)、化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会講演(7月秋田)、製薬協 GMP 事例研究会講演(11月大阪、東京)など海外、国内の機会を捉え「製剤開発」ガイドライン、「品質リスクマネジメント」ガイドライン、PAT、「医薬品 GMP 研究」の成果を述べ、医薬品の品質管理監督システムに関する見解を講演した。同時に参加者からの意見収集に努めた。

ISPE 欧州 GMP 会議において、改正薬事法下の規制体系の概説を述べるとともに、「医薬品 GMP 研究」の成果を解説した(添付資料7)。日本の改正薬事法下の規制体系が欧米のそれに対応のつきやすい製造販売承認となったこと及び欧米と比較し柔軟な規制体系となったことに対する好評価を受けた。一方、省令、通知をはじめ英語による詳細な情報が無いため、初等的な質問が数多く出された。この会議では、①ICH 地域のみならず、インド、中国など医薬品生産に係わる重要地域間の規制に関する相互理解の重要性、②品質管理監督システムの重要性、③企業から行政への説明責任の重要性、④行政間の信頼確保のための、行政機関内の品質管理監

督システムの重要性が主張された。

US-FDA、ISPE 及び米国薬学会共催ワークショップ、科学とリスクに基づく医薬品の品質評価会議(10月5日—7日)は、主要国における医薬品の品質に関するトピックの講演やテーマごとの専門家会議による討論が行われた。(プログラムの詳細は参考文献2参照)「新たな品質システムパラダイムを具体的に運用するための規制当局と申請者(企業)がどのように共通の認識をもつべきか」という目的に合わせて、US-FDA、EU、日本及び企業団体より基本概念やそれに対する取り組みの講演が行われた。専門家会議として、(A) 製剤開発

(Pharmaceutical Development, PD) : 製剤開発に含まれる情報、含まれる情報により生じる利益・不利益、PD 資料の提出・審査のあり方について、(B) CMC 規制プロセス (CMC Regulatory Process) : 申請及び審査プロセス業務の効率化について、(C) CMC 規制に関する合意 : 申請・登録事項について、また審査完了後の CMC 規制に関する合意・契約について、

(D) コミュニケーション (Communication) : 製品のライフサイクルを通じての申請者—規制当局間のコミュニケーション、知識の共有のための新しい考え方、(E) デザインスペース

(Design Space, DS) : 定義・開発・記述のあり方と審査・承認の実際と更新について、(F) QbD (Quality by Design) の工程操作への適用 : 事例研究 (Wyeth Research の徐放性錠剤開発における QbD の事例と Abbott における錠剤の質量管理の事例紹介と考察)、(G) QOS (Quality Overall Summary, 概要資料) : 審査の効率化に向けた概要資料の導入とそのあり方について、(H) 革新と継続的な改善 : 近代的な医薬品品質システムにおける“継続的な改善”のあり方と“科学とリスクに基づいた医薬品評価”が“継続的な改善”に対して与える影響について、(I) 市販後の変更管理 : 新たなパラダイムでの市販後変更管理(評価)の医薬品の評

価における役割について、(J) 医薬品の審査と GMP 査察の統合：医薬品の CMC 審査と GMP 査察の統合について、(K) 医薬品評価の実際：新たなパラダイムに向けて提案された QbD に対する規制当局における審査のあり方と効率的な CMC 審査を達成させるために何をすべきか、

(L) QbD の工程操作への適用：事例研究

(Schering-Plough Research Institute における原薬合成への適用事例と Glaxo Smith Kline における PAT/QbD の導入事例、及び考察) が開催され、テーマごとに専門家が集まり、質疑応答及び討論が行われた。筆者は日本のモジュール 2 (品質概要) に関する講演を行うとともに (添付資料 8)、QOS (Quality Overall Summary, 概要資料) の専門家会議の座長を努め議論をまとめた。(添付資料 9) 12 にわたる、専門家会議からは、①企業と行政も製品設計、生産にわたる一貫した管理システムをもつべきであること、②企業・行政ともに技術革新を進める体制をつくるべきであること、③薬事規制を効率化すべきであること。このためには、ICHQ8 のデザインスペースの活用、申請書モジュール 2 による効率的な審査、薬事法制上の約束を限定的にすること、企業の自主性を高めることが挙げられた。

欧州製薬協との製剤開発・PAT(Process Analytical Technology)に関する意見交換会議では PAT を基礎においた製剤開発申請資料を基に、継続的改善、リアルタイムリリース、バリデーション、スケール・場所の変更手続き軽減及び安定性監視の軽減といった薬事法制からくる規制に関し議論した。(詳細は参考文献 3) 化学工学会関東支部 GMP・バリデーション見学会では企業・大学関係者と PAT(Process Analytical Technology)にまつわる技術革新の必要性、薬事法制からの制約を中心に意見交換を行った。この二つの PAT 関連の会議の共通点は技術に関する話題と薬事法制の規制の話題が同時並行で議論されたことである。企業からの

意見は技術革新へ対する薬事法制には不必要な規制が多いとの指摘と企業からの説明へ行政が十分応えていないとの批判が主なものであった。

米国食品医薬品局研究所訪問 (10 月 4 日) (Division of Product Quality Research, White Oak Life Science Building, Silver Spring, Maryland) では、米国行政研究機関における医薬品等の品質確保やその基準の設定に必要な技術的アプローチについて、意見交換を行った。Division of Product Quality Research では、Chemistry team, Physical pharmacy team, Biopharmaceutics team から構成されている。研究のキーワードとして、Support, Policy, Safety, Industrization, Post market, Risk management が挙げられ、Research → Regulatory Policy → Review and Regulation → Research のサイクルを柱とした、「安全性と有効性を評価及び予測のため、また医薬品、生物製剤又は機器における新規のアイデアを生み出すための“科学とは趣の異なる製造を可能とさせるために必要な科学”」と表現される“Critical Path” Research の紹介があった。

D. 考察

「医薬品・医薬部外品 (製剤) GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなる。一方、これらの指針は厚生労働科学研究班が作成・提案した「GMP 査察のチェックリスト」(参考文献 4) の評価参照として使われ、行政側からの参考としても活用が期待される。このような企業・行政双方から使われる参照の存在は企業・行政間の議論の土台となり、品質保証体系の継続的改善・発展に貢献できるものとする。

ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスをより容易に理解してもらう役割を果たすと同時に国際的な議論の土台となることが期待される。英語そのも

のに関しては、地域により日常語も含め、用語の意味が大きく異なることに、注意が必要である。理解の行き違いを感じた場合は事例をとりあげるなど具体的なコミュニケーションをとることが重要であろう。

医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。一方企業内の品質管理監督システムを支援するためには、行政内部における呼応する品質管理監督システムの必要性も挙げられた。ICH において 2005 年 6 月には Quality System (Q10) ガイドラインの議論が再開された。製品ライフサイクルを通じた包括的品質システムの具体的な上位概念には、現在の GMP を補完すること、ICH の Q ガイドラインの要点を適用したシステムであること、及び継続的改善を推進するシステムであることの 3 つが含まれる。(参考文献 5)

FDA の研究施設訪問で説明を受けた「製造を可能とさせるために必要な科学」に関して、FDA との議論をも踏まえ、行政側の役割を考察するならば、「すでに一般化した技術に基づく製品評価は企業からの製剤設計・プロセス設計の提案を受け、評価すべきである。一方、未だ一般化していない技術を用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立にある程度自ら関与すべきである。」となるであろう。

E. 結論

「医薬品・医薬部外品（製剤）GMP 指針」および「医薬品・医薬部外品 GMP 試験検査室指針」は医薬品・医薬部外品省令・通知と合わせ、企業へのガイダンスとなるとともに、行政へ対

する参考としても活用が期待される。ガイドラインの参考訳は海外の企業・行政関係者に日本の GMP のガイダンスを、より容易に理解してもらう役割を果たす。医薬品の品質管理監督システムに関する意見聴取をまとめると医薬品の品質管理監督システムに必要な要素は①品質に対する経営者層のコミットメント、②科学とリスクマネジメントに基づいた、製品開発・製造工程開発、③リスクマネジメントに基づいた製造工程管理、④企業集団内における知識・技術の伝達、及び⑤企業から行政当局へ対する品質管理監督システムに関する適切な説明が挙げられる。これに加え、一般化していない新技術などを用いた製品に関しては、評価をするためのサイエンス確立へは行政自ら関与すべきである点も重要である。

F. 健康被害情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

小山靖人、檜山行雄：医薬品製剤 GMP ガイドライン—これからの GMP のあるべき姿と国際調和 PHARMA TECH JAPAN, 21, 1365-1376(2005)

檜山行雄 坂本知昭：GMP をめぐる動向について、医薬品研究 37(1) 42-56 (2006)

檜山行雄：医薬品に関するトピックの動向—Q9—、医薬品研究 37(2) 131-139 (2006)

2. 学会発表

檜山行雄 “医薬品の品質保証における承認書の役割” 製剤機械技術研究会大会講演 2005 年 4 月 東京

檜山行雄 ‘Process Analytical Technology と医薬品品質保証の展望’ インターフェクス ジャパンセミナー 2005 年 5 月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証と Process Analytical

Technology' 化学工学会関東支部 GMP・バリ
デーション見学会講演会 セミナー、秋田大学、
2005年 7月

三川正明、「製剤開発と治験薬GMP/技術移転にお
ける品質保証」日本QA研究会 GCP部会教育講演
会「GMPにおける品質保証のあり方」

小山靖人、「医薬品の品質保証のあり方 - 「医
薬品製剤GMPガイドライン」の検討をもとに
-」 日本QA研究会 GCP部会教育講演会「GMP
における品質保証のあり方」平成17年10月
坂本知昭、「品質管理と分析法バリデーションに
ついて」、三重県薬事高度化研修 平成17年10月
三川正明、「技術移転における品質保証（技術移
転ガイドライン）」安定試験研究会 第3回例会
平成17年11月

檜山行雄 “製剤開発とリスクマネジメント”
製剤機械技術研究会 第15回大会 講演
2005年11月 東京

檜山行雄 ‘医薬品品質保証に係わる最近の動向
について’ 製薬協 GMP 事例研究会 2005年11
月 大阪、東京

斉藤 泉 「委受託(アウトソーシング)におけ
る技術移転(ガイドラインと品質保証)」東薬工
会員セミナー平成17年12月

渡辺恵市郎、特別講演「変更管理と品質保証」第
14回埼玉県医薬品GMP等研修会、埼玉県製薬協会、
平成18年2月

坂本知昭、檜山行雄、「科学及びリスクに基づく
医薬品品質試験検査の質の維持とその管理に関
する考察例」、日本薬学会第126年会平成18年3月

Yukio Hiyama, 'Global GMP Harmonization-
Japanese Perspective' ISPE European GMP
Conference, 2005年9月 チェコ プラハ

Yukio Hiyama, 'Japanese CMC Review
System with Quality overall Summary'
AAPS/FDA/ISPE workshop on CMC
Assessment, 2005年10月 米国 ワシントン

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし。

添付資料

添付資料1 医薬品・医薬部外品（製剤）GM
P指針

添付資料2 医薬品製造技術移転指針

添付資料3 医薬品・医薬部外品GMP試験検
査室管理指針

添付資料4 GMP Guideline for Drug Products
2004 version

添付資料5 Guideline for Technology
Transfer 2004 version

添付資料6 プラハ ISPE プログラムと報告。

添付資料7 ISPE Prague September 19-21 2005

添付資料8 AAPS workshop on Pharm Quality
Assessment

添付資料9 AAPS Workshop Breakout Session
G: QOS

参考文献

1 平成14年度—16年度 厚生労働科学研究
「医薬品の最新の品質管理システムのあり
方・手法に関する研究」報告書、主任研究者 檜
山行雄

2 平成17年度 厚生労働科学研究「経皮吸
収製剤における品質確保に関する研究」分担研
究者 坂本知昭一本研究班の1分担

3 平成17年度厚生労働科学研究 分担研究
報告「新技術を用いた製造法の承認書記述及び
GMP 管理に関する考察」分担研究者 檜山行
雄

4 平成17年度厚生労働科学研究 分担研究
報告「規制管轄当局の GMP 査察に関わる研
究：システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェッ
クリスト提案」檜山 行雄

5 平成17年度厚生労働科学研究 分担研究
報告「製剤開発・製造プロセス開発の妥当性検
証に関する国際動向調査研究」檜山 行雄

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	20
7.	製造及び工程内管理	21
7. 1	製造作業	21
7. 2	時間制限	21
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	27
11. 1	バリデーション方針	27
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	30
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）	32

平成17年4月から施行される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い、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ダ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、確認し、及び承認すること。
- 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オ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条のバリデーシオ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おいては、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、開発段階における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が作成し、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。)が承認するものとする。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。⁷
 - 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収載の規格以外の品質の水を使用する場合に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、清缶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、エアブレイク等が該当する。

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収載の製薬用水(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、構造設備の各部品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¹⁷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フラッシング洗浄等を考慮すること。