

大項目 6: システム名称: 製造システム(無菌)	
中項目 6-10: 防虫・防そ管理(手順書に基づく製造に係る施設の防虫・防そ管理の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
製造に係る施設の防虫・防そに関する事項を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書	6-10-1 6-10-2 6-10-3 6-10-4
文書に規定した事項に基づいて製造に係る施設の防虫および防そ管理をおこなっていること。 ・防虫管理記録 ・防そ管理記録	省令第 10 条第 9 号

大項目6: システム名称: 製造システム(一般無菌)	
中項目 6-11: 作業着管理(手順書に基づく製造に係る職員の作業着管理の活動状況)	
確認項目と確認文書	小項目
製造に係る職員の作業着管理の手順(注8)を定めた文書を作成し保存していること。	6-11-1
・製造管理基準書	6-11-2
・衛生管理基準書	6-11-3
・職員の衛生管理に関する手順書	
手順に従って製造に係るの作業着管理を行っていること。	
・作業所の実地確認	

注9: 作業着管理において留意すべき事項

- 1 従事する作業に適した作業着(頭、顔、手および腕のカバーその他の保護具を含む)を定めること。(GMP 指針 3.30)
- 2 作業着の交換頻度を定めること。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 8.(4)イ(7)、GMP 指針 3.30)
- 3 作業着の洗濯等清浄化の手順を定めること。(GMP 指針 3.30)
- 4 作業着の更衣手順を定めること。(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 8.(4)イ(7)、GMP 指針 3.30)

大項目6:システム名称:製造システム(一般無菌)	
中項目 6-12:衛生管理(手順書に基づく製造に係る設備・機器および職員の衛生管理の活動状況)	
確認項目と確認文書	小項目
製造に係る設備・機器および職員の衛生管理に関する手順書には、設備・機器および職員の衛生管理において留意すべき事項(注10)を定めていること。 ・衛生管理基準書 ・品目ごとの製造に関する製造管理手順書	6-12-1
	6-12-2
	6-12-4
	6-12-5
	6-12-6
	6-12-7
	6-12-8
	6-12-9
	6-12-10
	6-12-11
	6-12-12
	手順に従って製造に係る施設・設備および職員の衛生管理を行っていること。 ・職員の衛生管理記録 ・構造設備の衛生管理記録 ・品目ごとの製造に関する製造記録

注10:製造に係る設備・機器および職員の衛生管理において留意すべき事項

1 構造設備についての次の事項

- (1)作業区域について、清浄の程度等作業環境の管理の程度を適切に設定し、管理すること。(省令第24条第1号)
- (2)清浄を確保すべき構造設備を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(ア))
- (3)清浄を確保すべき構造設備の清浄間隔を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(イ))
- (4)清浄を確保すべき構造設備の清浄作業の手順を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(ウ))
- (5)洗浄の手順が適切であることを保証するために、当該洗浄方法についてバリデーションを行うこと
- (6)清浄を確保すべき構造設備の清浄確認の手順を明確にすること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)ア).(エ))
- (7)清浄を確保すべき構造設備の清浄状態を適切な方法で識別表示すること。(GMP指針4.75)
- (8)洗浄の手順が適切であることを保証するために、適切な間隔で定期的に清浄状態を監視測定すること。(GMP指針11.66)

2 職員についての次の事項(薬食監麻発第0330001号第3章第3の8.(4)イ))

- (1)職員の更衣の手順を明確にすること。
- (2)職員の健康状態の把握の手順を明確にすること。
- (3)手洗方法を明確にすること。

大項目6: システム名称: 製造システム(無菌)	
中項目 6-13: 環境管理(手順書に基づく製造に係る施設の環境管理の活動状況)	
確認項目と確認文書	小項目
製造に係る作業所の環境管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。	6-13-1
・製造管理基準書	6-13-2
・衛生管理基準書	6-13-3
・管理区域の管理に関する手順書	6-13-4
・品目ごとの製造管理に関する手順書	6-13-5
	6-13-6
手順従って製造に係る作業所の環境管理を行っていること。	6-13-3
・構造設備の衛生管理記録	6-13-4

大項目 6: システム名称: 製造システム(一般)	
中項目 6-14: 微生物学的モニタリング(手順書に基づく製造施設の微生物学的モニタリングの活動状況)	
確認項目と確認文書	小項目
製造に係る作業所の微生物学的モニタリングに関する事項を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・製造所の微生物学的モニタリングに関する手順書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書	6-14-1
製造に係る作業所の微生物学的モニタリングに関する手順書には、微生物モニタリングにおいて留意すべき事項(注11)を定めていること。 ・衛生管理基準書 ・製造所の微生物学的モニタリングに関する手順書	6-14-2
	6-14-3
	6-14-4
	6-14-5
	6-14-6
	6-14-7
	6-14-8
	6-14-9
	6-14-10
	6-14-11
	6-14-12
	手順従って製造に係る作業所の環境管理を行っていること。 ・構造設備の衛生管理記録 ・製造所の微生物学的モニタリング記録

注11: 微生物学的モニタリングにおいて留意すべき事項

- 環境微生物のモニタリングに使用するサンプリング装置、サンプリング方法および培地は、検出対象微生物に適したものであること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の c))
- サンプリングした検体について、微生物限度試験法のメンブランフィルター法、カンテン平板希釈法、カンテン平面塗末法および液体培地段階希釈法により生菌数を計測すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の d))
- モニタリング対象物を定期的に監視すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の b))
- 警報基準値(アラートレベル)と処置基準値(アクションレベル)はデータを基に設定すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の e))
- 分離された微生物について、必要に応じて性状検査を行うこと。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.1 の f))
- 環境モニタリングデータは定期的に評価し、予知される環境上の問題点を推論すること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.2 の a))
- 微生物学的モニタリングの結果はあらかじめ定めた責任者又は品質部門の責任者に報告し、承認を求めること。(第 15 改正日本薬局方・参考情報・29.無菌医薬品製造区域の微生物評価試験 3.2 の b))

大項目6:システム名称:製造システム(無菌)	
中項目 6-15:バリデーション(手順書に基づく製造に係るバリデーションの活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
各製造工程についての製造管理、品質管理に係るバリデーションに関する手順を定めた文書(包装・表示に係るバリデーション手順書)を作成し保管していること。 ・バリデーションに関する手順 ・製造工程に関するバリデーション手順書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書	6-15-1
各製造工程に係るバリデーション手順書には当該バリデーションを行う上で留意すべき事項(注12)が定められていること。 ・各製造工程に関するバリデーション手順書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書	6-15-2 6-15-3 6-15-5 6-15-6 6-15-7 6-15-8 6-15-9 6-15-10 6-15-11 6-15-12 6-15-13 6-15-14 6-15-15 6-15-16
手順書に従って各製造工程に係るバリデーションが行われていること。 ・各製造工程に係るバリデーションの実施計画書 ・各製造工程に係るバリデーションの実施報告書 ・バリデーションに基づく製造工程に係る改善措置報告書	6-15-2 6-15-6

注12: 製造工程に係るバリデーションで留意すべき事項

- 1 製造工程に係るバリデーションの計画、実施、照査、承認および文書の作成についての製造所としての目的、方針を盛り込むこと。(省令第8条第4項第2号、GMP指針11.10)
- 2 製品の製造に使用する設備・機器の据付時、変更時又は保守点検時における設備・機器の適格性確認および稼働性能確認は、DQ、IQ、OQ、PQを組合わせて行うこと。(GMP指針11.30)
- 3 実生産規模での確認においては、「2」で得られた知見を基に、暫定の設備・機器の維持管理手順を策定すること。(GMP指針11.53)
- 4 実生産規模での確認に替えて回帰的バリデーションを行う場合、以下の要件を満たしていることを確認すること。(GMP指針11.51)
 - (1)確認しようとする工程(当該工程)に関して、品質特性、工程パラメータが明らかにされていること。
 - (2)当該工程に関して、工程内管理に係る試験検査の判定基準および管理方法が定められていること。
 - (3)当該工程に関して、職員の過誤以外の原因では次の事象が存在しないこと:1)工程の不具合、2)製品の不良、3)設備の適合性と関係なく起こる設備の不具合。
 - (4)当該工程により製造されている既存の製品の品質特性が確立していること。
- 5 製造工程に係る作業において製品の品質特性に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータを特定し、範囲を定めること。(GMP指針11.11)
- 6 バリデーション実施時期を定めること。(省令第13条第1項第1号、薬食監麻発第0330001号第3章第3の13.(6))
 - (1)当該製造所において新たに医薬品の製造を開始する場合
 - (2)製造工程の手順等において医薬品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更がある場合
 - (3)その他製造工程に関する製造管理および品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
- 7 製造工程に係る作業において製品の品質特性に影響を及ぼす可能性のある工程パラメータの範囲の適切性を評価すること。(GMP指針11.30)
- 8 バリデーションの計画および結果を品質部門に対して文書で報告すること。(省令第13条第1項第2号)
- 9 バリデーションの結果から製造工程に係る製造管理又は品質管理に関して改善が必要と判断される場合には、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管すること。(GMP指針11.22)
- 10 工程管理の定期照査を行うこと(薬食監麻発第0330001号第3章第4(バリデーション基準)2(2)コ、同3(1)、同別紙3-4-2)

大項目 6: システム名称: 製造システム(無菌)	
中項目 6-16: 教育訓練(手順書に基づく製造に係る教育訓練の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
包装・表示に係る業務についての教育訓練の手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・教育訓練に関する手順	6-16-1
	6-16-2
教育訓練の手順を定めた文書には教育訓練に必要な事項(注13)が規定されていること。 ・教育訓練に関する手順 ・MSDSなどの教育手順	6-16-2
	6-16-3
	6-16-4
	6-15-5
	6-15-6
	6-16-7
	6-16-7
教育訓練の手順に従って教育訓練がなされていること。 ・教育訓練計画書 ・教育訓練報告書 ・MSDSなどの教育記録	6-16-2
	6-16-4
	6-16-5
	6-16-6
	6-16-6
	6-16-7
	6-16-7

注13: 教育訓練に必要な事項

- 1 製造管理および品質管理に関して必要な教育訓練を、計画的に実施すること。(省令第19条第1号)
- 2 教育訓練の実施状況を製造管理者に、文書で報告すること。(省令第19条第2号)
- 3 教育訓練の実施の記録を作成し、保管すること。(省令第19条第3号)
- 4 教育訓練は、理論的訓練と実地訓練で構成されること。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の19.(4))
- 5 教育訓練には次の事項を含むこと。(薬食監麻発第0330001号第3章第3の19.(5))
 - (1) 関係法令が要求するGMP概論
 - (2) 衛生管理に関する事項
 - (3) 製造業者が定めたGMPの概論
 - (4) 実際に実施する無菌医薬品の製造管理に係る作業に関する業務の概論(実地訓練を含む)
- 6 生物由来医薬品等に係る製品を取り扱う場合、次の項目:(薬食監麻発第0330001号第3章第3の19.(6))
 - (1) 職員に対して: 生物由来医薬品等の製造管理を適切に行うために必要な事項(細菌学、ウイルス学、生物検定法、化学、医学、免疫学、獣医学等)
 - (2) 無菌区域並びに汚染に対する注意が必要となる区域で業務に従事する職員に対して: バイオハザード等に関する事項
 - (3) 無菌区域並びに病原性を持つ微生物を取り扱う区域で業務に従事する職員に対して: 微生物等による汚染を防止するために必要な措置に関する事項(省令第29条第2号)
- 7 無菌医薬品に係る製品を取り扱う場合、次の項目:(省令第25条)
 - (1) 清浄区域および無菌区域等での業務に従事する職員に対して: 微生物等による汚染防止措置に関する事項
 - (2) その他の職員に対して: 無菌医薬品の製造管理を適切に行うために必要な事項(衛生管理、微生物学等)

大項目6: システム名称: 製造システム(無菌)	
中項目 6-17: エンドトキシン管理(手順書に基づくエンドトキシンのレベル管理の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
注射剤及び点眼剤の製造に使用する原料、容器、栓、製造用水及び設備・機器についてエンドトキシンの管理方法及び管理水準を定めた文書を作成していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・エンドトキシンの管理に関する手順書	6-17-1 6-17-3 6-17-4
注射剤の製造に使用する設備・機器についてエンドトキシンの起源となるバイオバーデンの管理水準を定めた文書を作成していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・バイオバーデンの管理に関する手順書	6-17-2
エンドトキシン試験法(注14)を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・試験管理基準書	6-17-5 6-15-6 6-15-7 6-15-8

注14: エンドトキシン試験法で留意すべき事項

- 1 日局に準拠すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 5))
- 2 エンドトキシンの抑制試験及び増強試験を行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 5))
- 3 検体にエンドトキシン抑制作用がある場合、抑制を示さない検体濃度を明確にすること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 5))
- 4 リムルス試験によるエンドトキシン試験が出来ない場合、ウサギによる発熱試験を実施すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.1 の 6))
- 5 エンドトキシン試験法に関してバリデーションを行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 A5.1.2 の 2))

大項目6: システム名称: 製造システム(無菌)	
中項目 6-18: 培地充填試験(手順書に基づく培地充填試験の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
培地充填試験の手順を定めた文書を作成し保管していること。	6-18-1
・製造管理基準書	6-18-2
・バリデーションに関する手順	6-18-3
・培地充填作業に係るバリデーション手順書	6-18-4
培地充填試験の手順を定めた文書では、培地充填試験で留意すべき事項を規定していること。	6-18-1
・製造管理基準書	6-18-2
・バリデーションに関する手順	6-18-3
・培地充填作業に係るバリデーション手順書	6-18-4
手順に従って培地充填試験を行っていること。	6-18-4
・バリデーション報告書	

注15: 培地充填試験での留意点

- 1 培地充填を行う単位数(充填数)(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.2.1)
- 2 培地充填する液又は粉末の種類(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.2.2)
- 3 培地充填作業のシミュレーション方法(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.3)
- 4 培地充填作業のシミュレーション結果の判定方法(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 21.4)

【研究班各位】

・チェックリストでは中項目 6-18(培地充填試験)の根拠条項を「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(案)12項」と記載していますが、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(案)21項(プロセスシミュレーション)」の間違いです。

大項目6: システム名称: 製造システム(無菌)	
中項目 6-19: 清浄化(サニタイズ)(手順書に基づく製造施設・設備清浄化の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
洗浄剤及び消毒剤の管理手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・衛生管理基準書 ・洗浄剤及び消毒剤の管理に関する手順書	6-19-1 6-19-2 6-19-3 6-16-6
洗浄剤及び消毒剤の管理手順を定めた文書には洗浄剤及び消毒剤の管理において留意すべき事項(注16)を規定していること。 ・衛生管理基準書 ・洗浄剤及び消毒剤の管理に関する手順書	6-19-1 6-19-2 6-19-3 6-16-6
製造所の洗浄及び消毒に関する手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・衛生管理手順書 ・構造設備の洗浄に関する手順書 ・構造設備の消毒に関する手順書	6-19-4 6-19-5 6-19-7 6-19-8 6-19-9 6-19-10 6-19-11 6-19-12
製造所の洗浄及び消毒に関する手順を定めた文書には製造所の洗浄及び消毒において留意すべき事項(注17)を規定していること。 ・衛生管理手順書 ・構造設備の洗浄に関する手順書 ・構造設備の消毒に関する手順書	6-19-4 6-19-5 6-19-7 6-19-8 6-19-9 6-19-10 6-19-11 6-19-12
製造所の消毒手順のバリデーションを定めた文書を作成していること。 ・バリデーションに関する手順	6-19-13
製造所の消毒の実効性を監視する手順を定めていること。 ・衛生管理基準書	6-19-14

注16: 洗浄剤及び消毒剤の管理での留意事項

- 1 バリデーションにより妥当性が確認された洗浄剤及び消毒剤を使用すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 1))
- 2 無菌操作区域で使用する洗浄剤及び消毒剤は事前にもろ過等の無菌化処理を行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 2))
- 3 洗浄剤及び消毒剤を自家調製する場合はあらかじめ定めた手順に従って調製し、その記録を作成すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 3))
- 4 消毒剤はデータに基づき使用期限を設けること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 6))

注17: 製造所の清掃及び消毒での留意事項

- 1 承認された洗浄剤及び消毒剤を使用すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 4))
- 2 次の事項を定めること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 4))
 - (1)洗浄と消毒のスケジュール
 - (2)消毒剤の適用法
 - (3)必要に応じた消毒後の洗浄
 - (4)従業員の安全性に関する注意事項
 - (5)清掃用具の手入れと保管の手順
- 3 消毒及び洗浄後に消毒剤及び洗浄剤が残留していないことを確認すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 5))
- 4 消毒剤は洗浄後に適用すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 7))
- 5 消毒剤を継ぎ足し使用しないこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 8))
- 6 消毒剤の選択及び使用の基準を定めること(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 10)、11))

大項目6: システム名称: 製造システム(無菌)	
中項目 6-20: 浮遊塵埃管理(手順書に基づく製造施設の浮遊塵埃管理の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
無菌医薬品に係る製品の製造区域について、作業内容に応じて環境空気単位体積当たりの $0.5 \mu\text{m}$ 以上の微粒子を基に必要な清浄度の基準と管理手順を定めた文書を作成していること。	6-20-1 6-20-2
・衛生管理基準書	6-20-4
・空気中の浮遊微粒子数の測定に関する手順書	6-20-6
・空気中の浮遊微生物の測定に関する手順書	
手順に従って環境空気中の浮遊微粒子数と微生物を監視(モニタリング)していること。	6-20-3
・空気中の浮遊微粒子数測定記録	6-20-5
・空気中の微生物測定記録	6-20-7

大項目6:システム名称:製造システム(無菌)	
中項目 6-21:滅菌管理(手順書に基づく製造設備・容器・包装資材・医薬品の滅菌管理の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
無菌医薬品に係る製品の製造に使用する容器及び栓並びに製品の滅菌に関する手順を定めた文書を作成していること。	6-21-1
・製造管理基準書	6-21-2
・滅菌に関する手順書	6-21-3
・品目ごとの製造手順書	6-21-4
	6-21-5
	6-21-6
滅菌に関する手順には、滅菌に関しての留意事項(注18)を定めていること。	6-21-1
・製造管理基準書	6-21-2
・滅菌に関する手順書	6-21-3
・品目ごとの製造手順書	6-21-4
	6-21-5
	6-21-6

注18:滅菌に関する留意事項

- 1 無菌医薬品の直接容器及び栓は、無菌医薬品の無菌性を維持するために必要な滅菌強度が得られる適切な方法で滅菌すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 14.1 の 1))
- 2 無菌医薬品の直接容器及び栓と直に接する装置の表面は、当該容器及び栓の無菌性を損なわないよう、必要に応じて適切な方法で滅菌すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 14.1 の 2))
- 3 未滅菌物と滅菌物が混同しないように必要な措置をとること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 14.1 の 3))
- 4 滅菌物が再汚染しないように必要な措置をとること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 14.1 の 4))
- 5 滅菌工程についてバリデーションを行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 14.1 の 5))
- 6 滅菌に関する次の事項についての手順及び管理項目をすべて文書化すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 14.1 の 6))
 - (1)工程管理
 - (2)滅菌装置の日常管理
 - (3)滅菌装置の保守管理
 - (4)滅菌装置への滅菌対象物の供給
 - (5)滅菌確認

【研究班各位】

・チェックリストでは中項目 6-21(滅菌管理)の根拠条項を「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(案)15 項」と記載していますが、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(案)14 項(滅菌工程)」の間違いです。

大項目6:システム名称:製造システム(無菌)	
中項目 6-22:消毒剤管理(手順書に基づく製造に係る消毒剤等の管理の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
消毒剤の管理手順を定めた文書を作成し保存していること。	6-22-1
・衛生管理基準書	6-22-2
・洗浄剤及び消毒剤の管理に関する手順書	6-22-3
	6-22-4
消毒剤の管理手順を定めた文書には消毒剤の管理において留意すべき事項(注19)を規定していること。	6-22-1
	6-22-2
・衛生管理基準書	6-22-3
・洗浄剤及び消毒剤の管理に関する手順書	6-22-4

注19:消毒剤の管理での留意事項

- 1 バリデーションにより妥当性が確認された消毒剤を使用すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 1))
- 2 無菌操作区域で使用する消毒剤は事前にろ過等の無菌化処理を行うこと。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 2))
- 3 消毒剤を自家調製する場合はあらかじめ定めた手順に従って調製し、その記録を作成すること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 3))
- 4 消毒剤はデータに基づき使用期限を設けること。(無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針 8.1 の 6))

= 査察メモ =

大項目6:システム名称:製造システム(生物由来)

- 中項目 6-1:手順書類
 6-2:製造指図書・記録書管理
 6-3:作業前確認
 6-4:工程管理
 6-5:汚染・混同防止
 6-6:設備・機器管理
 6-7:校正
 6-8:動線
 6-9:ゾーニング(区分)
 6-10:防虫・防そ管理
 6-11:作業着管理
 6-12:衛生管理
 6-13:環境管理
 6-14:微生物学的モニタリング
 6-15:バリデーション
 6-16:教育訓練
 6-17:原料入手・保管管理
 6-18:ウイルス等の除去・不活化工程の製造管理
 6-19:原料取り扱い管理

注・査察メモは①チェックリストの小項目を要求事項ごとにグループ化することによって各システムの構成要素を具体的に示したものであり、②査察において見出された問題点について、どのようなシステム不備に起因するのかを探るインターフェースとしての役割を意図し、③査察における論点整理、査察結果の整理と評価あるいは査察官や関係事業者の教育訓練の素材等としての活用を期待して作成したものである。

・各中項目の査察メモの右欄に設けた「小項目」の番号は該当中項目についてのチェックリストの表の左欄に設けた「小項目」の番号をあらわしている。これにより、小項目を介してチェックリストを参照することによって査察メモで示した「確認項目」を調査する根拠の確認を容易にすることを図った。

・小項目のうち、①番号を斜体でなく標準の文字で記載したもの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(「省令」と記載)、薬局等構造設備規則(「ハード省令」と記載)、放射性医薬品の製造及び取扱規則、日本薬局方などの省令および告示並びにそれぞれに関する通知を表しており、②斜体文字で記載したものは医薬品・医薬部外品(製剤)GMP 指針、医薬品・医薬部外品GMP 試験検査室管理指針および無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針を表している。③「参考情報」は体外診断用医薬品及び医療機器の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(「QMS省令」と記載)及び解説通知を表している。一つの中項目に参考情報が複数ある場合には、「参考情報1、参考情報 2」のように番号を付けているが、チェックリストに記載された上から順に1、2、…の番号を付けている。

大項目6:システム名称:製造システム(生物由来)	
中項目 6-1:手順書類(製造管理に係る手順書類の作成状況)	
調査項目と確認文書	小項目
製造に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・製品標準書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書 ・品目ごとの製造管理実績を記録する記録書 ・製造指図書を作成に関する手順書	6-1-4 6-1-6 6-1-7 6-1-8
製造に供する原料及び資材の管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・原料、製品、資材の保管管理に関する手順書	6-1-4 6-1-5 6-1-6 6-1-7 6-1-8
製造工程の管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・製品標準書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書	6-1-4 6-1-5 6-1-6 6-1-7 6-1-8
製造に係る設備・機器の管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・構造設備の管理に関する手順書 ・構造設備の衛生管理に関する手順書	6-1-4 6-1-5 6-1-6 6-1-7 6-1-8
製造に係る設備・機器の校正に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・機器の校正に関する手順書	6-1-4 6-1-5 6-1-6 6-1-7 6-1-8
製造に係る設備・機器および職員の衛生管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・構造設備の衛生管理に関する手順書	6-1-1 6-1-2 6-1-3 6-1-4 6-1-5 6-1-8
製造に係る作業所の環境管理に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書 ・管理区域の管理に関する手順書	6-1-4 6-1-5 6-1-6 6-1-7 6-1-8

大項目6: システム名称: 製造システム(生物由来)	
中項目 6-2: 製造指図書・記録書管理(手順書に基づく製造指図書・記録書の管理(発行、記録の作成および保管)の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
製造指図書・記録書の作成に関する手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・製造管理基準書 ・製造指図書・記録書の作成に関する手順書 ・GMPに係る文書の管理手順書	6-2-1
手順に従って製造指図書(原本)を作成し保管していること。 ・製造指図書(原本)	6-2-1
手順に従って製造指図書(原本)には次の職員の日付記載および署名又は記名押印がされていること。 (1)製造部門の当該製造指図書(原本)作成責任者 (2)品質部門の当該製造指図書(原本)確認責任者 ・製造指図書(原本)	6-2-1 6-2-4
製造指図書(原本)には必要な事項(注1)が規定されていること。 ・製造管理基準書 ・製造指図書・記録書の作成に関する手順書 ・GMPに係る文書の管理手順書 ・製造指図書(原本)	6-2-4 6-2-6 薬食監麻薬 発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10 の(2)
手順に従って製造に関する記録を製造する中間体又は製品のロットごとに作成し適切に保管していること。 ・製造に関する記録書	6-2-1 6-2-2 6-2-3
製造に関する記録には必要な事項(注2)が記載されていること。 ・製造に関する記録書	6-2-7 薬食監麻薬 発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10 の(2)
製造に関する記録には次の職員の日付記載および署名又は記名押印がされていること。 ・製造部門の当該製造記録作成責任者 ・製造に関する記録書	6-2-5

注1: 製造指図書(原本)に規定すべき事項

- 1 指図者および指図年月日(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(2)ア)
- 2 医薬品、剤型(原薬に係る製品の場合は工程名)、外観およびロット番号(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(2)イ)
- 3 原料の名称および配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合は仕込量)(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(2)カ)
- 4 各製造工程における製品(中間体、中間製品を含む)の理論収量(理論収量を求めるのが困難な場合は標準収量)(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(2)エ)
- 5 各製造工程における作業上の指示又は注意事項(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(2)フ)
- 6 資材に関する指示又は注意事項(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(2)オ)
- 7 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(GMP 指針 5.20)

注2: 製造に関する必要な記録

- 1 製品又は中間製品の名称およびロット番号又は製造番号(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)ア)
- 2 製造工程名および作業実施年月日(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)イ)
- 3 原料の名称、ロット番号又は製造番号および配合量又は仕込量(原薬に係る製品の場合は仕込量)(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)ウ)
- 4 資材の名称、製造番号および使用量(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)エ)
- 5 各製造工程におけるの出来高量並びに理論収量又は標準収量に対する収率(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)オ)
- 6 製造工程中に行った製造部門における試験検査の結果およびその結果が不適であった場合に採られた措置(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)カ)
- 7 品質部門における試験検査の結果が不適であった場合に採られた措置(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章

第 3 の 10.(8)キ)

- 8 各製造工程が製造指図書に従って行われた旨の確認(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)カ)
- 9 その他製造工程中に採られた措置(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)ケ)
- 10 記録者名および記録年月日(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)コ)
- 11 有効期間又は使用期限の記載が義務づけられている医薬品又は医薬部外品の場合、最終有効期限又は使用期限(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)シ)
- 12 製造管理が適切に行われていることの製造部門による確認(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)ス)
- 13 品質部門が出荷の可否を決定した旨(薬食監麻発第 0330001 号第 3 章第 3 の 10.(8)セ)
- 14 使用した主な構造設備(GMP 指針 5.23 の 3))
- 15 検体採取についての記録(GMP 指針 5.23 の 4))
- 16 包装および表示についての記録(GMP 指針 5.23 の 5))
- 17 重要な工程パラメータについての記録(GMP 指針 5.23 の 6))
- 18 確認された逸脱およびその評価並びに必要な応じ実施された調査の結果(GMP 指針 5.23 の 7))
- 19 次の工程に進むことについての可否の決定の結果(GMP 指針 5.23 の 8))
- 20 各重要工程の作業を行った職員および直接監督を行った職員の署名又は記名押印(GMP 指針 5.23 の 9))

大項目6: システム名称: 製造システム(生物由来)	
中項目 6-3: 作業前確認(手順書に基づく作業前確認の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
包装・表示における作業前確認に関する手順を定めた文書を作成し保管していること。 ・製造管理基準書	6-3-1
作業前確認に関する手順を定めた文書には、作業前に確認すべき事項(注3)を定めていること。 ・製造管理基準書 ・包装表示に関する手順書	6-3-1 6-3-2
手順に従って作業前確認を行っていること。 ・品目ごとの製造記録 ・包装・表示に係る構造・設備の衛生管理記録 ・包装・表示に係る職員の衛生管理記録	6-3-1 6-3-2

注3: 作業前に確認すべき事項

- 1 製造に使用する原料および資材が適切であること。(省令第10条第4号)
- 2 製造に係る構造・設備が清浄であること。(省令第10条第6号)
- 3 製造に係る職員の健康状態および衛生状態。(省令第10条第7号)
- 4 製造作業に必要なない製品等および資材並びに文書類等が存在していないこと。(GMP指針7.10)

大項目6:システム名称:製造システム(生物由来)	
中項目 6-4: 工程管理(手順書に基づく製造に係る工程管理の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
製造に係る工程管理に関する手順を定めた文書には、工程管理で留意すべき事項(注4)を定めていること。	6-4-1
・製造管理基準書	6-4-2
・品質管理基準書	6-4-3
・衛生管理基準書	6-4-5
・品目ごとの製造管理に関する手順書	6-4-6
	6-4-7
	6-4-8
手順に従って製造に係る工程管理を行っていること。	6-4-1
・衛生管理記録	6-4-5
・品目ごとの製造記録	

注4: 製造作業に係る工程管理で留意すべき事項

- 1 製造作業に係る製造指図書を作成し、保管すること。(省令第10条第1号)
- 2 製造指図書に基づいて製造作業を行うこと。(省令第10条第2号)
- 3 製造作業に関する記録をロットごとに作成し、保管すること。(省令第10条第3号)
- 4 製品の品質特性に影響を及ぼす工程の進捗状況を管理するための手順を定め、この手順に従って工程の進捗状況を監視すること。(GMP指針7.30)
- 5 工程内管理のための工程パラメータの調整は、あらかじめ定めた範囲内で行うこと。(GMP指針7.33)
- 6 工程内管理のための試験検査の判定基準を定めること。(GMP指針7.321)
- 7 工程内管理の管理事項および管理方法は文書化し、品質部門の承認を受けること。(GMP指針7.32)
- 8 工程内管理のための試験検査の結果はすべて記録し、保存すること。(GMP指針7.33)
- 9 工程管理のための検体の採取方法を定めること。(GMP指針7.34)
- 10 製品又は製品に含まれる微生物を不活化又は除去する場合、不活化又は除去されていない製品等による汚染防止に必要な措置をとること。(省令第27条第1項第1号)
- 11 製造工程中において醗酵等の生化学的技術を用いる場合、温度、pH等の製造工程の管理に必要な事項を継続的に測定すること。(省令第27条第1項第2号)
- 12 製造工程においてカラムクロマトグラフ装置等を用いる場合、微生物等による当該装置の汚染防止に必要な措置を行うこと。また、必要に応じて、エンドキシンを測定すること。(省令第27条第1項第3号)
- 13 培養途中で 製造工程における培養において、培養槽中に連続的に培地を供給しかつ連続的に培地を取り出す方式で培養を行う場合、当該培養槽における培養条件を維持するために必要な措置をとること。(省令第27条第1項第4号)

大項目 6: システム名称: 製造システム(生物由来)	
中項目 6-5: 異物混入・汚染・混同防止(手順書に基づく製造に係る異物混入・汚染・混同防止の活動状況)	
調査項目と確認文書	小項目
製造作業に係る汚染・混同防止に関する手順を定めた文書を作成し保存していること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書	6-5-1 6-5-2 6-5-3 6-5-4 6-5-5 6-5-6 6-5-8 6-5-9 6-5-10 6-5-11 6-5-12 6-5-13 6-5-14 6-5-15 6-5-16 6-5-17
製造作業に係る汚染・混同防止の手順を定めた文書には、汚染・混同防止のために留意すべき事項(注5)を定めていること。 ・製造管理基準書 ・衛生管理基準書 ・品目ごとの製造管理に関する手順書	6-5-1 6-5-2 6-5-3 6-5-4 6-5-5 6-5-6 6-5-8 6-5-9 6-5-10 6-5-11 6-5-12 6-5-13 6-5-14 6-5-15 6-5-16 6-5-17
更衣要件、更衣後の手順及び更衣に関する教育訓練に関する事項を定めた文書を作成し、保管していること。 ・衛生管理基準書 ・職員の衛生管理に関する手順書 ・更衣に関する手順書 ・教育訓練に関する手順	6-5-9 6-5-11
手順に従って製造作業に係る汚染・混同防止を行っていること。 ・衛生管理記録 ・品目ごとの製造記録 ・教育訓練に関する記録	6-5-1 6-5-2

注5: 製造作業に係る汚染・混同防止で留意すべき事項

- 1 構造設備を洗浄し、その清浄化を適切に確認し、その結果を記録し、これを保管すること。(省令第10条第6号)
- 2 構造設備の清浄化の確認の他、定期的な点検整備、使用の記録には、それぞれを実施した職員の名称、年月日、当該構造設備を使用して製造した製品の名称およびロット番号を記録すること。(GMP 指針 5.30)
- 3 職員は品質に及ぼす者への直接の接触を可能な限り避けること。(GMP 指針 3.31)
- 4 作業所への立入りを制限すること。(省令第24条第6号)
 - (1) 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入り
 - (2) 動物組織原料の加工、微生物の培養等に係る作業に従事する職員の、無菌医薬品に係る製品の作業区域への立入り
 - (3) 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への職員の立入り