

施設名 岐大医 GMP 準拠施設	文書名 製造施設、設備、機器の清掃・洗浄手順書
文書番号—改訂No PQ-092-SM-0003-00	発効日

文書名：製造施設、設備、機器の清掃・  
洗浄手順書

承認者 品質保証責任者	
承認日	年          月          日

施設名 岐大医 GMP 準拠施設	文書名 職員の衛生管理手順書
文書番号—改訂No PQ-092-SM-0005-00	発効日

文書名：職員の衛生管理手順書

承認者 品質保証責任者	
承認日	年 月 日

# 製造指図記録書 表紙

ロットNo.		製品名	P092マレイン酸塩	工程名	-	ページNo.	
指図年月日		管理番号	P092-MC-0001-00	製品外観	白色紛体		
製造指図No.		版番号	第1版	保管条件	冷凍保管		-

## <発行時 特記事項>

バリデーションの有無		変更の有無		特別指図の有無	
有・無		有・無		有・無	
バリデーション文書No.		変更管理No.		特別指図No.	
内容		内容		内容	
《その他の特記事項》					

## <発行確認欄>

発行		承認
発行者	責任者	製造管理責任者
/ /	/ /	/ /

## <製造結果の確認>

工程	版No.	確認日	作業実施日	収率	生産状況	責任者サイン
第一工程	第1版	/ /	/ / ~ / /	%	異常 有・無	/ /
第二工程	第1版	/ /	/ / ~ / /	%	異常 有・無	/ /
第三工程	第1版	/ /	/ / ~ / /	%	異常 有・無	/ /
第四工程	第1版	/ /	/ / ~ / /	%	異常 有・無	/ /

## <製造記録時 特記事項>

《逸脱の有無》 ※逸脱発生時は工程名と逸脱管理番号、逸脱内容を記録する。
---

## <記録欄の確認>

責任者	製造管理責任者
/ /	/ /

## <書式改訂履歴>

版番号	制定・改訂欄	作成		承認		
		作成者	責任者	品質保証責任者	製造管理責任者	品質管理責任者
第1版	工程：全工程 改訂内容：新規作成	/ /	/ /	/ /	/ /	/ /

## 7. GMP 事前監査報告書

## GMP 事前監査報告書

### 1. 監査目的

岐阜大学 P092・マレイン酸塩の治験薬製造を積水メディカル(株)に製造委託するに当たり、製造場所の GMP 適合性の確認と P092・マレイン酸塩の製造検討状況を確認するために実施した。

### 2. 会社名

積水メディカル株式会社 岩手工場

住所：〒028-7305 岩手県八幡平市松尾第4地割115番地

TEL：0195-74-3161

### 3. 主たる生産品目

アミノ酸、医薬品バルク、精密化学品、研究用試薬、工業薬品 67 品目を製造。

### 4. 従業員数

全従業員数 124名

(製造部門:57名、品質管理部門:12名、品質保証部門:8名)

### 5. 敷地面積

451,000 m<sup>2</sup> (建物 13,000 m<sup>2</sup>)

### 6. 沿革

1947年 第一化学薬品(株)設立

1958年 放射性医薬品の製造研究開始。アミノ酸類製造販売開始

1968年 安全性研究受託業務開始

2006年 第一製薬(株)の当社全株式譲渡により、積水化学(株)の完全子会社となる。

2008年 積水メディカル(株)発足

積水化学工業(株)のメディカル事業部門と事業統合、社名を積水メディカル変更

2011年 積水化学工業(株)が米国マサチューセッツ州 Genzyme Corporation 検査薬事業部門を買収、米国と英国に検査薬新会社を設立

### 7. 対応者

医療事業部	岩手研究センター長	一東 利明
	研究開発グループ 主任	小林 正幸
	研究開発グループ 主任	東山 和幸
	生産技術グループ 主任	晴山 哲

岩手工場	品質保証室	遠藤	由紀子
医薬事業部	営業グループ長	渡邊	有生
	営業グループ マネージャー	鈴木	啓正

## 8. 監査実施者

岐阜大学大学院連合創薬医療情報研究科	教授	桑田	一夫
		松崎	葉子
		磯村	初恵
社団法人 日本 GMP 支援センター		北梶	昭治

## 9. 監査日時

2016年9月3日(水) 9:15~12:00

## 10. 監査スケジュール

9:15 開始ミーティング  
・工場概要説明 (GMP 体制など)  
・P-092 検討状況説明

11:00 治験薬製造及びプラント工場のツアー

11:50 自己点検記録及び教育訓練記録の確認

12:00 終了ミーティング

## I. GMP 組織体制

積水メディカル株式会社 岩手工場における治験薬 GMP 組織体制は、製造業者(工場長)の下で治験薬品質管理者が GMP 総括管理者として、製造部門には治験薬製造管理責任者、総括保管責任者、総括保全責任者、品質部門には治験薬品質管理責、バリデーション責任者、自己点検責任者、教育訓練責任者、文書管理責任者、出荷判定責任者、変更管理責任者、逸脱管理責任者、回収処理責任者、品質情報処理等責任者を任命し、治験薬 GMP 組織図にて確認した。

## II. 現場ツアー

現場ツアーは治験薬製造予定の技術試験棟→製造棟の順で実施した。

### 1. 技術試験棟

岐阜大学 P092・マレイン酸塩の治験薬原薬製造は技術試験棟 2F にて計画されている。製造場所のレイアウトは製造室と製品室、そして、測定室、品質管理課・測定室があり、製造室では P092・マレイン酸塩製造の第 1 工程から第 3 工程迄を行い、製品室は最終工程の第 4 工程を行う予定である。製造室には大きなドラフトがあり、その中で製造する予定であるが、原薬製造設備は未だ設置されていなかった。製品室は清浄度 100,000 クラスで管理されており、ヒトは更衣室→エアー

シャワー室を通り、製品室に入室し、原料、製品等はパスボックスを経由して搬出入するシステムになっていた。

## 2. 製造棟

P092・マレイン酸塩の治験薬原薬製造は技術試験棟で行うが、参考として原薬製造棟も見学した。製造棟は4Fから1Fのダウブロー方式で、原料の仕込(4F)→反応(3F)→ろ過(2F)→乾燥工程(1F)となっていた。室内は整理整頓が行き届いており、配管等の表示や区分が見易く表示されていた。

### III. GMP ソフト面の運用状況の確認

今回は監査時間の関係から、事前にGMP適合性書面監査書を送付して品質システム全般について確認しているが、自己点検、教育訓練の実施状況の記録を確認した。

#### 1. 教育訓練について

2013年度の教育訓練について以下の記録を確認した。

①2013年度GMP教育訓練実施進捗表(承認:2014.0401)

②2013年度個人別GMP教育訓練記録(承認:2013.0401)

③2013年4月8日に実施したGMP導入教育の教育訓練実施記録書  
教育訓練は年間計画に基づき進捗表にて管理しながら、計画的に実施されていた。

#### 2. 自己点検について

2013年度の自己点検について以下の記録を確認した。

①2013年度GMP自己点検実施依頼書(承認:2013.8.9)

②2013年度岩手工場GMP自己点検実施計画・報告書(承認:2013.10.17)

③2013年度岩手工場GMP自己点検回答書(承認:2013.11.18)

④2013年度岩手工場GMP自己点検フォローアップ実施(承認:2014.5.8)

自己点検は実施依頼書を基にして計画され、確実に実施されていた。また、自己点検後の改善項目は、フォローアップも実施されていた。

### IV. 総合評価

積水メディカル株式会社 岩手工場は岩手県北部に位置する盛岡市の北西約35km、秋田県境にある八幡平市に立地している。1973年に工場用地を取得し、1979年4月から操業を開始した。

今回、GMP事前監査を実施した。現場ツアーでは治験薬製造施設の技術試験棟と製造棟を視察したが、製造設備の状態表示や配管表示は見易く、整理整頓が徹底されていた。

また、品質システム全般については、事前 GMP 適合性書面監査書を送付して回答書を受領しているが、特に問題はなかった。今回の監査では、教育訓練、自己点検の記録を確認したが、問題なく実施されていた。

今回の監査で「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）」への適合性を満足する運用が行われていることが確認できた。

以上の結果から今後予定されている岐阜大学 P092・マレイン酸塩の治験薬原薬製造所としての評価は「概ね適合（評価 A）」と判断する。

以上

2014年12月10日

一般社団法人 日本 GMP 支援センター

理事長 平野 和行

監査人 北梶 昭治





添付資料-1

## 製造所等の GMP 適合性書面監査書

### 1. 会社概要


会社名	積水メディカル株式会社
本社所在地	東京都中央区日本橋 3-13-5

### 2. 製造工場

製造所	名称	積水メディカル株式会社 岩手工場				
	所在地	岩手県八幡平市松尾 4-115				
製造業許可区分	一般放射線医薬品・無菌医薬品：生物学的製剤等：包装・表示・保管					
製造業許可番号	03AZ000007					
製造業許可取得年月日	H24年3月1日					
製造業許可期限	H29年2月28日					
従業員数 (派遣・パート等含む)	全従業員数： 124 名					
	製造部門	57名	品質管理部門	12名	品質保証部門	8名
敷地面積	451,000m <sup>2</sup>					
勤務形態	日勤) その他 ( )					
事業内容	API、医薬用アミノ酸、医薬中間体製造					
製造品目数	67					
	*高生理活性物質 ( 有・無 )					
直近5年間の査察実績	行政：(頻度：1~2回/年)					
	ユーザー：(頻度：約30回/年)					
	その他 ( ) (頻度： 回/年)					
I S O 認 証	ISO14001 認証取得					

\*高生理活性物質：微量で過敏症反応を示す物質、飛散しやすく強い生理活性を有する物質

### 3. 記入者

記入者名	島田 信一  (役職：医薬品製造管理者)
記入日	2014年 8月 20日

特記事項

---



---



---

添付資料-1

製造管理及び品質管理のチェックリスト

1.製造部門及び品質部門

No.	項目	回答	
1	GMP 組織図	ある	ない
2	各組織の役割の明確化	ある：文書化、その他	ない
3	品質管理部門は製造部門と組織上独立していますか	ある：文書化、その他	ない

特記事項

---



---

2.製造管理者

No.	項目	回答	
1	製造管理者の責任と権限の明確化	ある：文書化、その他	ない

特記事項

---



---

3.職員

No.	項目	回答	
1	製造所組織での各責任者の配置	ある：文書化、その他	ない
2	製造所組織での適切な人員配置	ある：配置されている、その他	ない
3	製造・品質管理業務で必要な能力を有する職員の配置	ある：確保されている、その他	ない
4	製造・品質管理業務及び管理体制の明確化	ある：文書化、その他	ない

特記事項

---



---

添付資料-1

4. 製品標準書

No.	項目	回答	
1	製品標準書	<u>ある：文書化</u> 、その他	ない

特記事項

5. 手順書等

No.	項目	回答	
1	製造管理基準書	<u>ある：文書化</u> 、その他	ない
2	衛生管理基準書	<u>ある：文書化</u> 、その他	ない
3	品質管理基準書	<u>ある：文書化</u> 、その他	ない
4	その他製造管理及び品質管理 を適正かつ円滑に実施するた めに必要な手順書	<u>ある：文書化</u> 、その他	ない

特記事項

6. 構造設備

6.1 設備

No.	項目	回答	
1	作業室・機器の清掃基準の制定	<u>ある：定期</u> 、不定期	ない
2	作業室・機器の清掃記録	<u>ある</u>	ない
3	更衣室の設置	<u>ある</u> 、各I7毎、特定I7	ない
4	エアシャワー、手洗い設備	<u>ある</u> 、各I7毎、 <u>特定I7</u>	ない
5	作業室の表示	<u>ある</u> 、全室、 <u>特定作業室</u>	ない
6	機器の表示	<u>ある</u> ：全機器、特定機器	ない
7	人・物の動線管理図	ある：全I7、特定I7	<u>ない</u>
8	製造機器の図面	<u>ある</u> ：全機器、特定機器	ない
9	空調機器	<u>ある</u> ：全I7、 <u>特定I7</u>	ない
10	空調機の点検・整備基準の制定	<u>ある</u> ：全I7、 <u>特定I7</u>	ない
11	空調機の点検・整備記録	<u>ある</u> ：	ない

特記事項

添付資料-1

6.2 製造用水

No.	項目	回答	
1	製造用水	ある：市水、井水、工業用水、UF水、イオン交換水、RO水、その他 使用目的（洗浄、その他）	ない
2	製造用水の図面	ある	ない
3	貯水槽の清掃	ある：定期的、不定期 実施頻度（ ）	ない
4	水供給設備の点検	ある：定期的、不定期 実施頻度（ 1回/年 ）	ない
5	製造用水の試験検査	ある：定期的、不定期 採取場所（設定、未設定） 実施頻度（特記事項記載）	ない
6	微生物の管理	ある：定期的、不定期 実施頻度（特記事項記載）	ない
7	タンク及びバントフィルターの交換	ある：定期的、不定期 実施頻度（ 1回/年 ）	ない
8	タンク及び配管の洗浄	ある：定期的、不定期 実施頻度（ 1回/週 ）	ない
9	タンク及び配管の表示	ある	ない

特記事項

5. 1回/月（自社）、1回/年（外部業者）

6. 1回/月

7. 製造管理

No.	項目	回答	
1	製造指図書の発行	ある：ロット毎、その他	ない
2	製造記録	ある：文書、磁気媒体	ない
3	製造機器の使用記録	ある：ログブック、その他	ない
4	異物防止対策の実施	ある：直接対策、環境対策、その他	ない
5	資材、製品の出納管理記録	ある：文書、磁気媒体、その他	ない
6	資材のロット管理	ある：専用倉庫、兼用倉庫	ない

添付資料-1

		製造現場、その他	
7	資材、製品の保管場所の設置	ある：全機器、特定機器	ない
8	製造設備の洗浄	ある：毎日、	ない
9	作業室の清浄度区分（区分図）	ある：全I17、 <u>特定I17</u> 、 その他	ない
10	製造機器リスト	ある	ない
11	機器の点検・校正の手順書	ある	ない
12	機器の点検。校正の実施記録	ある	ない
13	溶媒の回収工程	ある	ない
14	溶媒の回収・再利用の手順書	ある	ない

特記事項

8.品質管理

No.	項目	回答	
1	検体採取の手順書	ある	ない
2	検体採取場所	ある： 原料 <u>専用室</u> 、倉庫、その他) 資材 <u>専用室</u> 、倉庫、その他) 製品 <u>専用室</u> 、倉庫、その他)	ない
3	原料、製品、資材の採取記録	ある：	ない
4	試験結果の記録	ある：文書、磁気媒体、その他	ない
5	試験方法のバリデーション	ある：文書化、 <u>その他</u>	ない
6	試験の外部委託	ある：全試験、一部	ない
7	生データの記録	ある： <u>記録書</u> 、 <u>ノート</u> 、その他	ない
8	微生物限度試験	ある： <u>全ロット</u> 、定期的	ない
9	残留溶媒の試験	ある： <u>全ロット</u> 、定期的	ない
10	参考品の保管	ある： <u>全ロット</u> 、定期 (保存期間 5年)	ない
11	安定性データ	ある： 実施条件（特記事項に記載） 実施頻度（プロトコールに従い 実施）	ない
12	分析機器の使用記録	ある： <u>ログブック</u> 、記録書、 その他	ない

添付資料-1

13	分析機器の保守点検	ある：定期、不定期 実施頻度（ 1回/年 ）	ない
14	標準品。標準液の管理基準	ある	ない
15	標準品・標準液の管理記録	ある	ない
16	試薬。試液の管理記録	ある	ない
17	OOSに関する手順	ある：文書化、その他	ない
18	リテストに関する手順	ある：文書化、その他	ない

特記事項

8、9 品目による

11 長期：25℃±2℃/60±5%RH、加速：40℃±2℃/75±5%RH

9.衛生管理

No.	項目	回答	
1	作業室・清掃基準	ある	ない
2	作業室・機器の清掃記録	ある	ない
3	防虫・防鼠対策に実施	ある：直接対策、環境対策	ない
4	作業室・製造ラインの清掃実施	ある：定期的、不定期 実施頻度（ 1回/週 ） 消毒剤（ 1回/月 ）	ない
5	作業員の服装基準	ある：作業区分毎、その他	ない
6	作業員の健康チェック	ある：記録書、その他	ない
7	作業員の衛生管理記録	ある：毎日、定期的	ない
8	飲食と喫煙場所の設置	ある：作業場所と区分、作業場	ない

特記事項

10.製造所からの出荷

No.	項目	回答	
1	出荷判定者の任命	ある：	ない
2	製造所からの出荷に関する手順書	ある：文書化、その他	ない

特記事項

添付資料-1

11.バリデーション

No.	項目	回答	
1	バリデーションに関する手順書	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない
2	バリデーション記録	<input checked="" type="checkbox"/> ある	ない

特記事項

---

12.変更管理

No.	項目	回答	
1	変更管理に関する手順書	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない
2	製造販売業者への事前連絡に関する規定	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない
3	変更時の根拠の明確化	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない
4	変更に関する記録	<input checked="" type="checkbox"/> ある	ない
5	変更後の職員への教育と記録	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない
6	変更の承認者	<input checked="" type="checkbox"/> ある：承認者(変更管理責任者)	ない

特記事項

---

13.逸脱管理

No.	項目	回答	
1	逸脱管理に関する手順書	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない
2	逸脱に関する記録	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない

特記事項

---

14.品質等に関する情報及び品質不良等の処理

No.	項目	回答	
1	品質等の情報に関する手順書	<input checked="" type="checkbox"/> ある：文書化	その他 ない
2	品質等の情報処理記録	<input checked="" type="checkbox"/> ある	ない
3	品質等の情報処理担当部署	<input checked="" type="checkbox"/> ある：品質保証、品質管理、 その他	ない

特記事項

---

添付資料-1

15.回収処理

No.	項目	回答	
1	回収に関する手順書	<u>ある：文書化</u> その他	ない
2	回収処理の記録	ある	<u>ない</u>

特記事項

2 回収事例なし

16.自己点検

No.	項目	回答	
1	自己点検に関する手順書	<u>ある：文書化</u> その他	ない
2	自己点検の実施頻度	<u>ある：定期的</u> その他	ない
3	自己点検の記録	<u>ある：文書化</u> その他	ない

特記事項

17.教育訓練

No.	項目	回答	
1	教育訓練に関する手順書	<u>ある：文書化</u> 、その他	ない
2	職員に対する教育訓練プログラム	<u>ある</u>	ない
3	教育訓練の記録	<u>ある</u>	ない

特記事項

18.文書及び記録の管理

No.	項目	回答	
1	文書及び記録に関する手順書	<u>ある：文書化</u> その他	ない
2	文書及び記録の保管期限	<u>ある：文書化</u> その他	ない
3	文書が、容易に改ざんされる可能性がなく、紛失、著しい劣化を防ぐよう配慮されているか	<u>ある：文書化</u> その他	ない

特記事項



## 8. 安定性試験

P092 マレイン酸塩 3 カ月安定性試験

仕 様 書

平成26年 4 月

国立大学法人岐阜大学

1. 件名

P092 マレイン酸塩 3 カ月安定性試験

2. 業務内容

3 カ月保存品分析

- ・25℃/60%RH で行うこと。
- ・類縁物質、水分、定量法は各時点3回繰り返すこと。
- ・分析内容は次のとおりとする。

1) 外観

2) pH

3) 溶状

4) 類縁物質(検体) 3 回測定

5) 類縁物質(標準品) 3 回測定

6) 類縁物質(システム適合試験)

7) 水分 3 回測定

8) 定量法(電位差滴定) 3 回測定

9) 融点

10) NMR 測定

11) XRD 測定

3. 提出書類

試験成績書

4. 報告期限

平成 26 年 6 月 30 日

5. 機密保持

受注者は業務上及び技術上の機密を第三者に開示しないこととする。

6. その他

本仕様書に定めのない事項等についてこれを定める必要がある場合は、発注者・受注者間において協議して定めるものとする。

# 試験報告書

試験名： P092 マレイン酸塩原薬の長期安定性試験  
(3ヶ月)

本試験は、岐阜大学 桑田一夫先生のご依頼により東京化成工業株式会社が製造した P092 マレイン酸原薬の長期安定性試験を株式会社クレハ分析センターに分析委託した件の試験報告書である。

株式会社クレハ分析センターの試験報告書は、東京化成工業株式会社 品質保証部 松尾 および 化成品部 小野 が試験内容を確認したものである。

試験内容は仕様書に準ずる。

2014年6月27日

東京化成工業株式会社

品質保証部 マネージャー

松尾 宏



化成品部 グループリーダー

小野 隆

