

厚生労働行政推進調査事業費補助金

**医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス政策研究事業**

**GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの
国際統合化に関する研究
(H29 - 医薬 - 指定 - 004)**

平成29年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成30年(2018年) 3月

平成二十九年年度総括分担研究報告書 GMP、QMS及びGCPのガイドラインの国際統合化に関する研究 櫻井信兼 坂本昭紀ノ田正博 宮本裕一 木村和子

厚生労働行政推進調査事業費補助金

**医薬品・医療機器等レギュラトリー
サイエンス政策研究事業**

**GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの
国際統合化に関する研究
(H29 - 医薬 - 指定 - 004)**

平成29年度総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪

平成30年(2018年) 3月

目 次

I 総括研究報告書

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

II 分担研究報告書

1 . 医薬品GMP分野 (GMP省令改正)

2 . 医薬品GMP分野 (Annex1)

3 . 再生医療等製品分野

4 . QMS 分野

5 . 医薬品流通分野

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 年度

総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特定細胞加工物）及び医薬品の流通規制の 4 つの分野に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。

研究の本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

○医薬品 GMP ガイドライン

（１）GMP 省令改正案の検討について

平成 28 年度は製造者に対するアンケートにより抽出された問題点に対し、体系的な管理モデルを作成するとともに関連文書の参考事例を提案することを実施した。これら参考事例として、“医薬品品質システム”の導入と“品質リスクマネジメント”の活用を分かりやすく示した概念図である「管理モデル」を効果的に運用するため必要な手順書として、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、「品質マネジメントレビュー手順書」そして「リスクアセスメントシート」の作成を行った。これら作成した参考事例を利用することで、医薬品品質システムの導入や品質リスクマネジメントの活用が、中小の製造所においてもスムーズになることが期待される。そのような手立てと並行して、本研究班では平成 28 年度及び 29 年度は GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案の策定を検討した。

改正のポイントは上記で管理モデルを作成した“医薬品品質システム”、“品質リスクマネジメント”の導入の他、製品品質の照査、品質保証に係る業務を担う組織（QA）の設置、製造販売業者との取決めや“上級経営者の責務”を明確に規定することのほか、製造管理者が担う業務や構造設備に関する要件の見直し、原料等の参考品保管の導入、安定性モニタリングの導入、原料等の供給者の管理の導入、外部委託業者の管理の導入、変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入、文書及び記録の完全性の確保の明示等、を議論した。さらに、策定した改正案の解説部分となる GMP 施行通知の改訂案の検討も行った。その結果、本研究班として作成した GMP 省令改正案及びそれに対応した GMP 施行通知案を厚生労働省に提出した。

(2) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この改訂作業チームに我が国も参画することにした。本研究班では、業界団体等の協力を得ながら、現行の Annex1 から特に改善が必要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した結果を改訂作業チームに意見提出した。現在、改訂作業チームの意見を反映し、他の PIC/S 加盟当局内での議論を経た Annex1 改訂案が Public Consultation が実施されている。そのため、本研究班でも我が国の意見を取り纏め、提出すると共に、次年度には PIC/S 改訂作業チームとの意見調整をさらに図りながら最終化に向けての作業を実施する予定である。

(3) サイトマスターファイル事例案の作成

サイトマスターファイルは、多くの PIC/S 加盟当局が査察時に事前情報として活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。本研究班では、このサイトマスターファイルがアジアのいくつかの当局で書面調査資料として使用されている状況から、その記載の深さを一般化した記載事例案を作成した。この記載事例案について、アジアの各規制当局や業界団体の意見を集約し、各国で使用可能なものとなるよう次年度に最終化させるよう進めている。

○医療機器 QMS ガイドライン

(1) ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説 (案) の作成

QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が ISO13485:2016 に完全移行されることから、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。本年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令改正案、逐条解説案の作成を行った。次年度はこれを最終化させる予定である。

(2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 では、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。本年度は、医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン (案)」作成時の手順を参考に、QMS 版を作成するにあたっての手順の検討を行った。また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。

(3) QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところであるが、QMS 調査権者によっては、QMS 調査結果報告書の内容がこれに従って記載されていない事例が散見されている。また、海外当局との二国間で QMS 調査結果報告書の相互受入が進められている状況もあり、本年度は、国内の調査権者に対するアンケート調査等を実施するとともに、QMS 調査結果報告書の記載内容の平準化に向けた記載事例案の作成を検討した。来年度はこの記載事例案を最終化しよう検討を進める予定である。

○再生医療等製品 GCTP (GTP) ガイドライン

本研究班では、再生医療等製品の品質の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を提案し、GCTP 上、具体的に製造所で活動すべき項目を明示してきた。本年度は、引き続き製造者が懸案事項と考えている内容、特にベリフィケーションの運用について抽出し、Q&A の作成及び公表を行なった。さらに本年度は“再生医療等製品の無菌操作法の指針案”の作成に着手した。これは、平成 28 年度に、特定細胞加工物 / 再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」が研究成果としてまとめられたものを最終化することを目的としている。本年度は、この「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」と、既に発出されている医薬品の無菌操作法に関するガイドラインである「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」(平成 23 年 4 月 20 日改訂)との比較を行い、再生医療等製品に特有な製造方法を考慮しつつ、無菌医薬品と同等の水準と考えられる”再生医療等製品の無菌操作指針案“の議論と作成を進めてきた。次年度はこの指針案を最終化することを目標に、引き続き検討を行う予定である。

○医薬品流通に関するガイドラインについて

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を参考にグローバルにも通用する日本版「医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン素案」を平成 28 年度に作成した。本年度は本ガイドラインの対象となる医薬品製造販売業者及び医薬品卸売販売業者に対してアンケート調査を実施し、運用実態等を調査したほか、素案に対する意見や提案を求めた。次年度は、本 GDP ガイドライン素案の最終化を進めると共に、さらなる情報収集と講習会や解説集作成による周知、啓発活動も実施する予定である。

研究分担者

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

宮本裕一 埼玉医科大学

紀ノ岡正博 大阪大学

木村和子 金沢大学

詳細内容はそれぞれの分担研究報告書に記載のとおり。

厚生労働行政推進調査事業費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 年度 分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

(1) GMP 省令改正案の検討

医薬品流通のグローバル化を背景に、欧米とその他主要国からなる査察協力のスキームである PIC/S を中心とした、医薬品製造の国際的な監視体制の連携や査察官の能力強化が進んでいる。我が国の GMP 調査当局も平成 26 年 7 月に PIC/S 加盟を果たし、国内の医薬品製造所は、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。これを受けて、本研究班は GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案の策定を開始した(平成 28 年度)。研究 2 年目となる平成 29 年度は、前年度に省令に盛り込む方針を固めた事項(ICHQ10 に示される医薬品品質システム・品質リスクマネジメント・製品品質の照査・品質保証に係る業務を担う組織(QA)の設置・製造販売業者との取決め)について改正案文を策定すると共に、下記事項について省令への導入・見直しを検討した。さらに、策定した改正案の解説書となる GMP 施行通知の改訂案の検討も行った。

- ・ 製造管理者が担う業務の見直し
- ・ 構造設備に関する要件の見直し
- ・ 原料等の参考品保管の導入
- ・ 安定性モニタリングの導入
- ・ 原料等の供給者の管理の導入
- ・ 外部委託業者の管理の導入
- ・ 変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入
- ・ 文書及び記録の完全性の確保の明示
- ・ その他、品質保証体制の充実及び国際統合化を考慮した見直し及び重要ステップの明示

(2) サイトマスターファイル事例案の作成

サイトマスターファイルは、多くの PIC/S 加盟当局が査察時に活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。前年度に引き続き、サイトマスターファイルを GMP 調査に必要な資料として位置づけることを検討すると共に、国内外の製薬企業に活用されるものとなるよう、アジア規制当局や業界団体の意見をサイトマスターファイル事例案に反映することを検討した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本 PDA 製薬学会、日本製薬団体連合会（東京医薬品工業協会、関西医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会）並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々、PMDA 品質管理部

A . 研究目的

A-1 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¹（以下、「GMP 省令」という。）改正案の検討

本研究班は平成 28 年度に、GMP 省令の国際統合化及び医薬品製造における品質保証体制の充実を図ることを目的として、公布後約 13 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案の策定を開始した。研究 2 年目となる平成 29 年度は、前年度に固めた方針に従い、省令に盛り込むべき事項（ICHQ10 に示される医薬品品質システム・品質リスクマネジメント・製品品質の照査・品質保証に係る業務を担う組織（QA）の設置・製造販売業者との取決め）について改正案文を策定すると共に、下記事項の省令への導入・見直しを検討することとした。さらに、策定した改正案の解説書となる GMP 施行通知の改訂案の検討も行うこととした。

- ・ 製造管理者が担う業務の見直し
- ・ 構造設備に関する要件の見直し
- ・ 原料等の参考品保管の導入
- ・ 安定性モニタリングの導入
- ・ 原料等の供給者の管理の導入
- ・ 外部委託業者の管理の導入
- ・ 変更の管理、逸脱の管理及び品質情報の処理等における製販との連携の導入
- ・ 文書及び記録の完全性の確保の明示
- ・ その他、品質保証体制の充実並びに国際統合化を考慮した見直し及び重要ステップの明示

A-2 SMF 事例案の作成

サイトマスターファイル（以下、「SMF」という。）は、医薬品製造所が GMP 活動を取りまとめた文書で、査察の効率化のため、査察前に当局に提出させる資料であり、多くの PIC/S 加盟当局が活用している。本研究班は、国内の調査当局が SMF を活用することを目的として、医薬品製造業者における SMF の作成及び調査申請時の提出を必須とするために、記載内容についての詳細さの見本を示した SMF 事例案の検討を開始した（平成 28 年度）。研究 2 年目となる本年度は、SMF 事例案が国内外の製薬企業にとって有用なものとなるよう、アジアの規制当局や業界団体の意見を反映するため、検討を継続することとした。

B . 研究方法

当研究班は、12 業界団体、日本 PDA 製薬学会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、東京都、大阪府及び京都府の担当で構成している。平成 29 年度は、計 2 回の会議開催における討議及び研究協力者からの意見提出を通じて、GMP 省令改正案及び GMP 施行通知の改訂案の策定を検討した。

B-1 GMP 省令改正案の検討

ICHQ10 に示される医薬品品質システム

研究班発足当時、既に EU の GMP に取

り込まれ、さらに PIC/S GMP ガイドライン²に取り込まれることが予想されていた()“医薬品品質システムに関するガイドラインについて”³に示される「医薬品品質システム」を、法的に拘束力のある省令に明示することを検討した。「医薬品品質システム」は、2015年に発覚した国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書⁴においても、品質保証体制の強化の観点から、その重要性が指摘されたものである。医薬品品質システムの GMP 省令への導入に当たっては、元来の GMP 省令に規定するシステムを構築している製薬企業にとって理解し易く、GMP 省令への適合要件として、医薬品製造業者が実施すべき事項を明確に記載する方針とした。(2017年1月1日に、PIC/S GMP ガイドラインに正式導入された。)

製造販売業者との取決め

昨今の不正製造問題を契機として行われた製造販売承認書と製造所の製造実態の相違に関する一斉点検が行われた結果、厚生労働大臣により承認を得た医薬品の内、約7割において製造実態と製造販売承認事項との相違が認められたという問題が発生した(2016年6月1日 厚生労働省プレスリリース)。薬機法⁵は、製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きを、製造販売業者に課しているとはいうものの、適切なタイミングでの薬事手続きを実施するためには、製造業者が製造及び試験方法に係る変更を製造販売業者へ適切に連絡することが不可欠である。しかしながら、現行省令には、製造業者における製造販売業者との連携・

情報共有に関する事項の記述はない。そこで、製造実態と製造販売承認事項との相違に関する問題の再発防止を目的として、製造販売承認事項の遵守における、製造業者の責任ある関与を GMP 省令に明示することを検討した。

まず、GQP 省令⁶第7条に規定される取決めの締結に係る業務を、製造業者が主体的に行うべき事項として GMP 省令に明示することを検討した。改正案は、GQP 省令第7条(製造業者との取決め)をベースに策定することとした。

同時に、製造業者において逸脱や変更が発生した場合及び品質情報を入手した場合などに、必要な情報が製造販売業者に伝達されるよう、逸脱、変更及び品質情報の管理に係る各条項に、取決めに従った製造販売業者への報告を追加することを検討した。

「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

品質保証の充実の観点から、製造部門が行う製造業務と試験検査を担当する品質管理業務(QC)を客観的に評価する、「品質保証業務(QA)」を担当する組織の設置を GMP 省令に明記することを検討した。改正案は、ICHQ77を参考に作成することとした。同時に、QAが行うべき具体的業務を抽出し、改正案に反映することとした。

製造管理者

薬機法第17条第4項で製造所を実地に管理する責任者として規定されている製造管理者の業務に、製造所の品質保証体制の充実のための業務を追加することを検討した。特に、改正案で導入した医薬品品質シ

システムの適切な構築・運用や、製造販売承認事項と製造実態との相違発生の防止に係る業務を検討した。

改訂 GMP 施行通知の追加項目（品質リスクマネジメント、原料及び資材の参考品保管、製品の保存品保管、製品品質の照査、安定性モニタリング、原料等の供給者管理）

この5項目は、2011年度～2013年度の厚生労働科学研究⁸において、国内GMP要件の国際整合化を目的として、GMP施行通知⁹に追加された事項である。このGMP施行通知の施行から約3年が経過し、製薬企業における運用が浸透したことから、これらの事項をGMP省令に明示することを検討した。

- ・品質リスクマネジメント
- ・原料及び資材の参考品保管、製品の保存品保管
- ・製品品質の照査
- ・安定性モニタリング
- ・原料等の供給者管理

構造設備

構造設備に係る要件について見直しを行うこととした。

微量で過敏症反応等を示す製品を製造する場合

ペニシリン類やセファロスポリン類のように強い感作性を有する製品を製造する場合においては、作業室が専用で空調が別系統であること及び封じ込め対策が求められる（ICHQ7 4.40、PIC/Sガイドラインパート1 3.6）。

他方、現行省令第9条第1項第5号で

は、「微量で過敏症反応等を示す製品」の製造においては、作業室が専用で空調が別系統であれば適合との記載となっている。しかし、作業室の専用化や独立空調といったハード面の対応は、封じ込め対策の一部に過ぎず、動線の管理やモニタリングといったソフト面の対応も同時に必要である。したがって、改正案では、本来求められている、ハード及びソフトの両面から成る「封じ込め対策」の実施を明示することを検討した。

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を製造する場合

さらに、現行省令第9条第1項第5号では、「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」を製造する場合についても、「微量で過敏症反応等を示す製品」と同様に、作業室の専用化や独立空調を要件としている。「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」の作業室については専用化することが望ましいが、実際は、現行施行通知9(8)、ICHQ7 4.41のとおり、適切な交叉汚染防止対策が確立されれば、専用化を要件とはしていない。また、ICHQ7のQ&A(Q4.2)に記載されるように、品質リスクマネジメントの原則を活用する流れになってきていることもあり、現行の記載を見直すことを検討した。

GMP対象設備の他種製品との設備共用の禁止規定

現在、GMP対象設備の共用可否の考え

方は、事例集でしか記載されておらず、省令では明示していない。しかしながら、国内の医薬品製造所で、GMP 対象設備を農薬の製造にも使用していたことによる不適合や、工業用製品等との共用による不備事項が確認されている。このため、GMP 対象設備の他種製品との設備共用の禁止規定を追加することを、事例集（9-28）ICHQ7（4.43）及び PIC/S ガイドラインパート 1(3.6)並びに、GMP 設備の他製品との共用の整理状況の調査に係る複数の PIC/S 加盟当局への電子メールによる調査結果を踏まえて検討した。

外部委託業者の管理

2016 年に実施した一斉点検において、製造実態と製造販売承認事項の相違が多数見つかったが、その多くを、外部試験検査機関における試験方法の変更に関する相違が占めていた。製造業者は外部試験検査機関や、その他の製品品質に影響する業務を委託する外部委託業者を適切に管理する必要があるため、ICHQ10 に示される外部委託作業(2.7)を参考に GMP 省令への明記を検討した。

変更の管理

製造所で行われる変更の管理は、変更の内容により、製造販売承認事項に影響する可能性がある。そのため、製造業者は製造販売業者と適切に連携し、製造所の手順等と製造販売承認事項の間に相違が生じないように管理する必要がある。そこで、変更の管理における製造販売業者との連携を GMP 省令に明示することを検討した。さらに、ICHQ10 の変更マネジメントにあ

る、変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加することを検討した。

逸脱の管理

現行省令は、第 15 条第 1 項にて逸脱の内容の記録を規定し、同条第 2 項にて、重大な逸脱が生じた場合の対応-製品品質への影響評価と所要の措置等を規定している。しかし、第 2 項の「重大な逸脱」に該当するかの決定に先立ち、発生した逸脱についての影響評価が行われる必要がある（ ）。また、重大な逸脱が生じた場合の対応事項として「原因の究明」がある（ ）。しかし、どちらも現行省令には明示されていないため、下記 2 項目について省令への明示を検討した。

重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の影響評価
逸脱の原因究明

品質等に関する情報及び品質不良等の処理

主に、下記 2 項目について、省令への明示を検討した。

入手した全ての品質情報の記録
製造販売業者への報告

現行省令では、品質情報が当該製造所に起因しないことが明らかな場合を除き、品質情報の内容を記録することを要件としている。しかし、入手した品質情報については、当該製造所に起因するかどうかを判断した過程を記録する必要があると考えた（ ）。また、製造業者-製造販売業者間における、製品品質に関する情報の共有が適切に行われることは、患者保護の観点からも重要であることから、製造販売業者に対

して必要な報告を行うことの明示も検討した（ ）。

手順書

本省令改正案に盛り込んだ業務に関する手順に係る文書（手順書）を追加することを検討した。

文書及び記録の完全性

文書及び記録の完全性を確保すべきという考えは GMP の基本であり、新しい概念ででない。しかし、コンピュータ化システムの導入の広がりやサプライチェーンの複雑化を背景に、文書及び記録の完全性の確保に関する問題が数多く見受けられるようになった。そこで、GMP 省令に文書及び記録の完全性の確保の考え方を明示することを検討した。

製品標準書及び 3 基準書の見直し

現行省令は、製品標準書及び 3 基準書（製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書）を、製造所ごとに作成し保管することを要件としている。しかしながら、これらの表題を持つ文書の設置に係る要求事項は日本固有のものである。そのため、この要件に係る記載を見直すことを検討した。

回収処理、自己点検、教育訓練

現行省令文の見直しを行い、海外ガイドライン要求事項の導入や、記載事項の整理の必要性を検討した。

リテスト日を設定している原薬に係る参考品及び記録の保管期間

現行省令は、リテスト日を設定している原薬の参考品及び記録の保管期間を、「当該ロットの出荷完了日から 3 年間」と規定している。しかし、この記載は、3 年を超えるリテスト日を設定している原薬の参考品及び記録を、当該原薬が市場に残る期間に廃棄することを許容することと解釈されるおそれがある。そのため、本条文を、ICHQ7 及び ICHQ7 ガイドラインに関する Q&A¹⁰ を参考に見直すこととした。

その他、国際整合性及び品質保証体制の充実の観点から、省令記載の見直しを行うこととした。

B-2 SMF 事例案の作成

当研究班で作成した SMF 事例が、グローバルに活用されるものとなるよう、平成 28 年度に策定した SMF 事例案に、アジア規制当局や業界団体の意見を反映することを検討した。

C . 研究結果

GMP 省令改正案の検討結果（添付資料 1）は、以下のとおり。

ICHQ10 に示される医薬品品質システム

改正案第 4 条（上級経営陣の責任）として条文を新設した。医薬品品質システムの構築及び実施の最終責任は、製造業者において資金や従業員といった資源を配分する責任や権限を持つ、いわゆる経営層（上級経営陣）にあるとする ICHQ10 の原則に習い、本条文の実施主体を「上級経営陣」とした。また、新出用語「医薬品品質システム」及び「上級経営陣」については、

GMP 省令第 2 条(定義)にて、ICH Q10 を参考に定義することとした。

さらに、上級経営陣が最終責任を負うべき業務として、下記 ~ に関する事項を明示することとした。なお、用語は、ICHQ10 で用いられている用語との関連が容易に読み取られるよう、できる限りガイドラインの用語をそのまま用いることとした。

品質方針の確立

医薬品品質システムの要素の文書化

(ICHQ10 の品質マニュアルの作成に該当する。)

品質目標の設定と周知及び評価

適切な資源配分及び従業員への教育訓練の提供

マネジメントレビューの実施

情報伝達の仕組みの構築/維持

また、これら業務の内、上級経営陣の下で業務を行う経営陣が行うことを許容するものについては、施行通知で解説することとした。

製造販売業者との取決め

製造業者が、主体的に製造販売業者と連携及び情報共有することを GMP 省令に明示するため、製造販売業者との取決めに係る条文（製造販売業者との取決め 改正案第 6 条）を、GQP 省令第 7 条を基に策定した。また、変更の管理、逸脱の管理及び品質情報等の処理といった具体的な GMP 活動の中で、必要な情報が製造販売業者に伝達されるよう、各条項に、取決めに従った製造販売業者への報告を追加した。

「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

ICHQ7 を参考に、改正案第 7 条（製造部門及び品質部門）にて、「品質保証に係る業務を担う組織」の設置を明示した。同時に、「品質保証に係る業務を担う組織」が行うべき具体的業務（下記、~）を抽出し、実施主体を「品質保証に係る業務を担う組織」とした。

製品品質の照査

安定性モニタリングにおける品質への影響評価（GMP 施行通知での明示を検討。）

原料等の供給者管理

製造所からの出荷の管理

バリデーションの計画及び結果の承認
変更の管理

逸脱の管理における、影響評価や措置に係る結果の確認

品質等に関する情報及び品質不良等の処理の確認

回収処理記録の確認

自己点検の結果の確認

製造管理者

薬機法第 17 条第 4 項で製造所を実地に管理する責任者として規定されている製造管理者の業務に、製造所の品質保証体制の強化のための下記業務を追加することとした。

- ・ 医薬品品質システムが適切に実施されるための確認等業務
- ・ 製造販売承認事項の遵守に係る業務

品質リスクマネジメント

GCTP 省令¹¹第 4 条(品質リスクマネジメント)を参考に条文（品質リスクマネジメント 改正案第 5 条）を新設し、新出用語

「品質リスクマネジメント」を第2条にて定義することとした。なお、品質リスクマネジメントの対象範囲には、製造所の製造管理及び品質管理だけでなく、本改正案で導入した医薬品品質システムも含むこととした。

原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管

現行のGMP施行通知を基に、原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管に係る要件を、改正案第14条（品質管理）または、生物由来医薬品等について改正案第35条（品質管理）に明示することとした。明示した事項は以下の通り。なお、新出用語「参考品」及び「保存品」は、第2条（定義）に盛り込むこととした。

原料及び資材の参考品保管について

対象範囲：

重要な原料及び資材とした。

保管量：

原料・・・試験検査に必要な量の2倍以上
資材・・・必要な量

保管期間：

原料及び資材・・・製品の有効期間に1年を加算した期間

なお、特定生物由来製品の原料や資材の参考品の保管期間については、未知の感染症の発生を含む感染症に係る安全対策の観点から、生物由来原料（例えば、人血清アルブミン）については、その製品と同様に長期間（特生：有効期間+10年間、生：適切な期間）の保管期間とし、生物由来原料以外の原料や資材については、製品の有効

期間に1年を加算した期間とした。

製品の保存品保管について

保存品の保管期間は、参考品と同期間とした。なお、保存品は市場にある製品との同一性を確認するために保管する検体であることから、特定生物由来製品の保管期間についても、製品の有効期間に1年を加算した期間とした。

製品品質の照査

GCTP省令第15条（製品の品質の照査）を参考に、条文を新設した（製品品質の照査 改正案第15条）。また、用語「照査」を第2条で定義することとした。本業務の実施主体は、ICH Q7（2.2）を参考に、「品質保証に係る業務を担う組織」とし、製造やQCに係るデータを取りまとめ、客観的に評価することの責任を負うこととした。

安定性モニタリング

現行のGMP施行通知を参考に、条文を新設し（安定性モニタリング 改正案第16条）第2条で定義することとした。なお、測定結果が規格を逸脱した場合や、逸脱のおそれがある場合に、速やかな措置が採られるよう、製造販売業者への連絡を明示した。

原料等の供給者管理

現行のGMP施行通知を参考に、条文を新設した（原料等の供給者管理 改正案第17条）。

外部委託業者の管理

外部試験検査機関を含む、製品の品質に影響する業務を委託する外部委託業者を、委託元である製造業者が適切に管理することを GMP 省令に明示するため、ICHQ10 に示される外部委託作業（2.7）を参考に条文を新設した（外部委託業者の管理 改正案第 18 条）。なお、原料等の供給者は、原料等の供給者管理（改正案第 17 条）で規定することとし、本条項の対象外と整理した。

構造設備

微量で過敏症反応等を示す製品を製造する場合

ペニシリン類やセファロsporin類のように強い感受性を有する製品を製造する場合には、作業室が専用で空調が別系統であること及び封じ込め対策が求められる（ICHQ7(4.40)、PIC/S ガイドラインパート 1（3.6））。

他方、現行省令第 9 条第 1 項第 5 号では、「微量で過敏症反応等を示す製品」の製造においては、作業室が専用で空調が別系統であれば適合との記載となっている。しかし、作業室の専用化や独立空調といったハード面の対応は、封じ込め対策の一部に過ぎず、動線の管理やモニタリングといったソフト面の対応も同時に必要である。したがって、改正案では、本来求められている、ハード及びソフトの両面から成る「封じ込め対策」の実施を明示することとした（改正案第 12 条第 1 項第 5 項）。

「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」を製造する場合

さらに、現行省令第 9 条第 1 項第 5 号では、「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」を製造する場合についても、「微量で過敏症反応等を示す製品」と同様に、作業室の専用化や独立空調を要件化している。「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」の作業室については専用化することが望ましいが、実際は、現行施行通知 9(8)、ICHQ7 4.41 のとおり、適切な交叉汚染防止対策が確立されれば、専用化を要件とはしていない。また、ICHQ7 の Q&A(Q4.2)に記載されるように、品質リスクマネジメントの原則を活用する流れになってきていることもあり、「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」を製造する場合には、適切な交叉汚染の防止対策が実施されていない場合については、作業室の専用化等を求める記載とした（改正案第 12 条第 1 項第 5 項）。

なお、「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」は、現行の GMP 施行通知及び事例集において「飛散しやすく強い生理活性を有する製品等」や「例えばある種のステロイド剤、細胞毒性のある抗がん剤に係る製品等」と解説されている。改正案では、これらの記載及び ICHQ7 4.41 の内容を参考に、該当する製品類のイメージし易さを考慮して、「強い薬理作用を有する製品等又は毒性を有する製品等」と記載することとした。

GMP 対象設備の他種製品との設備共用

の禁止規定

現在、GMP 対象設備の共用可否の考え方は、事例集でしか記載されておらず、省令では明示していない。しかしながら、国内の医薬品製造所で、GMP 対象設備を農薬の製造にも使用していたことによる不適合や、工業用製品等との共用による不備事項が確認されている。このため、GMP 対象設備の他種製品との設備共用の禁止規定を明示することとした。本検討に当たっては、現行の事例集(9-28)、ICHQ7(4.43)及び PIC/S ガイドラインパート 1(3.6)や、GMP 設備の他製品との共用の整理状況の調査に係る、複数の PIC/S 加盟当局への電子メールによる調査結果を考慮した。

まず、この禁止規定の対象とする他種製品を、人に使用されることが目的とされているかどうかにより 2 グループに分けた。

最初に、「人に使用されることが目的とされていない物質(除草剤、殺虫剤、農薬等)」については、GMP 対象設備の共用を禁止とした(改正案第 12 条第 2 項)。また、GMP 施行通知で、人に使用されることが目的とされていない物質に、工業用製品も含まれることを明示することを提案した。

次に、人に使用されることを目的とされている製品は、人に対する何らかの安全性評価が行われていることが想定されることから、比較的风险が低いと考えられる。このため、「人に使用されることが目的とされている物質(治験薬、GMP 省令適用外の医薬部外品、化粧品など)」については、検証された不活化等の条件を満たせば共用可能とした(改正案第 12 条第 3 項)。

なお、動物薬については改正案第 12 条第 2 項に該当するが、医薬品 GMP と同等の管

理が行なわれており、改正案第 12 条第 3 項のただし書き以降に該当する場合は、共用を認めることがあることを事例集で解説する方針とした。その他の具体的な事例ごとの考え方は、事例集で解説することとした。

変更の管理

製造所で行われる変更の管理は、変更の内容により、製造販売承認事項に影響する可能性があるため、製造販売業者と適切に連携する必要がある。そのため、以下の点について検討し、改正案(第 21 条)を策定した。

変更による製造販売承認事項への影響評価

現行省令では、「変更による製品の品質への影響評価」が要件とされている。これに、「変更による製造販売承認事項への影響評価」を追加した。

製造販売業者との連携

「変更による製造販売承認事項への影響評価」を追加した上で、変更により製品の品質や製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合には、変更の前後に製造販売業者に連絡または報告することを規定した。

また、ICHQ10 の変更マネジメントにある、変更後に行う、製品品質への影響評価及び変更の目的が達成されたことの確認のための評価を追加することとした。この考え方は、現行の GMP 施行通知 14(4)に規定されているものである。

さらに、改正案第 8 条(製造管理者)に、「製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないよう品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。」と規定したことから、変更管理の実施状況を製造管理者に報告することを追記した。

逸脱の管理

下記 2 項目について明示することとした（改正案第 22 条）。

重大な逸脱であるかどうかの判断のための、逸脱の影響評価

現行省令は、第 15 条第 1 項で逸脱の内容の記録を規定し、同条第 2 項で、重大な逸脱が生じた場合の対応-製品品質への影響評価と所要の措置等を規定している。しかし、第 2 項の「重大な逸脱」に該当するかの判断に先立って、発生した逸脱についての影響評価の段階が必要となる。そのため、省令には、この工程を、「影響評価」と記載し、発生したすべての逸脱に対して、製造管理及び品質管理の状況に基づいて、品質への影響の他、システム全般にも与える影響の範囲や程度について評価を行い、その結果に基づき逸脱の重大性を決定することを明示することとした。

逸脱の原因究明

重大な逸脱が生じた場合の対応事項として「原因の究明」があるが、現行省令に明示されていない。そのため、逸脱の原因究明を行うことを省令に明示することとした。

また、製造業者-製造販売業者間において、適切に製品品質に関する情報共有が行われるよう、重大な逸脱が生じた場合における製造販売業者への報告を GMP 省令に明示した。

品質等に関する情報及び品質不良等の処理

下記 2 項目について、省令に明示することとした（改正案第 23 条）。

入手した全ての品質情報の記録

現行省令では、品質情報が当該製造所に起因しないことが明らかな場合を除き、品質情報の内容の記録を要件としている。しかし、入手した品質情報については、当該製造所に起因するかどうかを判断した過程を記録する必要があると考え、製造所が入手した品質情報を記録することを明示した。

製造販売業者への報告

また、製造業者-製造販売業者間における、製品品質に関する情報の共有が適切に行われることも重要であることから、品質情報に係る製造販売業者に対して必要な報告を行うことを省令に明示した。

回収処理

本条が記す要件は、製造業者が、回収品と当該製造所の製品等との混同がないよう、適切な保管や処理に係る管理業務を行うことであり、回収に至った理由に係る原因究明や回収に至る判断は、主に製造販売業者が GQP 省令の規定に基づき行うものと整理した。これを踏まえ、現行省令文の冒頭文「製品の品質等に関する理由により」及び末尾にあるただし書き「当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合においては、この限りではない。」といった回収理由と、回収に伴い製造所が担当する実際的な作業である回収品の保管及び処理は関係が無いため削除することとした（改正案第 24 条）。

自己点検

ICHQ7 を参考に、自己点検の結果を「品質保証に係る業務を担う組織」に報告し、確認を受けることを明示した（改正案第 25 条）。

教育訓練

PIC/S ガイドラインパート 1(2.11)や ICHQ7 Q&A(Q3.1)を参考に、定期的に教育訓練の実効性を評価することを GMP 省令に明示することとした（改正案第 26 条）。教育訓練の実効性の評価とは、従業員が担当の業務や職責を熟知し、遂行する能力があるかということの評価だけでなく、教育訓練資料、講師の質及び教育の頻度といった、教育訓練のシステムの有効性を評価することも意図している。

手順書

製造所が作成し保管すべき文書として、本省令改正案に導入した業務(下記 ~)に関する手順に係る文書を追加した（改正案第 11 条）。

- 製品品質の照査に関する手順
- 安定性モニタリングに関する手順
- 原料の供給者管理に関する手順
- 外部委託業者の管理に関する手順

なお、品質リスクマネジメントは、様々な手順及び GMP 活動の根底にある考え方で、医薬品品質システムでも「達成のための手法」として位置付けられており、ここに列挙するその他の具体的活動とは異なるため、本条文には明示しないこととした。

さらに、品質保証体制の充実及び国際整合の観点から見直しを行った結果、省令に導入・修正した主な事項を以下に記す。

文書及び記録の完全性

文書及び記録の完全性を確保すべきという考えは GMP の基本であり、新しい概念でなない。しかし、コンピュータ化システムの導入の広がりやサプライチェーンの複雑化を背景に、文書及び記録の完全性の確保に関する問題が数多く見受けられるようになった。そこで、各企業における文書及び記録の完全性の確保体制の見直しや強化を促すためにこの考え方を省令に明示することとした。

まずは、文書及び記録の完全性を確保する仕組みを構築することが重要と考え、改正案第 11 条（手順書）に、各手順書の作成においては、「文書及び記録の完全性を確保するよう作成すること。」とした。また、文書及び記録の完全性の確保は製造業者全体で取り組むべき事項として、改正案第 27 条（文書及び記録の管理）に、「製造業者等は、手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保すること。」と明示した。

製品標準書及び 3 基準書

日本固有の要件である、製品標準書及び 3 基準書(製造管理基準書、品質管理基準書、衛生管理基準書)について見直しを行った。

その結果、製品標準書については、必ずしも、「製品標準書」という固有名詞の文書を求めず、それと同等の文書でも可とする記載とした（改正案第 10 条）。

3 基準書についても、これらの固有名詞を持つ文書の作成を求めず、手順書（改正案第 11 条）で示す、製造・品質関連業務

に係る手順と同類の手順として示した。

リテスト日を設定している原薬に係る参考品及び記録の保管期間

現行省令は、リテスト日を設定している原薬の参考品及び記録の保管期間を、「当該ロットの出荷完了日から3年間」と規定している。しかし、この記載は、3年を超えるリテスト日を設定している原薬の参考品及び記録を、当該原薬が市場に残る期間に廃棄することを許容することと解釈されるおそれがある。そのため、本条文を、ICHQ7及びICHQ7ガイドラインに関するQ&Aを参考に見直した。

ICHQ7は、リテスト日を設定している原薬に係る参考品の保管期間を3年間、記録は3年間以上としているものの、Q&Aにて、原薬が市場にある期間は、何らかの問題や苦情の調査のために、参考品及び記録が保管されていることがGMP上必要であると解説している。ICHQ7で保管期間を3年としている理由は、このガイドラインが作成された当時は、3年を越えてリテスト日を設定することが想定されていなかったためである。従って、この考え方に従い、リテスト期間を設定している原薬に係る参考品及び記録の保管の期間を、「当該ロットのリテスト日までの期間もしくは当該ロットの出荷完了日から3年間のいずれか遅い日までの期間」に修正し、原薬が市場にある期間は、その原薬に係る参考品及び記録を保管する必要があることを明確にした（改正案第28条及び第29条）。

C-2 SMF事例案の作成

アジア規制当局や業界団体の意見を反映

し、SMF作成事例のPMDA案（添付資料2）を策定しているところであり、来年度に最終化を行う予定である。

D. 考察

D-1 GMP 省令改正案の検討

ICH Q10 に示される医薬品品質システム

各企業が、医薬品品質システムを適切に構築・実施できるよう、GMP施行通知やGMP事例集にて条文（改正案第4条）の趣旨や運用事例を解説する必要がある。なお、この解説においては、ICHQ10で用いられている用語との関連が容易に読み取られるように配慮する必要がある。また、企業における医薬品品質システムのスムーズな導入のために、平成26年度～28年度の厚生労働科学研究¹²で作成した、医薬品品質システムの管理モデルや手順書例（品質マニュアル、品質マネジメントレビュー手順書）による、講演会等を通じた周知活動を継続的に行う必要がある。

製造販売業者との取決め

製造業者と製造販売業者間における連携の強化を目的として、GQP省令第7条を基に取決めに係る条文を新設した（改正案第6条）。この条文のGMP施行通知案を、GQP省令施行通知¹³等を参考に作成し、製造業者が入手すべき情報などを示す必要がある。また、PMDAによる外国GMP査察において、原薬等登録原簿（以下、「MF」という。）が製造販売承認書に引用されている場合に、製造所における製造手順とMF登録内容の整合がとられないケースが見受けられる。そのため、

MF 国内管理人を介した、製造業者-製造販売業者間の、適切な連携が必要であることを解説し、理解を求める必要がある。

「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

品質保証体制の充実のために、製造管理及び品質管理の業務を客観的に評価し、それらの業務の適切性を保証する組織である「品質保証に係る業務を担う組織」の設置を GMP 省令に明示した（改正案第 7 条）。また、品質保証に係る業務を担う組織は、製造販売承認事項の遵守のための活動の中心の役割を果たす組織とも位置付けた（改正案第 8 条）。

このように、「品質保証に係る業務を担う組織」は製造所の品質保証体制の充実及び法令遵守のために重要な役割を果たすことが求められることから、各企業は、「品質保証に係る業務を担う組織」の責任者には、適切な能力及び経験を有した人を充てる必要があると考えられる。そのため、GMP 事例集に、品質保証に係る業務を担う組織」の責任者の経験や能力について例示することを検討する必要がある。

製造管理者

改正案第 8 条（製造管理者）では、製造管理者の業務に、製造所の品質保証体制の充実のための下記 2 つの業務を追加することとした。

- ・ 医薬品品質システムが適切に実施されるための確認等業務
 - ・ 製造販売承認事項の遵守に係る業務
- 製薬企業にとって、製造管理者に付与された新業務の具体的な実施方法をイメージ

し易いように、事例集にて実例を挙げることを検討する必要がある。

品質リスクマネジメント

GCTP 省令第 4 条(品質リスクマネジメント)を参考に条文を新設した（改正案第 5 条）。各企業の GMP 管理及び医薬品品質システムにおいて、適切に品質リスクマネジメントが活用されるよう、施行通知において、ICHQ9 の原則に則した解説を行う必要がある。同時に、講演会等を通じて、平成 26 年度～28 年度の厚生労働科学研究で作成した品質リスクマネジメント手順書事例等による周知活動も継続的に行う必要がある。

原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管

現行の GMP 施行通知を基に、原料及び資材の参考品保管・製品の保存品保管に係る事項を、改正 GMP 省令案第 14 条（品質管理）または、生物由来医薬品等については改正 GMP 省令案第 35 条（品質管理）に明示した。現行の事例集の本条文に関わる解説のうち、省令要件を満たす上で重要と思われる事項については、GMP 施行通知で解説する必要がある。

製品品質の照査

現行の GMP 施行通知を基に、条文を新設した（改正案第 15 条）。現行の事例集の本条文に関わる解説のうち、省令要件を満たす上で重要と思われる事項については、GMP 施行通知で解説する必要がある。

また、各企業において、適切に製品品質の照査が行なわれるよう、講演活動を通じ

て製品品質の照査報告書記載例¹⁴を用いた周知活動を継続的に行なうことが必要である。

安定性モニタリング、原料等の供給者管理

現行の GMP 施行通知を基に条文を新設した（改正案第 16 条、第 17 条）。現行の事例集の本条文に関わる解説のうち、省令要件を満たす上で重要と思われる事項については、施行通知で解説する必要がある。

外部委託業者の管理

ICHQ10 を基に条文を新設した（改正案第 18 条）。GMP 管理を必要とする外部委託作業及び業者の範囲について、具体例を事例集で解説する必要がある。

構造設備

今回の改正案では、微量で過敏症反応等を示す製品の製造における封じ込め対策や GMP 対象設備の禁止規定を明示した（改正案第 12 条）。今後、事例集等で、設備共用を禁止する他種製品について具体的な事例ごとの考え方を分かりやすいものとするために、表等を用いて解説する必要がある。

また、本研究班は、共用を禁止する他種製品には、除草剤、殺虫剤といった強い毒性のある化合物の他、「工業用製品」も含まれるということを GMP 施行通知の改訂案に明記することを提案している。この規定により、工業用製品を GMP 対象設備で共用していることが想定される、主に化粧品メーカーの対応が求められることになると考えられる。

変更の管理

変更の影響評価の観点として、現行省令の「変更による製品の品質への影響評価」に、「変更による製造販売承認事項への影響評価」を追加した（改正案第 21 条）。製造業者は、当該製造所に係る、最新の製造販売承認事項の記載内容に関する情報を持たなければこの評価を行うことが出来ないため、製造販売業者との取決め（改正案第 6 条）を通じて、必要な情報を製造販売業者から入手する必要がある。

逸脱の管理

改案第 22 条（逸脱の管理）では、重大な逸脱であるかどうかの決定のための逸脱の影響評価 逸脱の原因究明 といった、逸脱管理に係る重要ステップを明示することとした。どちらも、各製造所での逸脱の管理の中ですでに行われている事項であり、製薬企業にとって新しい取り組みではないと考えられる。

品質等に関する情報及び品質不良等の処理

改正案（第 23 条）の取り扱う「品質情報」の対象の具体的事例は、現行の GMP 施行通知や事例集では示されていないため、GQP 事例集¹⁵を参考に検討する必要がある。

自己点検

今回の GMP 省令改正案において記載した下記事項について、自己点検における確認の対象とするよう GMP 施行通知の改訂案に記載する必要がある。

- ・ 品質保証に関する業務
- ・ 文書及び記録の完全性の確保状況

- ・ 製造販売承認事項の遵守状況
- ・ 製品品質の照査に関する業務
- ・ 安定性モニタリングに関する業務
- ・ 原料等の供給者管理に関する業務
- ・ 外部委託業者の管理に関する業務

教育訓練

改正案（第 26 条）に追加した教育訓練の実効性の評価について、GMP 施行通知にて解説する必要がある。

D-2 SMF 事例案等の作成

当研究班で作成した SMF 事例が、グローバルに活用されるものとなるよう、平成 28 年度に策定した SMF 事例案に、アジア規制当局や業界団体の意見も取り入れた。今後は、この事例案を最終化すると共に、講演会等で国内周知を図る必要がある。

E . 結論

E-1 GMP 省令改正案の検討

国際整合化と品質保証体制の充実を目的として、GMP 省令の改正案を検討し、研究班としての最終案を作成した。今後、この改正案に関して、GMP 施行通知や GMP 事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが必要である。同時に、講演会等を

通じて、本省令改正案の周知を図る必要がある。なお、この最終案は、平成 30 年 3 月末に厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課に提出する予定である（平成 30 年 3 月 1 日時点）ことから、提出までの間に、業界団体等の研究協力者の意見を取り入れ、最終提出物は一部変更する可能性がある。

E-2 SMF 事例案の作成

本年度は、SMF 事例案にアジア規制当局や業界団体の意見も取り入れた。今後、この事例案を最終化し、講演会等で国内周知を図る必要がある。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

なし

添付資料

- 1 GMP 省令改正案（平成 30 年 3 月 1 日時点）
- 2 SMF 作成事例の PMDA 案(平成 30 年 3 月 1 日時点)

¹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(2004/12/24 厚生労働省令第 179 号)

² GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS PART I (2017/1/1 PE 009-13 (Part I))

³医薬品品質システムに関するガイドラインについて(2010/2/19 薬食審査発 0219 第 1 号 薬食監麻発 0219 第 1 号)

⁴調査結果報告書(2015/11/25 一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会)

⁵医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（1960/8/10 法律第 145 号）

⁶医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（2004/9/22, 厚生労働省令第 136 号）

-
- ⁷原薬 GMP のガイドラインについて (2001/11/2 医薬発第 1200 号)
- ⁸厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業 医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究 (H23-地球規模-指定-007 研究代表者 櫻井信豪)
- ⁹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の取扱いについて (2013/8/30 薬食監麻発 0830 第 1 号)
- ¹⁰原薬 GMP のガイドラインに関する Q&A について (2016/3/8 厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)
- ¹¹再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (2014/8/6 厚生労働省令第 93 号)
- ¹² 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政策研究事業 GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究 (H26-地球規模-A-指定-004 研究代表者 櫻井信豪)
- ¹³医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令の施行について (H16.9.22 付け薬食発第 0922001 号)
- ¹⁴製品品質の照査記載事例について (2014/6/13 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡)
- ¹⁵ GQP 事例集《2005 年 3 月版》について (2005/3/17 厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡)

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：

日本国内のGMPガイドラインの国際統合化を実現するためには、国内の医薬品製造所の品質基準と国際レベルのそれとのギャップを解析することとあわせて、国内の医薬品製造所が抱えている問題を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明確に示すことが必要である。同時に、日本国内のGMPガイドラインの理念を、効率的に医薬品製造所の製造管理及び品質管理の手法に取り込むことのできる系統的な仕組みを整備することも、国際統合化を実現するためには不可欠である。

PIC/S GMP GuideのAnnex1（以下Annex1とする）が無菌性確保の方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、PIC/SのAnnex1改訂WGに日本も参画することになった。このため、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行い、全体的な改訂事項を検討することが喫緊の課題となったため、GMP分野における研究班としてAnnex1研究班を立ち上げた。

この研究班では、現行のAnnex1から特に改善が必要として重要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した結果をドラフト作成中に意見提出した。その後、PIC/S加盟当局内での議論を経てAnnex1の改訂案が公開され、平成29年12月20日から平成30年3月20日までの間にPublic Consultationが実施された。

本研究の成果として、無菌医薬品に係る製品の医薬品製造業者等及びGMP調査当局が、無菌医薬品の品質確保を通じた製品品質の向上を促進し、患者保護に寄与することが期待される。

本研究にご協力を得た方々及び団体
日本製薬団体連合会品質委員会、日本 PDA 製
薬学会、ISPE 日本支部 無菌 COP 及びコン

テイメント COP、武蔵野大学薬学部 佐々木
次雄氏、東京都、大阪府の薬務主管部署の方

A . 研究目的

Annex1は無菌医薬品の製造についてのガイドラインであり、医薬品製造業者等及びGMP調査当局が無菌医薬品の品質確保の参考に活用してきたところである。平成26年7月1日付けでPIC/Sに加盟して以来、我が国は本Annex改訂に係るWGに参加してきたが、平成27年2月2日付けでEU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committeeが共著で、Annex1の改訂についてのコンセプトペーパーを発売した。Annex1の改訂は、国内製造業者等の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、ならびに国内調査当局の調査手法に対して大きな影響を与えることが予想された。従って、現行のAnnex1及びAnnex1の改訂案の課題について、国内の業界団体及び調査当局の間での意見交換及び情報共有によって国内の考え方を集約することが急務となった。そこで、本研究では、国内の業界団体及び調査当局と調整を図り、日本としての意見を改訂作業中に速やかに提示し、日本の意見を取り入れたPIC/S GMP Annex 1の改訂版の発出に貢献することを目的とした。

B . 研究方法

PIC/S GMP Annex1の改訂に関するコンセプトペーパーによると、今般の改訂の概要は以下のとおりであった。

- ・ 新たな規制を導入するのではなく、従来のAnnex1で説明が不明瞭な点を明確にし、新たな技術に対応した記載を追加する。
- ・ ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを適用することを目指す。

- ・ 品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指す。

本研究では、まず、上記コンセプトペーパーの Annex1 の改訂方針をもとに、現行の Annex1 を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出した。次に、重要と考えた項目について分科会を設置し、現行の Annex1 と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

C . 研究結果

平成 27 年度の検討結果をもとに、主に環境モニタリング及びシングルユースシステムについて Annex1 の改訂ドラフトを PIC/S Annex1 改訂 WG に提案した。また、ろ過滅菌については平成 27 年度の検討結果をもとに Annex1 の改訂ドラフトに対して意見を提出した。その後、平成 28 年度中は、PIC/S Annex1 改訂 WG 内及び PIC/S 加盟当局内で Annex1 改訂案について議論を継続していた。PIC/S 加盟当局内の議論が終り、平成 29 年 12 月 20 日に Annex1 の改訂案(添付資料 1)が公開され、Public Consultation が始まった。この意見募集の期間は平成 30 年 3 月 20 日までである。

1. 環境モニタリング

(1) 5 µm の微粒子の測定の必要性

平成 27 年度に本研究班で 5 µm の微粒子の測定の必要性について検討した。

現行の Annex1 は 2008 年に改訂された

が、グレード A 及びグレード B における 5 μm の空中浮遊微粒子のモニタリングの重要性が述べられている。その後、Clean rooms and associated controlled environments- Part 1 Classification of air (ISO 14644-1)が改訂され、ISO/FDIS 14644-1:2015 では ISO クラス 5 での 5 μm の空中浮遊微粒子は、必ずしも測定が必要ではなくなった。

5 μm の空中浮遊微粒子数と微生物数は相関するのではないかという議論があるが、5 μm の空中浮遊微粒子のモニタリングの意義について各種文献等を含めて検討した結果、5 μm の空中浮遊微粒子数と微生物数は相関しない⁴⁾との報告があった。一方で、製造作業中に 5 μm の空中浮遊微粒子数のトレンドからの逸脱が発生した場合、何らかの異常が発生していることは否定できない。これらの異常を早期に発見し、原因究明、是正措置を実施することは、製品品質の確保に有用であると考えられる。

これらのことから、5 μm の空中浮遊微粒子を Clean room classification(清浄度レベルによる作業所の分類)として実施する必要はないが、日常の環境モニタリングの指標として利用するのは有用である旨を、Annex1 の改訂案として提案するのが適切であるとの結果に至った。

この検討結果をもとに、改訂案文を提案した結果、Annex1 の改訂案の 5 . Premises の Clean room and clean air device qualification 及び 9. の Viable and non-viable environment & process monitoring のとおりとなった。Clean room classification では、0. 5 μm の空

中浮遊微粒子の最大許容濃度が Table 1 に示されたが、5 μm の微粒子は最終的には規定されなかった。一方で、環境モニタリングについては Table 5 に最大微粒子濃度基準値の推奨値が示された。この Table 5 には、作業時及び非作業時の 5 μm の微粒子濃度の推奨値が示された。また、9.22 に「clean room classification 及び適格性評価の際には 5 μm の微粒子を測定する必要はないが、装置及び空調の不具合を早い時期に検出するための重要な指標であるため、環境モニタリングでは測定する必要がある」旨、明確に示された。以上のことから、5 μm の微粒子の測定について、本研究班で検討した結果がドラフトに反映された。

(2)環境モニタリングについての品質リスクマネジメントの適用の可能性

現行の Annex1 の他に、平成 23 年 4 月 20 日付け事務連絡『「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の改訂について』(以下、無菌操作法指針とする)及び日本薬局方参考情報 無菌医薬品製造区域の微生物評価試験法の表 1 等をはじめ、環境モニタリングの頻度、サンプリングポイント等は種々のガイドラインに規定もしくは例示されており、医薬品製造所では、これらを考慮してリスクに応じた環境モニタリングを実施してきた。近年、アイソレータ、クローズド RABS 等の従来とは異なる無菌操作技術が医薬品製造所で導入されてきている。

現行の Annex1 及び無菌操作法指針等では、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を考慮した場合の環

境管理について特段の記載はない。

例えば、USP<1116>の記載では Contamination Recovery Rate (汚染回収率) について「検出菌数に関わらず、環境モニタリングのサンプルで汚染が確認された割合」と定義され、アイソレータ、クローズド RABS 等の汚染回収率の初期値は、「1000 回に 1 回微生物の検出が認められる程度」と規定されている。一方、一般的な ISO クラス 5 については、「100 回に 1 回微生物の検出が認められる程度」と規定されており、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入した場合について具体的なモニタリング方法は特定されていないものの、モニタリングの結果としてより厳しい管理状態が求められている。すなわち、汚染回収率は、微生物モニタリングについての公定書に示されているリスクベースのトレンド分析の手法の一つであると言える。

このように、環境モニタリングについて実態としてリスクベースで実施されていること、また、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入が進んでいることから、リスクベースで環境モニタリングを実施することが Annex1 改訂案の提案として適切であるという結果に至った。

この検討結果をもとに改訂案文を提案した結果、Annex1 の改訂案の 9 Viable and non-viable environment & process monitoring のとおりとなった。特に、Annex1 の改訂案の 9.4 では、「品質リスクアセスメントを実施して頑健な環境モニタリングプログラムを構築すること。品質リスクアセスメントを定期的実施し、

トレンド分析結果及び汚染防止管理戦略の全体的な文脈の中で検討すること」が明確に示された。

なお、環境モニタリングに限らないが、2 Principle では品質リスクマネジメントの原則に従って製造工程、設備及び施設、製造活動を管理することについて言及されている。また、Annex1 の改訂案が示す製造管理及び品質管理の手法と同等以上である場合に限り、品質リスクアセスメントを行うことにより Annex1 の改訂案に示されている手法以外の手法が正当化される旨も明確に示された。

一方で、汚染回収率を規定することについては PIC/S 加盟当局内で議論したものの、汚染回収率を求める単位(測定ポイント毎、部屋毎、清浄度毎)やモニタリング期間をガイドラインとして示すことが難しいこと、製造環境が管理された状態にあることを示す指標はこれに限らないこと等から、Annex1 の改訂案には含めないことになった。しかしながら、本研究班で検討したとおり、9.8 では「警告基準値は適格性評価の結果もしくはトレンド分析結果に基づいて設定し、定期的に照査すること」9.32 に「環境モニタリング手順にトレンド分析の方法を定義すること」と規定された。従って、各製造所の製造設備やこれまでの実績に基づいて環境管理を行う結果として、アイソレータ、クローズド RABS 等の高度な無菌操作技術を導入した場合には厳しい管理状態が求められることになると考える。

以上のことから、環境モニタリングについての品質リスクマネジメントの適用

について、本研究で検討した結果が基本的にはドラフトに反映された。

2. シングルユースシステム

これまでに、本研究ではシングルユースシステムのリスク項目を明確にし、それらを適切に管理するために考慮すべき事項を検討した。その結果、シングルユースに特有のリスクは、シングルユースシステム完成品に対して是正することはできないため、設計に先立って予め適切に検討を行うことが重要であるという結果に至った。具体的には、以下の項目について管理戦略を構築し、この管理戦略に基づいて設計時に適格性確認（DQ）を実施することが特に重要であると考えられた。

- ・ 使用する材質の薬品適合性
- ・ 溶出物及び抽出物
- ・ 無菌性保証
- ・ エンドトキシン
- ・ 異物
- ・ 凍結解凍を含む操作条件との適合性
- ・ 動物由来原料フリーである

また、設計時のDQが重要であることから、供給者の適格性確認及び選定も、シングルユースシステム特有のリスクを低減するために重要であると考えられた。更に、シングルユースシステムの組立てや接続などの操作の手順の適格性については、一般的な無菌操作と同等以上にプロセスシミュレーションでその適格性を確認することが重要であると考えられた。

これらのことから、シングルユースシステムの項を新たに作成し、医薬品製造業者が製品品質を保証するために取り組

むべきこととして、設計時のDQ、供給者の適格性確認及びプロセスシミュレーションでの操作の適格性確認の重要性について記載するのが適切であるとの結果に至った。

この検討結果をもとに、改訂案文を提案した結果、Annex1の改訂案の8.112から8.123及びGlossaryのとおりとなった。8.112から8.116では、Closed Systemの一つとして、製品接触面の無菌性、構成要素の完全性、設置環境について述べられている。また、8.117から8.123は、シングルユースシステムに特有のリスク及びこれらに関連する管理項目について示され、Glossaryではシングルユースシステムの定義が示された。

案文の検討時は、シングルユースシステムが単独の項目として新設されることを想定していたが、Annex1の改訂案ではクローズドシステムの一つとして追加されている。必ずしもシングルユースに特有ではない、無菌性保証、エンドトキシン管理などの項目については、シングルユースシステムの項には入っていないものの、Annex1改訂案の原則に含まれていることから、基本的には本研究班で検討した項目がドラフトに反映された。

3. ろ過滅菌

現行のAnnex1の113では、「The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test.」とある。しかし、

SIP などでフィルターを滅菌後かつる過前に完全性試験を実施した場合、フィルター二次側が大気に開放にされるため、再汚染のリスクがある。一方、無菌操作指針では、「バリデートされたフィルターの完全性試験は、フィルターアッセンブリーを分解せずに、ろ過（使用）後に実施すること。工程のリスクを勘案し必要に応じて、（使用）前にも実施すること」とあり、リスクベースでの完全性試験の実施を許容している。

コンセプトペーパーが示す改訂の方針に従い、使用前の滅菌フィルターの完全性試験はリスクに応じて実施し、使用後はバブルポイント、ディフュシブ・フロー、プレッシャーホールド試験等の適切な方法を使用して、確認することが適切であると考えられる。この点について Annex1 の改訂案に盛り込むべきとの結論に至った。

この検討結果をもとに、改訂案文を提案した結果、Annex1 の改訂案の 8.84 のとおりとなった。使用前の滅菌済みフィルターの完全性試験の実施について、「リスクベースでの実施」という文言は入らなかったものの、「フィルターの損傷や完全性が損なわれる場合は」という前提条件が追記された。Annex1 の改訂案の 2 Principle に「Annex1 の改訂案が示す製造管理及び品質管理の手法と同等以上である場合に限り、品質リスクアセスメントを行うことにより Annex1 の改訂案に示されている手法以外の手法が正当化される」と、リスクベースの考え方が示されたことも考慮すると、現行の Annex1 に比べて現実的な記載になった。

D．考察

本研究で平成 27 年度に検討した現行の Annex1 の課題及び改訂案として提案すべき点をもとに、平成 28 年度は PIC/S 加盟当局内で議論を行い、平成 29 年度には Annex1 の改訂案の公開に至った。本報告書作成時期と Public Consultation の回答期限の兼ね合いで、本研究班が案文の作成を行った以外の部分については考察を省略するが、今後 Public Consultation で集まった意見についての検討等で、改訂版の Annex1 の確定作業が進むと考えられる。今後の PIC/S の Annex1 改訂 WG の活動を注視し、Annex1 改訂版が最終化され、発行され次第、国内の医薬品製造業者及び GMP 調査当局に速やかに浸透するように、他の PIC/S GMP ガイドライン及びその他の Annex と同様に、事務連絡として和訳を速やかに発出するとともに、無菌操作指針の整合についての検討が必要であると考えられる。

E．結論

本研究により、現行の Annex1 の改善すべき事項について検討し、PIC/S の Annex1 改訂 WG に提案すべき日本国内の意見を提出し、Annex1 改訂ドラフトについて PIC/S 加盟当局内で議論し、Annex1 の改訂案の公開に至った。この研究の最終成果物として Annex1 改訂班は、我が国の医薬品製造者の GMP 管理を通じた製品品質及び GMP 調査の質の向上に資するとともに、最終的には、患者保護に寄与することが期待される。今後は改訂された Annex1 をより広く、より早く周知することが重要にな

ってくると思う。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

なし

H . 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Products)

2. Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice - manufacture of sterile medicinal products

3. 平成 24 年 2 月 1 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課 事務連絡「PIC/S の GMP ガイドラインを活用する際の考え方について」より抜粋

4. Whyte, W., and Hejab, M. (2007) Particle and microbial airborne dispersion from people. European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences, 12 (2). pp. 39-46.

添付資料

1. Consultation Document Annex1
(Manufacture of Sterile Medicinal

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 紀ノ岡正博 大阪大学大学院工学研究科

研究要旨：

本研究では、医薬品、医療機器及び再生医療等製品の 3 つの分野の製造管理、品質管理さらに医薬品の流通規制に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込むことで、各製造者の理解、浸透を促し、高品質のそれぞれの製品を流通させることを研究全体の目的としている。

平成 26 年に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品 / 細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が実際に運用されることになった。

研究代表者らの過去の活動により、GCTP 省令に関しては再生医療等製品の原料となる細胞の供給に限界がある場合があるなどの、医薬品とは異なる特性があることから、再生医療等製品の製造管理及び品質管理に関して留意すべき事項について、平成 27 年 3 月 17 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について」、平成 27 年 7 月 28 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 2)」を発売してきた。今年度はその活動をさらに進展させ、バリデーション又はベリフィケーションの実施において留意すべき事項について検討を進め、平成 29 年 6 月 29 日に「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 3)」を発売した。

今後は、今年度までの議論を踏まえて、ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために、今回 Q&A の対象としなかった事項からテーマを選定して、実施方法に関して手引きで解説することが必要であると考えられた。

一方、今年度より、再生医療等製品の無菌操作法の指針の作成を開始した。平成 28 年度に、特定細胞加工物 / 再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で「再生医療等製品の無菌操作法指針 (案)」が研究成果としてまとめられたことから、

この研究成果を参考として、再生医療等製品の無菌操作に関するガイドラインとしての指針を作成することとした。平成29年度の活動としては、「再生医療等製品の無菌操作指針（案）」と、既に発出されている医薬品の無菌操作に関するガイドラインである「無菌操作による無菌医薬品の製造に関する指針」（平成23年4月20日改訂）との比較を行い、再生医療等製品に特有な製造方法を考慮しつつ、無菌医薬品と同等な水準をどこに置くかを議論した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM 並びに日本 PDA 製薬学会

A. 研究目的

再生医療の分野では、平成 25 年に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下、医薬品医療機器法)並びに再生医療等の安全性の確保等に関する法律(以下、再生医療等安全性確保法)が公布され、また平成 26 年にこの 2 法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。

しかしながら、再生医療等製品は通常の医薬品とは異なる特性を有することから、規制当局及び関連業界のより一層の認識の共有のため、新たな指針や Q&A 作成が必要である。また、医薬品・再生医療等製品等の流通がグローバル化している中、適切な品質確保のために、海外規制当局による関連規制及び国際基準の内容及び運用に係る知見等を参考に国際整合性の高い知見等を提供することが重要である。

これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生医療等安全性確保法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、構造設備並びに製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行うこととした。

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice: 以下、GCTP 省令)第 14 条バリデーション又はベリフィケーションに規定されたベリフィケーションは、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな品質保証の手法である。この新たなベリフィケーションの運用について解説をするために、研究代表者らの参加した過去の活動では、平成 27 年 3 月 17 日に再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(対象: GCTP 省令全般)、平成 27 年 7 月 28 日には再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その 2)(対象: ベリフィケーション)を発出してきた。本研究班では、より一層ベリフィケーションに関する取扱いを明確化するため、引き続き検討を進め、ベリフィケーションに関する新たな Q&A 等を追加することを目標とした。

一方、再生医療等製品の無菌操作については、GCTP 省令には、作業の区域として「無菌操作等区域」及び「清浄度管理区域」の定義(第 2 条第 7 項及び第 8 項)があり、また、無菌操作を行う区域の構造設備(第 10 条第 1 項第 4 号及び第 12 号等)や製造管理(第 11 条第 1 項の各号)に関する要件等が規定されている。しかし、再生医療等製品のこれらの定義や無菌操作に関する具体的な指針は規定され

ていない状況である。他方で、無菌医薬品については、既に「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成23年4月20日改訂）及び「最終滅菌法による無菌医薬品の製造に関する指針（平成24年11月9日改訂）」が発出され、構造設備の設計等に関してはこれらの指針を参照しつつも、再生医療等製品の水準との関連性が明確でない状況にある。再生医療等製品の無菌操作の指針については、平成28年度の研究班「特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究」の成果として「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」が作成されたことから、この指針の内容を研究しながら、GCTP省令に求める無菌操作法のガイドラインをまとめることとした。

B. 研究方法

B-1. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

GCTP省令の項目で、特徴的かつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品の恒常的な製造の確保を目的にしていたものとは異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされた。今年度は、これまでに発出されたQ&Aの理解を更に深めるために、ベリフィケーションの実施及び運用に関する手引きとしての解説を作成する準備として、日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの業界団体から得られたベリフィケーシ

ョンの理解に対する疑問点の中から、候補となる項目の抽出と検討を行った。

B-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

GCTP省令に規定される無菌操作に係る構造設備及び製造管理要件に見合う水準を作成するため再生医療等製品の製造管理及び品質管理のあり方を精査し、無菌操作に関する基本的な考え方は、再生医療等製品であっても無菌医薬品であっても同じであると考えられた。このことから、無菌医薬品に関する指針を対照として比較検討することとした。

平成28年度に「特定細胞加工物／再生医療等製品の品質確保に関する研究」に係る研究班で、研究成果としてまとめられた「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」は、上記指針を根拠とし、GCTP省令に係る構造設備や区域の区分及び細胞を製品とする製造管理の考え方が検討されたため、重要な情報となると考えた。そこで、本文章案を精査し、検討を進めた。

以上のように、無菌医薬品の製造に関する指針を無菌操作の基本として、「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」を参照し、比較しながら、再生医療等製品の製造に固有な条件を考慮し、適正な水準を検討した。

C. 研究結果

C-1. 再生医療等製品のベリフィケーションについて

再生医療等製品は、人から採取した細胞・組織を検体(原料)として製品とする特性上、製造販売承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できない場合がある。そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。

これまで日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの業界団体から、ベリフィケーションを適用する場合の疑問点を募った中からQ&Aを作成してきたが、今年度はQ&Aとして3番目になる「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その3)」を発売した。更に、手引きとして解説すべき項目の候補として、

- ・再生医療等製品の具体的事例を示して、ベリフィケーションの進め方・考え方を示す予定となっているが、細胞加工製品と遺伝子治療用製品(ウイルスベクター製品等)で少し異なった手順になることが想定されると思われるので、両製品について例示してほしい。

- ・ロットの大小でのベリフィケーションの手法の違いやソース(自己細胞、同種細胞、異種細胞)それぞれにおけるベリフィケーションの手法の違いについて、示して欲しい。

- ・定期的な製品品質の照査に係る報告書のまとめ方や関連する対応方法はどうか。

- ・ベリフィケーションによって十分なデータが収集された段階でプロセスバリデーション(PV)レポートにすることとなるが、「十分なデータ」と判断できる基準は何か。

- ・市販後評価において、工程の稼働性能、期待する結果はどのように設定すれば確認されたと言えるのか。

- ・PVレポートを作成するタイミング、「十分なデータ」の判断基準を示してほしい。

- ・PVレポートとしてまとめた後はベリフィケーションを継続する必要がないのか。

- ・知識管理とは、具体的に何をすればよいのか。

- ・「手引き」において、仮想モデルを用いて具体的に説明されることはわかりやすさの点で有利であるが、その一方、これはあくまで「モデル」であり「手引き」どおりに実施することが強制されるものではないことを明示してほしい。

- ・仮想モデルを設定する場合は、自己由来細胞を原料として使用する再生医療等製品と同種由来細胞を原料として使用する再生医療等製品の各々でモデルを検討してほしい。

- ・PVレポートに記載されるべき具体的な項目を示してほしい。

- ・ベリフィケーション結果の分析手法や規格設定方法(3等)について基本とすべき事例を提示してほしい。

- ・ベリフィケーション時における変動要因の特定方法、特定するための基準、特定する時期を示してほしい。また、変動要因

が特定された後の具体的な対応を示してほしい。

・製造工程中の操作パラメータは多数生じると考えられるが、ベリフィケーション中に管理幅等を検討すべき操作パラメータは、開発(治験)段階でのデータを基に製品品質に与えるリスクを考慮した上でリスクの大きいものを選択し、ベリフィケーションマスタープランに記載するという理解でよいか。また、そうである場合、選択の目安となる具体的なリスクの大きさやその考え方を示して欲しい。

・原材料として使用する試薬について、工業用の生産が行われていない場合は、研究開発時に用いた試薬をそのまま使用して再生医療等製品の生産を行うことは可能か。

・製品の特性上、試薬の切り替えを行うと規格(例、生存率、増殖率、分化誘導効率等)が変更する可能性がある場合に、研究開発時に用いた試薬(工業グレードではない)をそのまま使用して再生医療等製品の生産を行うことは可能か。

・研究用グレードの試薬などを原材料として用いることが許容される場合に、

- 1) 供給者管理で対応することで十分と判断されるのか。
 - 2) 試薬の組成などの品質情報についても把握しておく必要があるか。
 - 3) 供給者の知的財産に係る部分であり、組成などを公開できない場合には供給者からの品質情報の提供で十分か。
- なども抽出してきた。来年度は、この中か

ら再生医療に特有の問題であり、品質管理の面から解説が必要な項目を選定して、実務に役立つような解説を試みる。

C-2. 再生医療等製品の無菌操作に関する指針について

特定細胞加工物/再生医療等製品の品質確保に関する研究に係る研究班で作成された「再生医療等製品の無菌操作指針(案)」は、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」の基本思想に準ずるも、再生医療等製品の特性を考慮して検討された。GCTP 省令に求める無菌操作法のガイドラインとしての水準を確定するために、今年度は、再生医療等製品の無菌操作指針と無菌医薬品の指針とを比較した。無菌医薬品の指針との記載と異なる主な点は、GCTP 省令の区域に依存する清浄度区分、生きた細胞を製品にすることに依存する製造管理、及び無菌管理としてのプロセスシミュレーション(PST)であった。これらの中で、特に、再生医療等製品と無菌医薬品との形状の違いから考え方の整理が必要な事項が挙げられた。

清浄度区分

GMP 等の省令には、無菌医薬品に関わる清浄度区域を具体的に定義したものはなく、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」に、重要区域及び直接支援区域からなる無菌操作区域とその他の支援区域が定義されている。一方、GCTP 省令中には、清浄度を規定する名称として、

無菌操作等区域と清浄度管理区域が規定される。また、省令中に、無菌操作等区域は「無菌操作により取り扱う必要のある製品等の調製作業を行う場所、滅菌された容器等が作業所内の空気に触れる場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所」、清浄度管理区域は「製品等(無菌操作により取り扱う必要のあるものを除く)の調製作業を行う場所及び滅菌される前の容器等が作業所内の空気に触れる場所」と定義されている。

再生医療等製品の製造においては、製品の多様性により、無菌操作に対するリスクを考慮した施設内の区域設計が不可欠となる。無菌操作等区域は、無菌医薬品における重要区域と同意義であり、清浄度管理区域は、無菌医薬品におけるその他の支援区域と同意義となる。なお、無菌医薬品で規定される直接支援区域(重要区域のバックグラウンド)に相当する名称は、GCTP 省令中には明確に示されていない。

「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」では、再生医療等製品の製造方法の特性から、安全キャビネット空間をベースとして、培養操作の汚染リスクの高い空間を無菌医薬品の重要区域と同等の無菌操作等区域と定義した。清浄度管理区域を、隣接する無菌操作等区域の清浄度への影響を考慮すべき環境として清浄管理区域(1)、無菌操作等区域に隣接せず、製造作業の品質を考慮する環境として清浄度管理区域(2)の2つに分類した。ま

た、安全キャビネット等の前面を開けて操作する型式のものを開放式、アイソレータを用いて庫内を除染し無菌操作等区域を確立し、除染を経た物資の導入やグローブを介した操作を行うものをアイソレータシステムとし、開放式の場合は、無菌操作等区域のバックグラウンドとしての清浄度管理区域(1)を必須として、アイソレータシステムに対しては清浄度管理区域(1)を要しないと規定している。

GCTP 省令に求める無菌操作法のガイドラインとして、これらの比較検討から今後詰めていくべき主な点として、以下が考えられる。

- ・安全キャビネット内の無菌操作等区域と構造的な仕切りがない隣接区域に清浄度管理区域(1)を設置することの無菌医薬品の指針の基本思想との整合
- ・清浄度管理区域(1)及び(2)それぞれに複数の管理基準があり、安全キャビネット等の培養操作環境の違いによって複数の管理基準が定義されていることの妥当性

プロセスシミュレーションテスト(PST)

PST は、無菌操作の環境を含めた設計の検証とともに、作業者のスキルの認定の位置付けとして重要であり、「再生医療等製品の無菌操作法指針(案)」では、少なくとも年1回と提案している一方、無菌医薬品の指針では、少なくとも半年に1回と規定している。無菌医薬品のように充

填機が設置される充填ラインの場合と再生医療等製品で通常用いられる安全キャビネットによる培養操作の場合とでの PST に対する考え方の違いについてはさらなる議論が必要であるが、頻度だけの問題でなく、2017 年に EC に採択された ATMP GMP (“Guidelines on Good Manufacturing Practice specific to Advanced Therapy Medicinal Products ”, EudraLex, The Rules Governing Medicinal Products in the European Union, Volume 4, Good Manufacturing Practice) で PST の項に規定される以下の要件を重要な示唆として、適切な水準を総合的に決定する必要があると考えられた。

- ・実施頻度はリスク評価に基づくが、一般的には半年に 1 回を下回らないこと(ATMP GMP 9.62 項及び 9.63 項)

- ・遠心分離やインキュベーション等の製品への直接的な汚染のリスクが低いと考えられる工程は実施頻度を減ずることが可能であるが、それを正当化するリスク評価を実施すること (ATMP GMP 9.57 項)

- ・一連の製造工程の期間が長い場合は、キーとなる工程ごとに分けて実施することが可能 (ATMP GMP 9.57 項)

- ・再生医療等製品は多様であることから、タイプ別にマトリキシングやブラケットイングが可能 (ATMP GMP 9.58 項)

- ・正当化できれば擬似モデルの使用も可能 (ATMP GMP 9.56 項)

その他

その他、無菌医薬品の指針の概念を再生医療等製品に応用する場合の今後の論点は以下のとおりと考えられる。

- ・液体ろ過に関する規定(再生医療等製品の場合、培地等が対象)

- ・少量の液体用の無菌ろ過フィルターの完全性試験 (ATMP GMP に関連規定)

- ・原料としての細胞の受入に関する考え方 (細胞そのものの無菌性は必ずしも確保されない)

D. 考察

ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために「手引き」として解説書を作成するに当たって、業界団体から得られた情報から、候補となる項目を抽出してきた。これまでの Q&A では採用することができなかったが、わかりやすい説明が必要と思われる項目として

- ・ベリフィケーションの進め方の実際

- ・報告書のまとめ方

- ・具体的な試薬の管理

- ・具体的な注意点

などに関する事項が浮かび上がっている。

この背景としては、ベリフィケーションの理解が浸透していないことに加えて、

どのレベルまでの報告が求められているのかわからないという不安なども影響していると考えられるので、製造業者への更なる周知を図っていく必要がある。

再生医療等製品の無菌操作に関する指

針の作成に関しては、平成 29 年度は、「無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針」による無菌操作の考え方を根拠に、「特定細胞加工物 / 再生医療等製品の品質確保に関する研究」に係る研究班の研究成果である「再生医療等製品の無菌操作法指針（案）」を参照して、無菌医薬品と再生医療等製品で規定する水準の違いに着目し、問題点を明確にしたところで終了した。今後、この違いに焦点を当て議論し、ATMP GMP も参考にしつつ、GCTP 省令の規定に見合う指針の完成を目標としたい。また、指針に対する製造業者の理解をより深めるために、指針を補足するための Q&A を同時に提供する予定である。

F. 健康危害情報
なし

G. 研究発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

添付資料

1. 平成 29 年 6 月 29 日付厚生労働省医

薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課課長通知「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について（その 3）」

2. EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice (22 November 2017)

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 29 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井 信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 宮本 裕一 埼玉医科大学

研究要旨：本研究は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器」という。）に関する国際的なガイドライン等を把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の医療機器製造販売業者及び製造業者（以下「医療機器製造販売業者等」という。）QMS 調査実施者（以下「調査実施者」という。）の質の向上に寄与すべく実施している。本年度は、平成 31 年 3 月 1 日に完全移行される ISO13485:2016 準拠の QMS 省令の施行を見据え、その適切な理解と調査実施者及び被調査者共に支障のない運用に資する情報の提供という観点から、以下の三つの研究課題に取り組んだ。

（ 1 ） ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

平成 31 年 3 月 1 日から、QMS 省令のベースとなっている ISO13485:2003 が、ISO13485:2016 に完全移行される。QMS 省令第二章は、ISO13485:2003 と同等であることを公表しているため、現行の QMS 省令及びその逐条解説を改正し、ISO13485:2016 に対応させる必要がある。本年度は、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令（案）の作成を行った後、法令用語への修正作業及び難解な用語を分かりやすい言葉に置き換える作業を行った。

（ 2 ）電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

ISO13485:2016 への移行に伴い、電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションが求められる等の要求事項が追加された。本研究班では、当該要求事項の意図する具体的な活動をガイドラインとして整備することを目標としている。本年度は、医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン（案）」作成時の手順を参考に、QMS 版を作成するにあたっての手順の検討を行った。また、医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、業界団体に所属する医療機器製造販売業者等を対象にアンケート調査を実施した。

（ 3 ）QMS 調査結果報告書の平準化

調査実施者における QMS 調査結果報告書（以下「調査報告書」という。）の記載要領については、平成 26 年 10 月 24 日薬食監麻発 1024 第 10 号「QMS 調査要領の制定について」で明確にされたところである。本記載要領は、GHTF SG4 N33R16:2007 などの国際的な基準に従って作成されたものであるが、これに従って調査報告書の内容が記載されていない事例が散見される。また、海外当局との 2 国間で調査報告書の相互受入が進められている状況もあり、調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図るための追加的な検討が期待されている。本年度は、調査実施者の現状に対するアンケート調査等を実施するとともに、国内の調査実施者が記載すべき調査報告書のあり方について議論した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

一般社団法人日本医療機器産業連合会の方々、一般社団法人日本臨床検査薬協会の方々、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会の方々、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会の方々、医薬品関係者、医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々

A．研究目的

平成 26 年 11 月 25 日施行の医薬品医療機器法は、医療機器の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準適合性調査（以下「QMS 調査」という。）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、規制当局とともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。

本研究班では、平成 17 年度以来、医療機器 QMS の構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者が、本来の ISO13485 等、国際規格の趣旨を反映した QMS の構築のあり方を適切に認識し、支障なく対応できるよう、各種ガイダンス文書を作成し、行政通知、事務連絡等を通して公表してきた。この間、ISO13485:2016 が平成 28 年 3 月に発行され、経過措置期間である 3 年以内に、ISO13485:2003 と整合している現行の QMS

省令を、新たに一部の要求事項が強化された ISO13485:2016 対応のものへと整合させる必要が生じてきた。現行 QMS 省令の制定からわずか 3 年程度しか経過していない状況において、これら要求事項を反映した QMS 省令を新たに制定することは、被調査者である医療機器製造販売業者等のもとより、調査実施者にとっても混乱を生じかねず、新たな QMS 省令の運用指針を明確にする必要がある。

特に電磁的に文書や記録を作成・管理するために用いられるコンピュータソフトウェアに対して、その使用にあたりバリデーションを求める等の要求事項が追加されることについては、文書や記録を電磁的に管理する医療機器製造販売業者等が増加傾向にあるにもかかわらず、既存の関係法令や通知を十分に理解しないまま運用している例も散見され、今般の追加要求事項に対応できる素地があるとは考えにくい。

また、調査実施者が作成する調査報告

書に記載すべき項目については、国際的なガイダンスに準拠する形で、厚生労働省から平成 29 年 7 月 31 日付け薬生監麻発 0731 第 11 号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知「QMS 調査要領について」(以下単に「通知」という。)により示されているところである。一方で、通知では各記載項目に何を記載するかについて具体的に示していないため、調査実施者間でその記載内容にバラつきがでる懸念があった。近年日本・台湾間で調査報告書の受入れが具体的に検討されているところであり、日本の調査実施者が作成した調査報告書が他国においても利用可能となるよう、その記載内容を平準化し、より充実したものとする必要があった。

上述の背景及び昨年度までの研究成果を受け、本研究班では (1) IS013485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説(案)の作成、(2) 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成、(3) QMS 調査報告書の平準化の検討及び国際的に通用する報告書の作成を促すため、調査報告書の記載事例(以下「報告書記載事例」という。)の提示、以上三つの課題に取り組む。これにより医療機器製造販売業者等の国際規格に準じた規制に対する理解と対応の円滑化を促すとともに、調査実施者の作成する調査報告書の記載内容の平準化とその充実を図ることができると考える。

B. 研究方法

研究班は、一般社団法人日本医療機器産業連合会、一般社団法人日本臨床検査

薬協会、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会、医薬品関係者と QMS 調査を実施する PMDA 及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会(以下「ARCB」という。)の代表者によって組織されている。研究班は、目的欄に記述した 3 項目についての各種検討や文書作成を効率的に実施するため、各代表者の専門性を考慮した上で、複数の作業班へと分割された。

B-1. IS013485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説(案)の作成

IS013485:2016 の制定及び JIS Q 13485:201X の作成に携わった専門家の方々、IS013485:2016 を適用規格として QMS を構築した企業の方々及び調査実施者を中心に、IS013485:2016 に対応した QMS 省令(案)の作成を行った。その後、厚生労働省医薬生活衛生局監視指導・麻薬対策課の職員を交えて本年度に WG を 2 回開催し、法令用語への修正作業及び難解な用語を分かりやすい言葉に置き換える作業を行った。

B-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

電磁的な文書及び記録の管理に関する国際状況についての理解と医薬品 GMP における「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン(案)」作成時の手順を参考にするため、当該ガイドラインの作成に関わった専門家を招き、本研究班員を対象に勉強会を実施、さらに QMS 版を作成するにあたっての手順の検討を行った。

医療機器製造販売業者等の電磁的な文書等の取り扱いの現状及び当該ガイドラインの必要性を把握するため、アンケー

ト調査を平成 30 年 1 月 16 日から 2 月 28 日まで実施した。アンケートの質問項目の作成作業は、研究協力者のうち、国内外の電磁文書記録の管理に対して造詣の深い方々を中心に素案を作成して頂き、これを研究班全員で査読、追記修正を複数回繰り返すかたちで進められた。アンケートは、一般社団法人日本医療機器産業連合会会長、日本製薬団体連合会会長、一般社団法人日本臨床検査薬協会会長、一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会会長、欧州ビジネス協会医療機器・IVD 委員会委員長宛て協力依頼を行うとともに、上記団体に加盟していない企業からの回答を貰うため、厚生労働省から各都道府県宛、本研究の活動を周知して頂いた。来年度以降の活動で、設問ごとに集計、グラフ化し、ガイダンス作成の対象とすべき内容を選別する予定である。

B-3. QMS 調査結果報告書の平準化

本作業班は、実務者からの意見を成果物に反映すべく調査実施者たる PMDA や登録認証機関からの研究協力者から構成することとした。

調査実施者における調査報告書の平準化のための足掛りとするため、各調査実施者の実態把握のためのアンケート票（添付資料 1）を作成し、全調査実施者に送付した。アンケートの質問項目については、各機関の調査報告書の記載方法のバラつきを客観的に比較するために、特定のサブシステムの記載事例を実際の調査報告書から抜き出して提示するように要請した。

アンケート結果を基に、作業班で報告書記載事例の検討を行った。検討に際し

ては、平成 29 年 6 月から 12 月までの期間に合計 5 回の対面での討議を行い、調査実施者の実態に即して現実的な提案ができるように配慮した。また、調査報告書記載事例を補完する目的で、通知の改訂の提案を併せて検討した。

C. 研究結果

C-1. ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成

ISO13485:2016 に対応した QMS 省令（案）を作成した（添付資料 2）。

C-2. 電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成

電磁的文書等の管理に関するガイドラインの歴史的及び国際的な背景を把握するとともに、すでに運用実績のあるガイドラインを有する医薬品業界の現状についての勉強会を実施した（添付資料 3）。本勉強会の成果を踏まえ、医薬品業界にて参照される「コンピュータ化システム適正管理ガイドライン」の素案作成時の手順及び医療機器製造販売業者等の業態を検討、現状の把握と指針として必要な項目を明らかにするためのアンケート調査を行うべく、アンケート票を作成した（添付資料 4）。

C-3. QMS 調査結果報告書の平準化

各調査実施者における調査報告書の実態把握のためのアンケートを実施し平成 29 年 7 月までに、対象となった全機関（15 機関）から回答を得た。回答の結果次のことが判明した。

- 調査対象施設における「サブプロセスの運用状況」や「調査した内容」について、重要な情報である

にも関わらず一部の調査実施者において明確に記載していなかった。また、各調査実施者で記載内容にバラつきが認められた。

- 通知で示している記載項目のうち、一部（特に「調査を行った品目」）については、記載していない調査実施者が多数認められた。

要因として、上述した記載項目について通知の中で記載すべき項目として明示されていない、記載項目の一部については、書き方がわかりづらい等の課題が挙げられた。

このため、本作業班では、調査報告書のあり方について具体的に示すべく検討を行い添付資料 5 のとおり調査報告書記載事例の素案を作成した。また通知の内容を見直し、調査報告書に必要な要件に提案すべく、通知の改訂案を添付資料 6 のとおり作成した。（ただし上記 2 つの成果物については改正予定の QMS 省令の内容を正確に反映したものとはなっていない。このため次年度以降も精度を高めるための検討を続ける予定である。）

D. 考察

【ISO13485:2016 に対応した QMS 省令及び逐条解説（案）の作成】

ISO13485:2016 への対応は、欧州及びオーストラリアでは平成 31 年 3 月までに、カナダでは平成 31 年 2 月までに対応を完了する予定である。また、米国でも ISO13485:2016 への法規制上の対応を検討しており、特に日本から海外に医療機器を輸出する企業にとって、その対応は

急務である。また、日本の製造管理及び品質管理の水準を国際標準とするために、ISO13485:2016 に対応した QMS 省令を早期に作成することは大変意義があると考えられる。一方、施行後 5 年を経過しない現行の QMS 省令への対応に苦慮する国内企業も多いことから、今後新たに制定する QMS 省令への対応を滞りなく行うためには、分かりやすい解釈を示すと共に、講習会等を利用して積極的に周知を図るなど、国内企業に対する継続したフォローアップ活動も重要となる。今般、研究班で作成した QMS 省令案は、要求事項を分かりやすく解説して作成したものであり、QMS 省令で解説できないものは、逐条解説でさらに解説する予定である。また、作成した QMS 省令及び逐条解説を各企業に浸透すべく、施行後は講習会等で積極的に周知していきたいと考えている。

【電磁的な文書及び記録の管理に関するガイダンスの作成】

QMS 省令で要求される文書、記録の電磁的管理については、「厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令」（平成 17 年 3 月 25 日付け厚生労働省令第 44 号）、「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」（平成 17 年 4 月 1 日付け薬食発第 0401022 号厚生労働省医薬食品局長通知）、「薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の改正について」（平成 26 年 8 月 27 日付け薬食監麻発 0827 第 4 号厚生労働省医

薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)にて要求事項が示されているが、QMS 調査実施時において、未だその「真正性」、「見読性」、「完全性」が不十分な電磁的文書、記録を提示されることも多く、適切な文書・記録の電磁的管理に手をこまねいている医療機器製造販売業者等が存在するのが実情である。また、ISO13485:2016の発行に伴い QMS ソフトウェアの適用のバリデーションに関する要求が強化され、今後 ISO13485:2016 に対応した改正が予定される QMS 省令では、QMS 省令で作成が求められる文書、記録を電磁的に管理するために使用するソフトウェアに対してバリデーションの実施が求められるため、これに対応できる何らかの指針の必要性も考慮しなければならない。研究班にて作成し、現在医療機器製造販売業者等に回答を依頼中であるアンケートは、上述のような医療機器製造販売業者等の現状を細かく把握できるような構成となっていることに加え、必要とされる管理指針を業態ごとに浮き彫りにできるよう工夫したつもりである。今後の集計作業の結果を踏まえ、業界ニーズを反映したガイドラインの素案作成にあたっていきたい。

【QMS 調査結果報告書の平準化】

調査報告書に記載すべき事項については、医療機器規制分野における国際整合の枠組みであった Global Harmonization Task Force(GHTF)においてガイドラインが作成されており、現在欧州、カナダ等においてもこれに準じた運用がなされているところである。日本においても通知で上記ガイドラインに即した調査報告書の記載を求めているところであるが、

GHTF ガイドラインにおいては記載すべき項目を規定しているが、記載内容について踏み込んだ解釈を提示していない状況であった。

近年 MDSAP や日本・台湾間の調査報告書の受入れなど、実際に国を越えて相互に調査報告書を活用していく枠組みが具体的に提案若しくは実行されている状況であり、日本においても具体的な指針が必要な状況であった。

本研究では、日本の調査実施者における実際の調査報告書記載事例をもとに、調査報告書の具体的なあり方について提示すべく調査報告書記載事例の作成及び通知の改正提案を行った。調査報告書記載事例については、調査実施者に対して法的な拘束力を持つものではないが、調査実施者がこれに準じて調査報告書に記載することで国際的にも十分に受入れられるものになると期待される。

本年度は上記について成果物の素案をかたちにすることができた。次年度は、改正後の QMS 省令に対応したものとすべく精度を上げるとともに、通知への反映等実行性を求めていくことで成果物の価値を高めたい。

F．健康危害情報

なし

G．研究発表

1. 第 31 回医療機器・体外診断用医薬品 QMS 講習会(東京会場：平成 29 年 10 月 31 日実施、講師：澤田石勝也)(大阪会場：平成 29 年 11 月 10 日実施、講師：宮本裕一)

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料

1. 各調査実施者の実態把握のためのアンケート票
2. ISO13485:2016 に対応した QMS 省令（案）
3. 電磁的文書等の管理に関する勉強会資料（8月実施）
4. 電磁的文書等の管理に関するアンケート票
5. 調査報告書記載事例
6. 通知の改訂案

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリ サイエンス政策研究事業)
平成29年度
分担研究報告書

医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
分担研究者 木村和子 金沢大学医薬保健学総合研究科

研究要旨

【目的】

欧米をはじめ世界各国で医薬品の適正流通基準(GDP)の整備・強化が急速に進んでいるところ、日本でも「医薬品産業強化総合戦略」(平成27年9月厚生労働省)において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDPに準拠した日本版GDP策定の検討を行うこととされた。さらに平成29年1月に発生したハーボニー偽造品事案を受けて設置された「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」の最終とりまとめにおいて、偽造医薬品の混入防止や偽造医薬品を含む品質の疑わしい医薬品の検知体制の整備を図るため、本研究班がGDPガイドラインを作成し、厚生労働省が周知、関係業界の自主的な取組を促すこととされた。そこで、平成29年度は特に国内のGDP実施状況を様々な角度から調査し、今後の「H28年度医薬品の適正流通基準(GDP)ガイドライン素案」(以下、GDPガイドライン素案(H28)と記す)の改正に資することとした^(注)。

【方法】

1. 製造販売業者と卸売販売業者のGDPガイドライン素案(H28)の実施状況

医薬品の製造販売業者(以下、製販と記す)と卸売販売業者(以下、卸と記す)の輸送業務と物流倉庫業務について、GDPガイドライン素案(H28)の実施状況を調査した。製造販売業者は日本製薬団体連合会品質委員会加盟団体及び一般社団法人日本産業・医療ガス協会を通じて、また、卸売販売業者は一般社団法人日本医薬品卸売業連合会及び一般社団法人日本ジェネリック医薬品販社協会を通じて、加盟企業にアンケートへの協力を依頼した。

2. GDPガイドライン素案(H28)に対する意見及び提案の収集: GDPガイドライン素案(H28)に対する意見及び改正案を上記と同じ団体を通じて加盟企業にアンケート調査した。

3. 国内物流センターの視察: 国内の卸売販売業者の物流センター3施設でGDPの運用状況を視察した。

4. PIC/S GDPの不明点・疑問点の解明: PIC/S GDPに関する不明点、疑問点について平成28年度に送付した問合せについて、欧州医薬品庁(EMA)に回答を求めた。

【結果】

1. 製造販売業者と卸売販売業者のGDPガイドライン素案(H28年版)の実施状況

医薬品の輸送業務、物流倉庫業務について製造販売業者259社及び卸売販売業者57社から最も平均的な輸送業者、物流倉庫業者の「GDPガイドライン素案(H28)」各節の実施

状況について回答を得た。製造販売業者の輸送業務は GDP ガイドライン素案 (H28) について全節平均 23.5%の業者が実施、実施途中または開始しており(以下、「実施している」と記す)、物流倉庫業務は50.8%が実施していた。一方、卸売販売業者の輸送業務については平均55.3%が GDP を実施しており、物流倉庫業務は平均 72.3%が実施していた。業態、業務、また GDP ガイドライン素案(H28)の章によっても実施状況に差が認められた。委託業務の割合は製造販売業者の輸送業務で最も多かった。委託先との GDP 項目を含む取決めは少なく(製販 16%、卸 11%)、受託者に関する GDP ガイドライン素案(H28)7.2 の実施割合は低い(製販輸送 26%、卸輸送 32%)。また、基本的な GDP 関連の概念や施設設備についても必ずしも普及していないことが明らかになった。

2. GDP ガイドライン素案(H28)に対する意見及び提案の収集: GDP ガイドライン素案(H28)に対する意見は65社及び改正案は28社延べ93社から寄せられた。GDP ガイドライン素案(H28)の改正に活用される予定である。

3. 国内物流センターの視察: 視察した北海道、東北の3施設は大規模災害を想定して、医薬品供給体制を確保する設備及びシステムを構築していた。セキュリティ、温度管理、保管、ピッキング、搬入搬出など GDP 関連項目についてはそれぞれの施設で工夫され、管理されていた。

4. PIC/S GDP の不明点・疑問点の解明: PIC/S GDP に関する不明点、疑問点について EMA(欧州医薬品庁)から回答を得た。

【考察】

日本では GDP についてあまり理解が進んでいないが、すでに自主的に GDP を実施している製造販売業者や卸売販売業者も認められた。実施状況は業態、業務によって差があった。業務を委託している場合の GDP の実施が課題と思われる。全般的には GDP の用語や施設設備について普及しているとは言い難く、技術的な理解が不足していると考えられた。

GDP ガイドライン素案(H28)の実施状況調査や、素案に対する意見や提案、並びに欧州の GDP に対する考え方を参考に、GDP ガイドライン素案(H28)の改正を2018年度に進めるが、我が国への導入にあたっては十分に普及啓発を行う必要がある。

【結論】

我が国への GDP の導入にあたっては、技術的な面も含め、十分な普及啓発を関係業界に浸透させる必要がある。特に委託先での GDP 実施が課題である。

研究協力者 大橋佳奈 静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課
研究協力者 松本欣也 日本製薬団体連合会 品質常任委員会
研究協力者 秋本義雄 金沢大学医薬保健学総合研究科

(注) 本分担研究報告書(本文及び添付1~4)では、「H28年度医薬品の適正流通基準(GDP)ガイドライン素案」を「GDPガイドライン素案(H28)」と記すが、調査票で用いた記載方は残した。すなわち、添付1の「日本版 GDP ガイドライン素案」及び添付2の「GDP ガイドライン 2016 素案」である。

A. 研究目的

低温保管を必要とする医薬品の開発や、保管・流通技術の進歩並びに偽造薬の正規流通網への侵入を背景に、欧米その他の主要国で GDP (Good Distribution Practice, 医薬品の流通に関する基準) の整備・強化が急速に進んでいる。我が国も「医薬品産業強化総合戦略」(平成 27 年 9 月厚生労働省)において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を行うこととされた。さらに平成 29 年 1 月に発生したハーボニー偽造品事案を受けて設置された「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」の最終とりまとめにおいて、偽造医薬品の混入防止や偽造医薬品を含む品質の疑わしい医薬品の検知体制の整備を図るため、本研究班が国内向け GDP ガイドラインを作成し、厚生労働省が周知し、関係業界の自主的な取組を促すこととされた。そこで、平成 29 年度は特に国内の実施状況を様々な角度から調査し、それらに基づいて今後行われる「H28 年度医薬品の適正流通基準ガイドライン素案」(以下、GDP ガイドライン素案(H28))改正に資することとした。

B. 研究方法

B-1. GDP ガイドライン素案(H28)の製造販売業者と卸売販売業者の実施状況

医薬品の製造販売業者と卸売販売業者の輸送業務と物流倉庫業務について、GDP ガイドライン素案(H28)の実施状況を調査した。製造販売業者は日本製薬団体連合会品質委員会加盟団体及び一般社団法人日本産業・医療ガス協会を通じて、また、卸売販売業者は一般社団法人日本医薬品卸売業連合会及び一般社団法人日本ジェネリック医薬品販社協会を通じて、加盟企業にアンケートを行った。回答企業は最も平均的な輸送業者、物流倉庫業者を選択しその GDP ガイドライン素案(H28)の実施状況

について回答した。回答期間は 11 月 22 日 - 12 月 28 日であり、関西医薬品協会の PRAISE-NET により回答収集した。

B-2. GDP ガイドライン素案(H28)に対する意見及び提案の収集

医薬品の製造販売業者と卸売販売業者に GDP ガイドライン素案(H28)に対する意見及び改正案を日本製薬団体連合会品質委員会加盟団体、一般社団法人日本産業・医療ガス協会、一般社団法人日本医薬品卸売業連合会並びに一般社団法人日本ジェネリック医薬品販社協会を通じて、加盟企業にアンケートを行った。回答の収集は 12 月 15 日 - 12 月 28 日に関西医薬品協会の PRAISE-NET により行った。

B-3. 国内物流センターの視察

北海道、東北の卸売販売業者 3 施設の物流センターを訪問し、GDP に関する運用状況等を確認した。

B-4. PIC/S GDP の不明点・疑問点の解消

PIC/S GDP の解釈や運用上の不明点・疑問点を研究班で収集し、EFPIA (欧州製薬団体連合、在ブリュッセル)、GIRP (欧州医薬品等流通連合、在ブリュッセル)及び EMA (欧州医薬品庁)に H28 年度にメールで送付していた。この度、EMA から回答を得た。EFPIA 及び GIRP からはすでに回答を得ている。

C. 研究結果

C-1. GDP ガイドライン素案(H28)の製造販売業者と卸売販売業者の実施状況

医薬品の輸送業務、物流倉庫業務について製造販売業者 259 社及び卸売販売業者 57 社から最も平均的な輸送業者、物流倉庫業者の GDP ガイドライン素案(H28)各節の実施状況について回答を得た。製造販売業者の輸送業務については GDP ガイドライン素案(H28)全節平均 23.5%が実施、実施途中または開始しており(以下、「実施している」と記す)、倉庫業務は 50.8%が実施していた。一方、卸売販売業者の輸送業

務については平均 55.3%が GDP を実施しており、倉庫業務は平均 72.3%が実施していた。製造販売業者も卸売販売業者ともに物流倉庫業務が輸送業務より GDP の実施割合が高かった。最も実施が進んでいた卸売販売業の物流倉庫業者では 80%を超える企業が GDP ガイドライン素案(H28)「第 5 章 業務の実施」を実施していたが、他の業種、業態、業務では GDP ガイドライン素案(H28)の実施割合が 50%に満たない項目も多く、GDP が普及しているとは言いがたい状況であった。特に、外部委託の割合が自社業務に比して高い製販(外部委託 38%: 自社業務 7.5%)において GDP ガイドライン素案(H28)の実施割合が低いこと、委託取決めにおいて GDP 項目を含む割合の低さ(製販 16%、卸 11%)、GDP ガイドライン素案(H28)「第 7 章 外部委託業務」の実施割合の低さ(7.2 製販輸送 26%、卸輸送 32%)から、委託における GDP の推進が重要と思われた。また、「GDP 実施責任者」や「温度マッピング」などの基本的な概念の理解やドッグシェルターや温調車などの施設設備も普及していないことが明らかになった。(添付 1)

C-2. GDP ガイドライン素案(H28)に対する意見及び提案の収集：

GDP ガイドライン素案(H28)に対する意見は 65 社から及び改正提案は 28 社から、延べ 93 社から寄せられた。意見、改正提案は GDP ガイドライン素案(H28)の各章に及んだ。今後、行われる素案の改正検討に活用される予定である。本年はどのようなアンケートを実施したかを紹介する。(添付 2)

C-3. 国内物流センターの視察

現在作成中の GDP ガイドラインを現実的かつ実行可能なものにするため、業務との整合性及び問題点を把握することを目的に実際の製造販売業者の物流部門及び卸売販売業者計 3 施設の製品流通設備及び業務を視察した。

その結果、3 施設とも大規模災害を想定し、医薬品の供給体制を確保するための設備及びシステムを構築していた。各施設とも搬入搬出口にはドッグシェルターが設置されており、製品の温度管理についてはそれぞれの施設で工夫され、管理されていた。また、セキュリティについては従業員全員を IC カード等により管理し、麻薬、向精神薬、高額製品などの重要保管製品の保管には静脈または指紋認証を併用していた。(添付 3)

C-4. PIC/S GDP の不明点・疑問点の解消

研究班が送付した PIC/S GDP の各節に関する質問に対して EMA から回答を得た。一般事項は、EU の GDP 査察に関連する問題は国ごとに異なり、内部の市場に左右されるが、EU の大部分に影響を及ぼす共通と思われる問題は 2013 年に導入された EU GDP ガイドラインの施行に関するものであった。最も顕著な問題とされているのは偽造医薬品のサプライチェーンへの流入可能性であった。また、卸売販売業者が供給元及び顧客の信頼性確保が不完全なこと、例えば製品の発送者とインボイスの発送者が異なる場合など免許状態を必ずしもチェックしないこと、並びに機器検定やプロセス・バリデーション、特に温度管理の問題が挙げられた。(添付 4)

D. 考 察

1. 医薬品の流通を支える輸送業務や物流倉庫業務は卸売販売業者の 98%が行っており、製造販売業者も 46%が行っており、GDP の普及は卸売販売業者、製造販売業者ともに必須である。GDP ガイドライン素案(H28)各節の実施割合は卸の物流倉庫業者では全節平均 72.3%とかなり進んでいた。一方、製販の輸送業者では全節平均 23.5%であり、また、GDP を実施していない者が 50%以上の節もあった。また、委託している場合、GDP 取決め書の締結や委託先での GDP の実施が課題であることが明らかとなった。基本的な概念や施設設備の

普及も全体に不十分であり、GDP ガイドラインの整備と並行して国内関係業者への説明、普及啓発が必要である。なお、今回の調査は GDP について解説せずに実施したものであり、今後理解が進むと回答が変化することもあると考えられた。

2. 今回視察した国内物流センターでは地震対策を重視しており、昨年視察した欧州とは異なるシステムを構築していた。しかし、セキュリティ、温度管理、ピッキング、入庫出庫、など GDP ガイドラインの各要素に該当するものが立地条件や職務内容に応じて導入され、工夫、管理されていた。

3. GDP ガイドライン素案 (H28) に対する意見や提案、PIC/S GDP に対する欧州の対応は今後の GDP ガイドライン素案の改正に有用である。

E. 結論

素案の改正や普及啓発活動には今回の「GDP ガイドライン素案 (H28)」実施状況調査の結果や寄せられた意見等に留意することが緊要である。GDP の本格的な導入には、ソフトや場合によってはハードも含め、体制整備が関係企業に求められるが、それに先立ち、まずは GDP に対する理解を深め、各企業がそれぞれの状態に見合う GDP を工夫し導入できるよう、普及啓発する必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報(予定を含む)

なし

分担報告書に記載。

添付一覧

・ 添付 1

GDPガイドライン素案（H28）に対する製造販売業者と卸売販売業者の実施状況

別添1 アンケート依頼状

別添2 製造販売業者用アンケート用紙

別添3 卸売販売業者用アンケート用紙

・ 添付 2

GDPガイドライン素案（H28）に対する意見募集

・ 添付 3

卸売販売業物流センターの視察報告

・ 添付 4

欧州医薬品庁への質問と回答

GDP ガイドライン素案（H28）の製造販売業者と卸売販売業者の実施状況 概要

医薬品製造販売業者及び卸売販売業者に対して、本研究班で GDP ガイドライン素案（H28）の実施状況をアンケート調査した。製造販売業者 259 社及び卸売販売業者 57 社から回答を得た。GDP ガイドライン素案（H28）各章を実施しているのは回答企業の平均 23.5 ±7.0%（製造販売業者の輸送業務）から 72.3±13.9%（卸売販売業者の物流倉庫業務）であり、温度マッピングなど用語の定義も十分普及していないことが明らかになった。委託業務では、GDP 取決め書の締結や委託先での GDP の実施が課題であった。GDP ガイドラインの我が国への導入にあたっては、十分な普及啓発が必要と思われた。

A. 背景、目的

欧米をはじめ世界各国で医薬品の適正流通基準（GDP）の整備・強化が進んでいるところ、日本では「医薬品産業強化総合戦略」（平成 27 年 9 月厚生労働省）において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を行うこととされた。さらに平成 29 年 1 月に発生したハーボニー偽造品事案を受けて設置された「医療用医薬品の偽造品流通防止のための施策のあり方に関する検討会」最終とりまとめ（平成 29 年 12 月 28 日）において、「厚生労働科学研究において、業界の実態調査の結果をよく踏まえつつ、PIC/S GDP ガイドラインに準拠した国内向け GDP ガイドラインを作成し、厚生労働省がそれを広く周知することで、卸売販売業者における自主的な取組を促すべきである」とされた。

そこで GDP ガイドライン素案（H28）に基づき、その対応の現状を知るために関係事業者に対してアンケート調査を実施した。

B. アンケート調査の方法

B-1 調査対象者

医薬品製造販売業者（以下、製造販売業者または製販）及び医薬品卸売販売業者（以下、卸売販売業者または卸）に対して、医薬品の輸送業務及び物流倉庫業務の GDP 実施状況をアンケートにより調査した。

B-1-1 製造販売業者

アンケートは日本製薬団体連合会(以下、日薬連)品質委員会の加盟団体（会員企業数約 550 社（2016 年現在））を通じて医薬品製造販売業者に対して実施するとともに、一般社団法人日本産業・医療ガス協会に依頼した(別添 1)。

B-1-2 卸売販売業者

卸売販売業者に対しては、一般社団法人日本医薬品卸売業連合会（会員企業数 72 社（2017 年現在））および一般社団法人日本ジェネリック医薬品販社協会（会員企業数 84 社（2017 年現在））を通じて各会員企業に対してアンケートを実施した。

B-2 調査方法

業界団体経由で各会員企業にアンケート調査票をメールで送付し、回答は関西医薬品

協会の PRAISE-NET アンケートシステムに回答企業が直接入力した。

B-3 調査実施期間

2017年11月22日~12月28日

B-4 調査内容

製造販売業者と卸売販売業者では業種が異なることから、流通経路における業態や業務については Part 1 でそれぞれ回答を求めた。Part 2 では各企業が実施・委託している輸送および物流倉庫業務について、最も平均的な管理をしていると思われる業者の実態について、「GDP ガイドライン素案 (H28)」の各節毎に実施状況を 6 段階から選択する共通のアンケート調査を行った (別添 2.製造販売者用アンケート用紙および別添 3.卸売販売者用アンケート用紙)。

調査票の作成にあたっては 2014 年に日薬連と日本医薬品原薬工業会の加盟企業を対象に行った調査を参照した¹⁾。

B-5 集計と解析

関西医薬品協会の PRAISE-NET アンケートシステムに寄せられた回答を EXCEL2013 (Microsoft Corporation, WA) に転記し、整理した。解析は有意水準を 5% とし、EXCEL2013 と SPSS19.0.0 (IBM SPSS Inc. Chicago) を用いた。以下、輸送業務を行うものを輸送業者、物流業務を行うものを物流業者と記載した。また、アンケート集計数は整数で示し、統計処理したものは小数点以下一桁まで示した。

C. 結果

C-1 製造販売業者

C-1-Part 1 製造販売業者の基礎情報 (以下、C-1-P1 と記載)

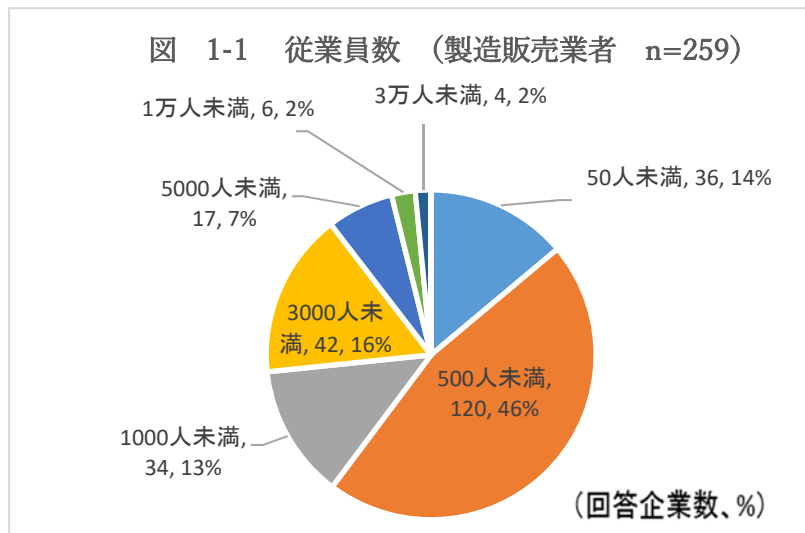
C-1-P1-Q0 回答数 (Q 番号は質問番号に同じ。冒頭に設問選択肢を掲載した。)

日本製薬団体連合会品質委員会加盟団体の会員である製造販売業者及び (一社) 日本産業・医療ガス協会とその会員企業から回答を得た。回答数は 259 社であった (回答割合は約 47%)。ただし、入力システムの不具合がきっかけとなり 33 社から製販倉庫業者について 7.2 節~9.4 節の入力が得られなかったため、この部分の回答総数は 226 社であった。

C-1-P1-Q1 従業員数

(選択肢) 1.50人未満 2.500人未満 3.1000人未満 4.3000人未満
5.5000人未満 6.1万人未満 7.3万人未満 8.3万人以上

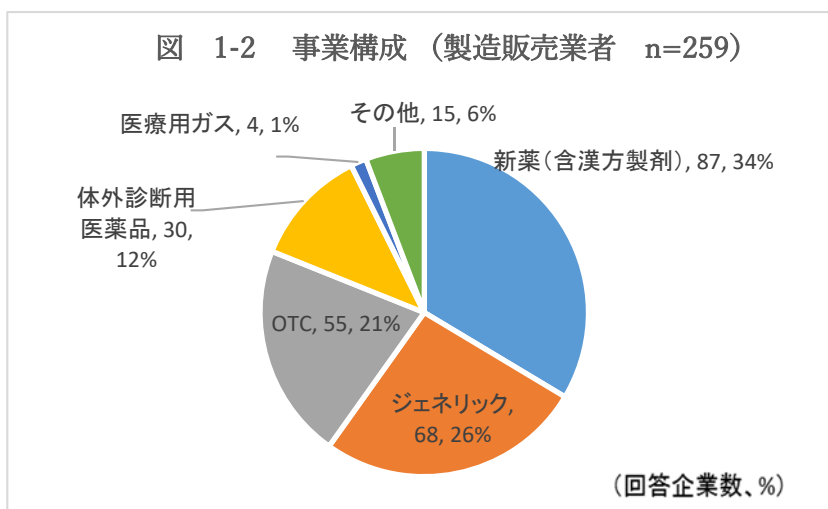
製造販売業者の従業員数に関しては、50人未満の企業が14%、50~500人未満が46%、500~1000人未満が13%、1000~3000人未満が16%、3000~5000人未満が7%、5000~10,000人未満が2%、10,000~30,000人未満が2%、30,000以上が0%であった(図1-1)。すなわち、60%が従業員数500人未満の企業であった。



C-1-P1-Q2 事業構成

(選択肢) 1. 新薬(漢方製剤を含む)を中心 2. ジェネリックを中心 3. OTCを中心
4. 体外診断用医薬品を中心 5. 医療用ガスを中心 6. その他

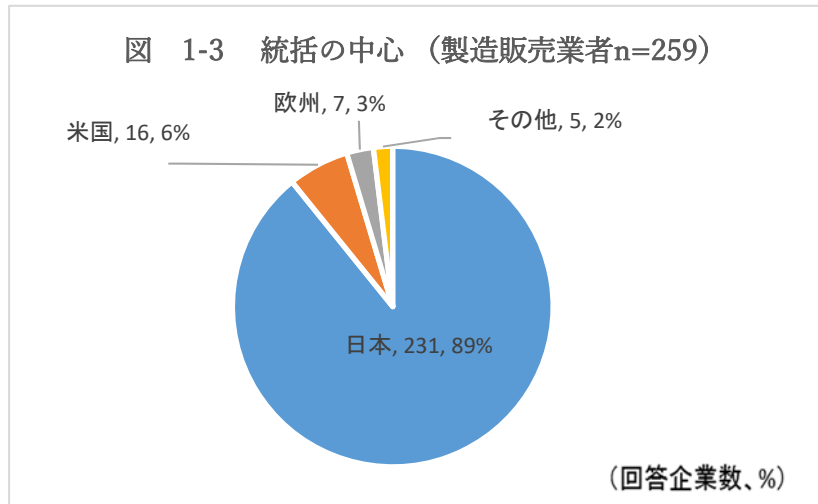
製造販売業者の事業構成は、「新薬(漢方製剤を含む)を中心」が87社(34%)、「ジェネリックを中心」が68社(26%)、「OTCを中心」が55社(21%)、「体外診断用医薬品を中心」が30社(12%)、「医療用ガスを中心」が4社(1%)および「その他」が15社(6%)であった(図1-2)。



C-1-P1-Q3 統括の中心

(選択肢) 1. 日本 2. 米国 3. 欧州 4. その他

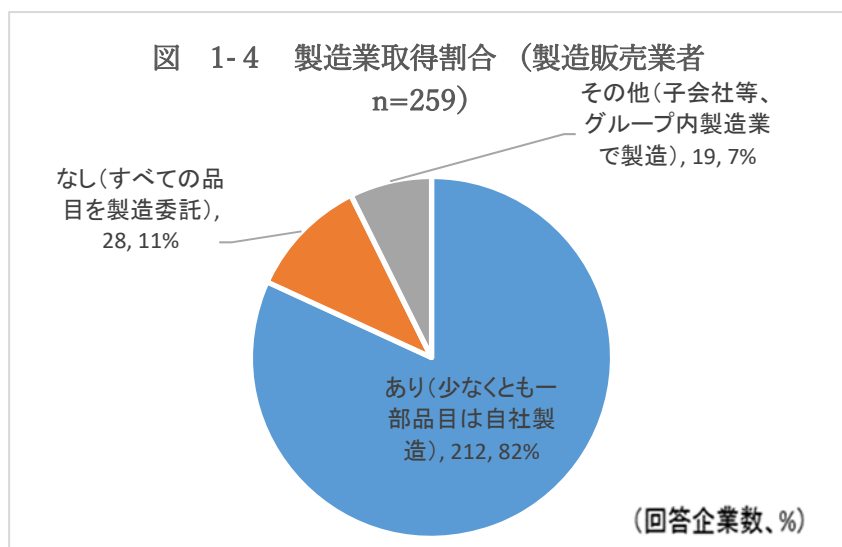
製造販売業者の統括の中心は、「内資系企業」が 231 社 (89%)、「外資系企業」は「米国」が 16 社 (6%)、「欧州」が 7 社 (3%) および「その他」が 5 社 (2%) であった (図 1-3)。



C-1-P1-Q4 製造業取得割合

(選択肢) 1. あり (少なくとも一部品目は自社製造) 2. なし (すべての品目を製造委託) 3. その他 (子会社等、グループ内製造業で製造)

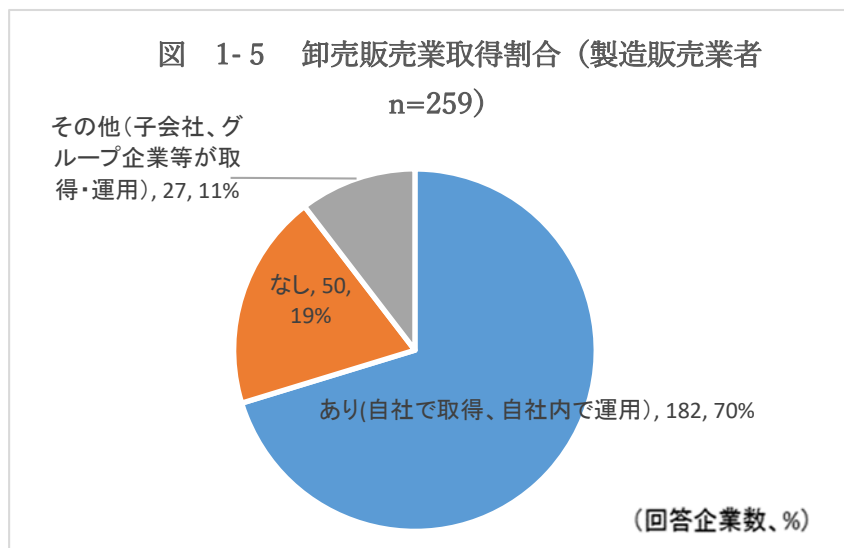
製造販売業者の製造業取得割合は「あり (少なくとも一部品目は自社製造)」が 212 社 (82%)、「なし (すべての品目を製造委託)」が 28 社 (11%) および「その他 (子会社等、グループ内製造業で製造)」が 19 社 (7%) であった。(図 1-4)



C-1-P1-Q5 卸売販売業取得割合

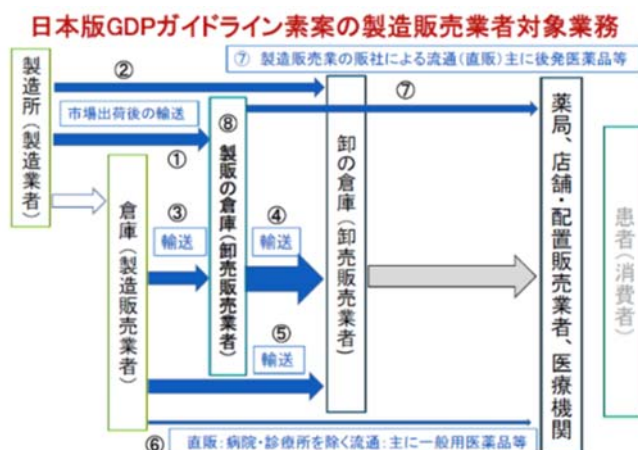
(選択肢) 1. あり(自社で取得、自社内で運用) 2. なし 3. その他(子会社、グループ企業等が取得・運用)

製造販売業者の卸売販売業取得割合は「あり(自社で取得、自社内で運用)」が70%、「なし」が19%および「その他(子会社、グループ企業等が取得・運用)」が11%であった。即ち、81%が自社・子会社等の管理下で物流拠点を運営していた。(図1-5)



C-1-P1-Q6 業務範囲と委託

図 1-6



「製造販売業者として、上記フロー図（図 1-6）の業務範囲を参照し、該当する業務番号（①～⑧）を全て選択し、自社か委託か記載する。

（選択肢） 1. 自社業務 2. 外部委託 3. 両方該当 4. 該当せず

輸送の業務範囲（①～⑦）では、①については「自社業務」が 44 社（17%）、「外部委託」が 107 社（41%）、「両方該当」が 29 社（11%）、「該当せず」が 79 社（31%）であった。②については「自社業務」5 社（2%）、「外部委託」が 99 社（38%）、「両方該当」が 16 社（6%）、「該当せず」が 139 社（54%）であった。③については「自社業務」が 24 社（9%）、「外部委託」が 57 社（22%）、「両方該当」が 10 社（4%）、「該当せず」が 168 社（65%）であった。④については「自社業務」が 8 社（3%）、「外部委託」が 155 社（60%）、「両方該当」が 10 社（4%）、「該当せず」が 86 社（33%）であった。⑤については「自社業務」が 5 社（2%）、「外部委託」が 62 社（24%）、「両方該当」が 8 社（3%）、「該当せず」が 184 社（71%）であった。⑥については「自社業務」が 3 社（1%）、「外部委託」が 35 社（14%）、「両方該当」が 4 社（2%）、「該当せず」が 217 社（84%）であった。⑦については「自社業務」が 9 社（3%）、「外部委託」が 80 社（31%）、「両方該当」が 9 社（3%）、「該当せず」が 161 社（62%）であった。一方、倉庫の業務⑧については「自社業務」が 60 社（23%）、「外部委託」が 74 社（29%）、「両方該当」が 32 社（12%）、「該当せず」が 93 社（36%）であった（図 1-7）。

GDP 関連業務を実施している製販の割合を見ると、製造販売業者の輸送（①～⑦）と物流倉庫業務⑧を自社または外部委託により、GDP 関連業務を実施しているのは①～⑧平均で 118 社（46%）、該当なしは平均 141 社（54%）であった。業務ごとに見ると、製造販売業者の GDP 関連業務は、①（製造所→製販の卸倉庫）の輸送が最も実施割合が高く（69%）、④（製販の卸倉庫→卸の倉庫）の輸送、並びに⑧（製販の卸倉庫業務）が続いた。一方、⑥（直販）輸送する製造販売業者が最も低かった（16%）。

さらに、自社と外部委託の割合を比較すると、①から⑧において、外部委託している製造販売業者（「自社と外部委託の両方」も外部委託に含める。以下同じ）の割合が、自社のみで行っている者よりも多かった（表 1-1 外部委託 38.0±15.5%、自社のみ 7.5±8.2%、

t 検定：p<0.05)。また、自社業務の割合を輸送業務と物流倉庫業務で比べると輸送業務では 5.4±5.8%であるのに対して、物流倉庫業務では(23.2%)であり、物流倉庫業務が高かった(1 サンプルの t 検定、 p<0.05)。輸送業務はその 87.4%、物流倉庫業務は 63.8%が委託であった (表 1-1 より (委託+両方) / (自社+委託+両方) x100)。

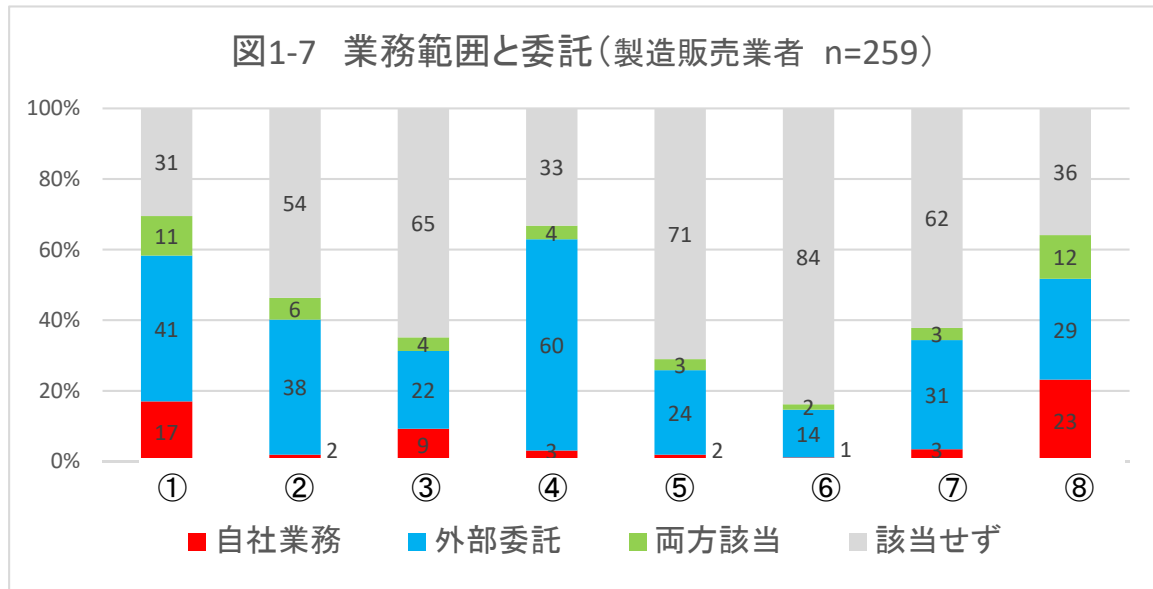


表 1-1 輸送、物流倉庫業務の自社のみと外部委託の割合 (製造販売業者 n=259)

業務	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	平均± SD	
									輸送*	輸送+倉庫**
自社のみ(%)	17.0	1.9	9.3	3.1	1.9	1.2	3.5	23.2	5.4 ± 5.8	7.5±8.2
委託のみ+両方(%)	52.5	44.4	25.9	63.7	27.0	15.1	34.4	40.9	37.6±16.7	38.0±15.5
該当せず(%)	30.5	53.7	64.9	33.2	71.0	83.8	62.2	35.9	57.1 ± 19.3	54.5±19.4

*①～⑦

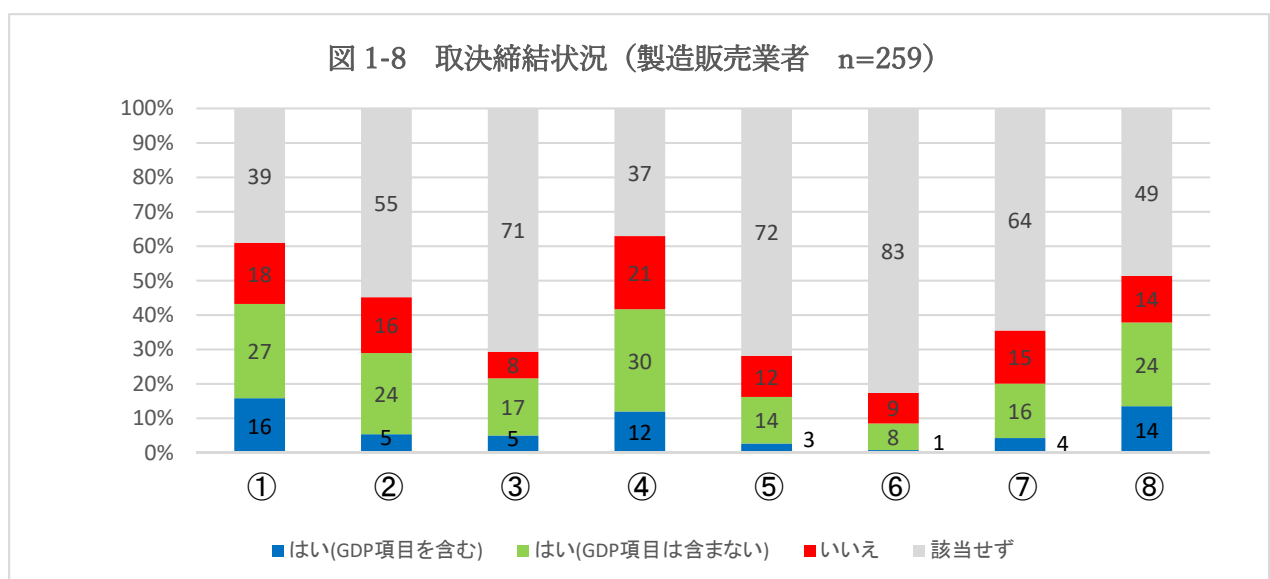
**①～⑧

C-1-P1-Q7 取決の締結

Q6 業務範囲（①～⑧）で選択された業務の委託先（子会社、グループ内または外部委託）と輸送、保管業務に関する取決めを締結しているか、取決めを締結している場合、GDP各項目を含んでいるか。

- （選択肢） 1. はい(GDP項目を含む) 2. はい(GDP項目は含まない) 3. いいえ
4. 該当せず

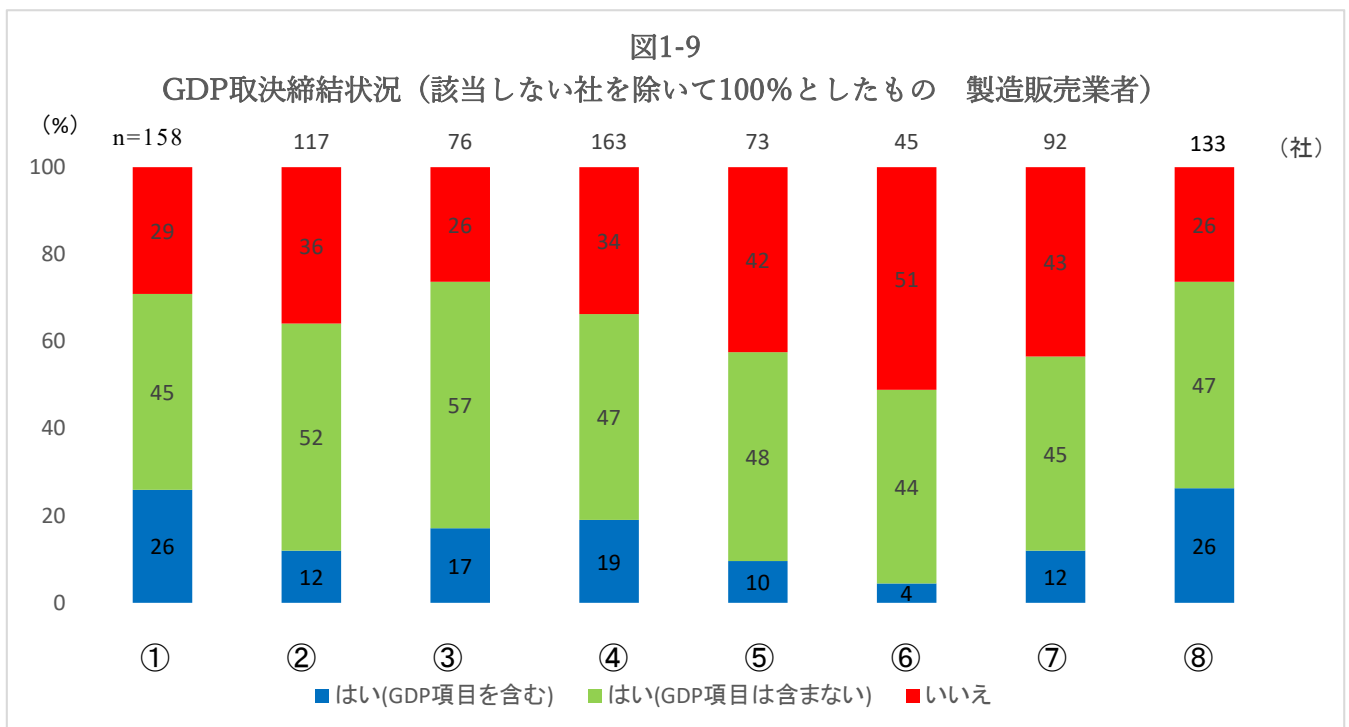
製造販売業者が選択した上記フロー図（図 1-6）の輸送の業務範囲（①～⑦）は、①については「はい(GDP項目を含む)」が 41 社(16%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 71 社(27%)、「いいえ」が 46 社(18%)、「該当せず」が 101 社(39%)であった。②については「はい(GDP項目を含む)」が 14 社(5%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 61 社(24%)、「いいえ」が 42 社(16%)、「該当せず」が 142 社(55%)であった。③については「はい(GDP項目を含む)」が 13 社(5%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 43 社(17%)、「いいえ」が 20 社(7%)、「該当せず」が 183 社(71%)であった。④については「はい(GDP項目を含む)」が 31 社(12%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 77 社(30%)、「いいえ」が 55 社(21%)、「該当せず」が 96 社(37%)であった。⑤については「はい(GDP項目を含む)」が 7 社(3%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 35 社(14%)、「いいえ」が 31 社(12%)、「該当せず」が 186 社(72%)であった。⑥については「はい(GDP項目を含む)」が 2 社(1%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 20 社(8%)、「いいえ」が 23 社(9%)、「該当せず」が 214 社(83%)であった。⑦については「はい(GDP項目を含む)」が 11 社(4%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 41 社(16%)、「いいえ」が 40 社(15%)、「該当せず」が 167 社(64%)であった。⑧については「はい(GDP項目を含む)」が 35 社(14%)、「はい(GDP項目は含まない)」が 63 社(24%)、「両方該当」が 35 社(14%)、「該当せず」が 126 社(49%)であった（図 1-8）。ここで「該当せず」と答えた者には Q3 で自社と回答した者が含まれると考えられる。



次に、製造販売者が選択した上記フロー図の業務範囲（①～⑧）について、「該当せず」を除いた企業をベースに、取決め書の締結状況を検討した。

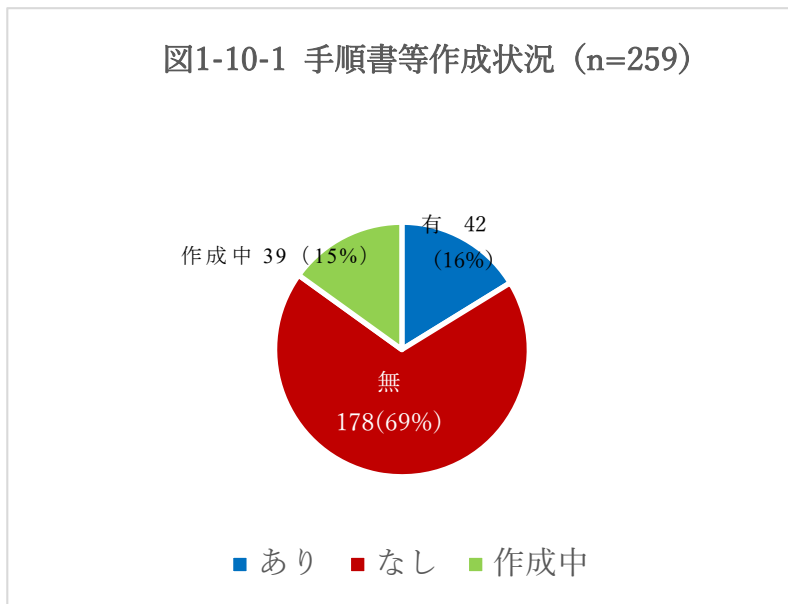
輸送業務（①～⑦）は、①については「はい(GDP項目を含む)」が26%、「はい(GDP項目は含まない)」が45%、合計71%、②については「はい(GDP項目を含む)」が12%、「はい(GDP項目は含まない)」が52%、合計64%、③については「はい(GDP項目を含む)」が17%、「はい(GDP項目は含まない)」が57%、合計74%、④については「はい(GDP項目を含む)」が19%、「はい(GDP項目は含まない)」が47%、合計66%、⑤については「はい(GDP項目を含む)」が10%、「はい(GDP項目は含まない)」が48%、合計58%、⑥については「はい(GDP項目を含む)」が4%、「はい(GDP項目は含まない)」が44%、合計48%、⑦については「はい(GDP項目を含む)」が12%、「はい(GDP項目は含まない)」が45%、合計57%、一方、保管の業務範囲⑧については「はい(GDP項目を含む)」が26%、「はい(GDP項目は含まない)」が47%、合計73%であった（図1-8&図1-9）。

外部委託する場合、GDP項目を含む取決を締結している社は①～⑧平均19.3±4.2社（18.0±3.9%（該当しない社を除く））であった。GDP項目を含む取決めを締結していないまたは全く取決めを締結していない社は87.9±13.4社（82.0±12.5%（該当しない社を除く））に上り、GDP取決めのある社より有意に高かった（分散が等しくないと仮定したt検定、 $p < 0.05$ ）。外部委託者との取決めにGDP項目を含める必要性について理解を広める必要がある。



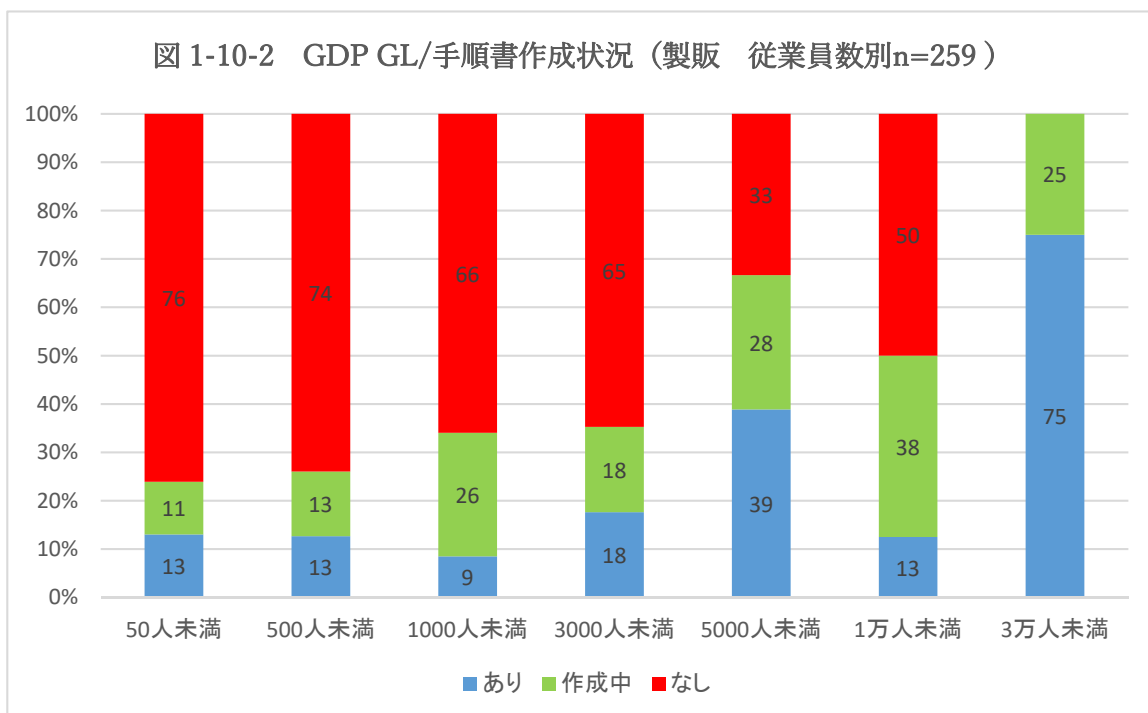
C-1-P1-Q8-1 社内での GDP 関連ガイドライン、手順書の作成状況

製造販売業者の GDP 関連ガイドラインや手順書の有無については、有りが 42 社(16%)、無しが 178 社(69%)、作成中が 39 社(15%)であった(図 1-10-1)。



C-1-P1-Q8-2 GDP 関連ガイドライン手順書の作成と従業員数

GDP 関連のガイドラインや手順書作成状況と事業規模の関係を分析し、従業員数別に並べた。概して従業員数（事業規模）が多くなるに従って作成状況は良くなり、50 人未満では作成中を含め 24%であったが、3 万人未満では 100%であった。(相関係数 0.94)



C-1-P1-Q8-3 GDP 関連ガイドライン/手順書作成と統括の中心

製造販売業者について GDP 関連のガイドライン・手順書の作成と統括の中心で比較した。日本企業は「あり」と「作成中」を合わせて 29%、外資系では 50%であった(図 1-10-3)。特に、欧州が統括する場合に日本より作成割合が高かった(表 1-2)。

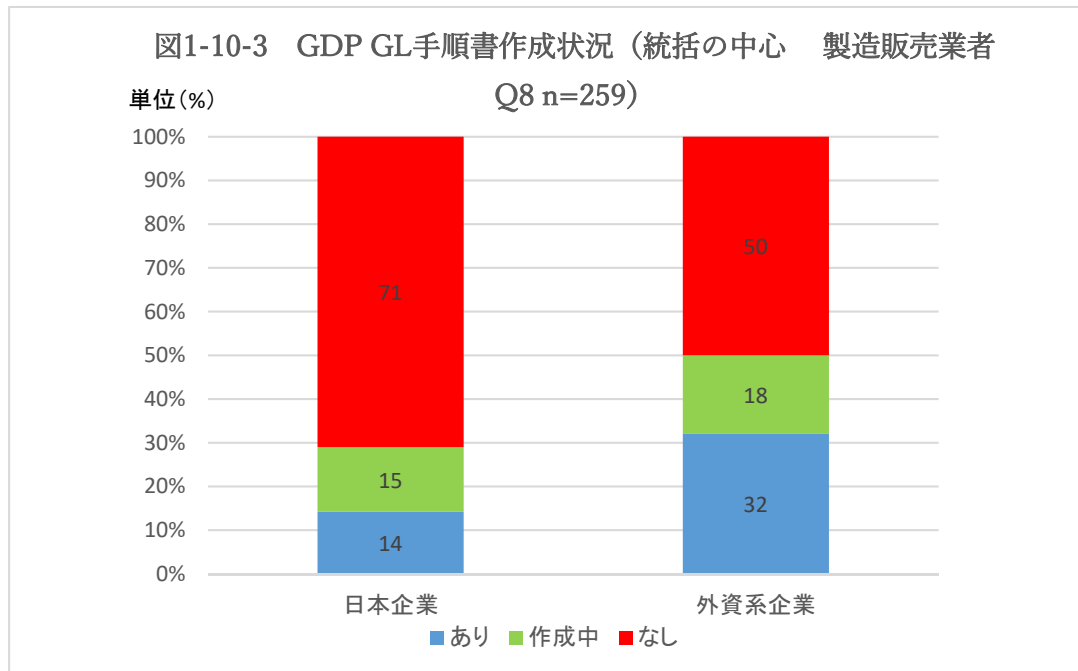


表 1-2 製造販売業者の GDP ガイドライン・手順書の作成と統括

*

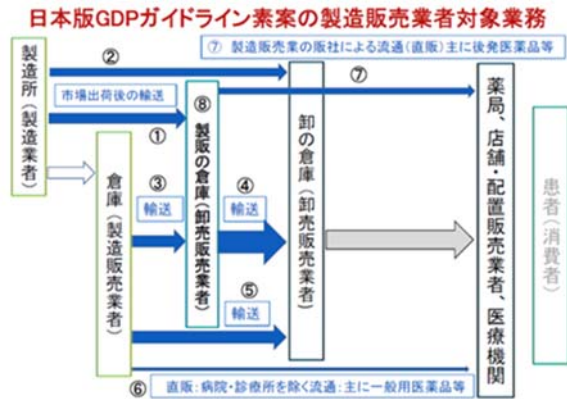
GL 統括 手順書	日本	欧州	米国	その他	計 社 (%)
		外資系小計			
有(作成中 含む)	67(29.0%)	5	8	1	81 (31.3)
		14 (50%)			
無	164(71.0%)	2	8	4	178 (68.7)
		14 (50%)			
計	231(100%)	7	16	5	259 (100)
		28 (100%)			

* : Fisher's exact test $p < 0.05$

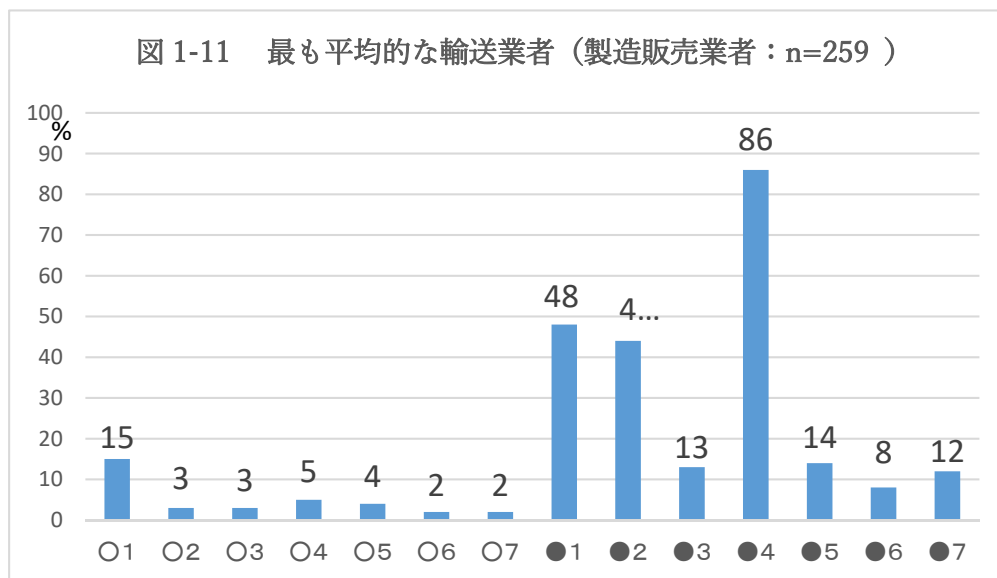
C-1- Part 2 製造販売業者の輸送・物流に関する「GDPガイドライン素案（H28）」実施状況（以下 C-1-P2 と記載）

C-1-P2-Q1 最も平均的な管理をしている輸送業者の選択

図 1-6 再掲



製造販売業者の7種類の輸送ルート（①～⑦）のうち、最も平均的な管理をしている輸送業者として最も多く選択されたのは④（製販の倉庫から卸の倉庫への輸送）の外部委託の86%であった。続いて1（製造所から製販の倉庫への輸送）の外部委託48%であった。（図 1-11）。Part2はここで選択された最も平均的な輸送業者（Q2）と物流倉庫業者（Q3）のGDPガイドライン素案（H28）の実施状況である。



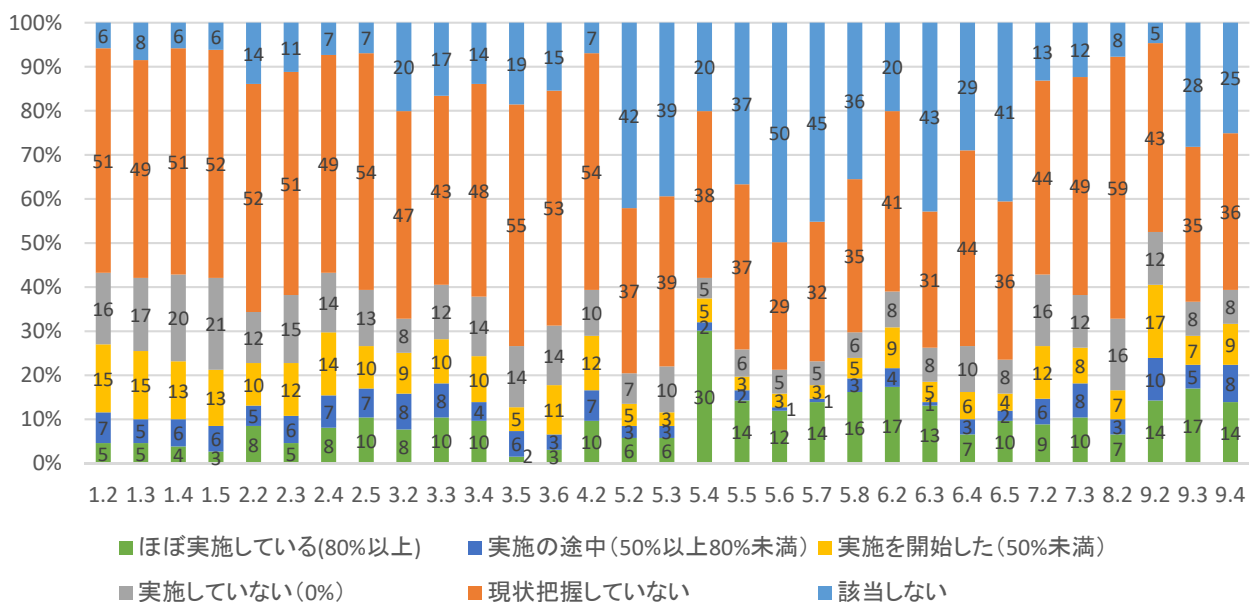
- 自社
- 外部委託

C-1-P2-Q2 最も平均的な輸送業者の GDP 実施状況

(選択肢) 1. ほぼ実施している(80%以上)、2. 実施の途中 (50%以上 80%未満)、3. 実施を開始した (50%未満)、4. 実施していない (0%)、5. 現状把握していない、6. 該当しない

最も平均的な輸送業者の「GDP ガイドライン素案 (H28)」各節の実施状況をまとめた (Part 2 Q2)。「ほぼ実施している(80%以上)」、「実施の途中 (50%以上 80%未満)」および「実施を開始した (50%未満)」を「実施している」として、各節ごとに実施している割合を求めた(図 1-12)。全節平均で 60.8±18.1 社 (23.5 ±7.0%) が GDP を実施していた。一方、全く実施していない、または状況を把握していない社 (以下「実施していない社」という) は平均 143.9±30.9 社(55.6±11.9%)であり、GDP を実施している社よりも実施していない社のほうが多かった (t-検定, $p < 0.05$)。また、各節に対して平均 54.3 ±36.3 社(21.0±14.0%)は該当しないと考えていた。第 1 章から第 9 章の章ごとの実施社数(割合)に有意な差はなかった (一元配置分散分析、ns)。

図1-12 最も平均的な輸送業者のGDPガイドライン素案 (2016)
実施状況 (製造販売業者 n=259)



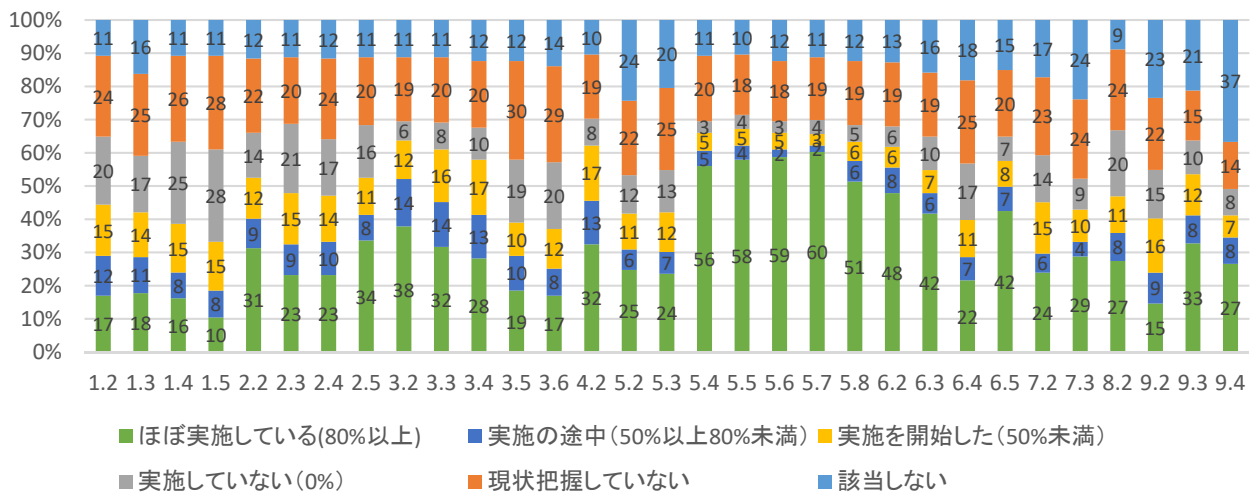
C-1-P2-Q3 最も平均的な物流倉庫の「GDPガイドライン素案（H28）」実施状況

（C-1-P2-Q3, 1.2~6.5 の回答社数は 259 社だが、7.2~9.4 の回答社数は 226 社に減少した。物流倉庫の実施結果については割合のみ記す）

最も平均的な物流倉庫の「GDPガイドライン素案（H28）」各節の実施状況についてまとめた（図 1-13）。「ほぼ実施している(80%以上)」、「実施の途中（50%以上 80%未満）」および「実施を開始した（50%未満）」を「実施している」とした場合、実施している社は全節平均 50.8±10.5%であった。把握していない・実施していない社は全節平均 34.3±9.7%で実施している社のほうが多かった（t検定：P<0.05）。物流倉庫業者のほうが輸送業者より GDP 実施社の割合は高かった（等分散を仮定しない t 検定、p<0.05、輸送業者 23.5±7.0%：物流倉庫業者 50.8±10.5%）。

第 1 章から第 9 章の章ごとの実施割合に有意な差はなかった（一元配置分散分析 ns）。
 (別添 3-2 表 最も平均的輸送業者の GDP ガイドライン実施状況（製造販売業者）)

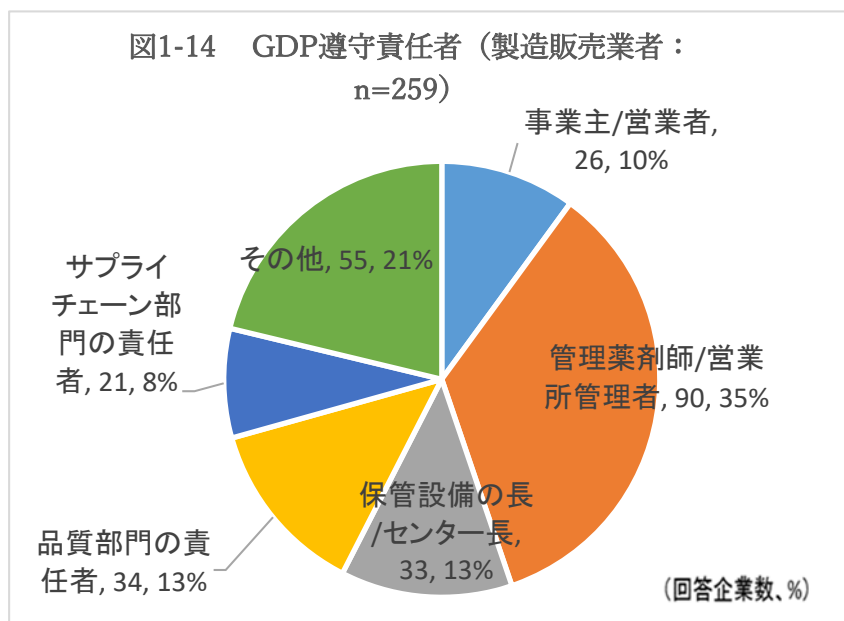
図1-13 最も平均的な物流倉庫業者のGDPガイドライン素案（2016）
 実施状況（製造販売業者 n=259、但し、7.2~9.4はn=226）



C-1-P2-Q4 製販の GDP 遵守のための責任者

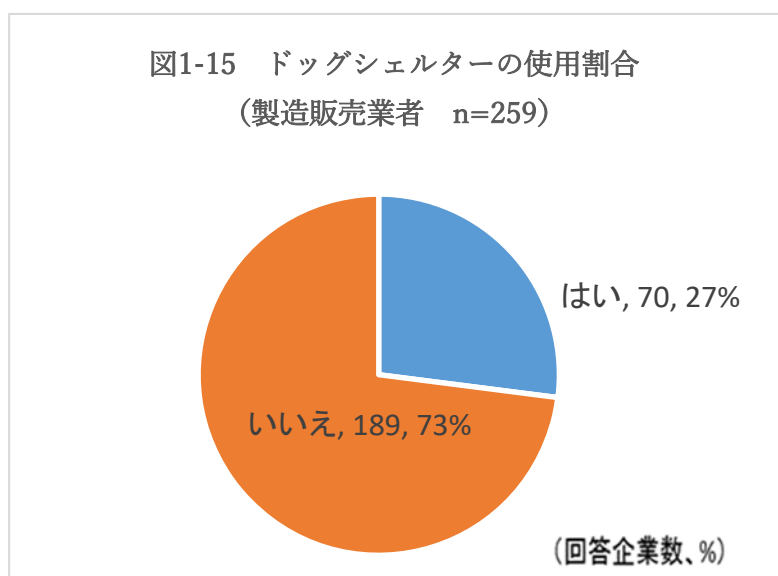
製造販売業者の GDP 遵守のための責任者は管理薬剤師/営業所管理者が 90 社(35%)、保管設備の長/センター長が 33 社 (13%)、品質部門の責任者が 34 社 (13%)、事業主/営業者が 26 社 (10%)、サプライチェーン部門の責任者が 21 社 (8.1%)、その他 55 社 (21%) と多様な職種が不均等な割合で従事していた(χ^2 検定、 $p=0.000$)。最多は管理薬剤師/営業所管理者であり、最少はサプライチェーン部門の責任者であった(図 1-14)。

その他としては、薬事・物流部門責任者、営業本部長、業務部長が各 1 社 (1.2%)、検討中が 3 社 (1.2%)、GDP 発出後正式任命が 2 社 (2.4%) および GDP 責任者は未設置・不明が 47 社 (18%) あった。



C-1-P2-Q5 ドッグシェルターがある倉庫の利用

ドッグシェルターがある倉庫の使用割合は、製造販売業者 70 社 27%であった(図 1-15)。

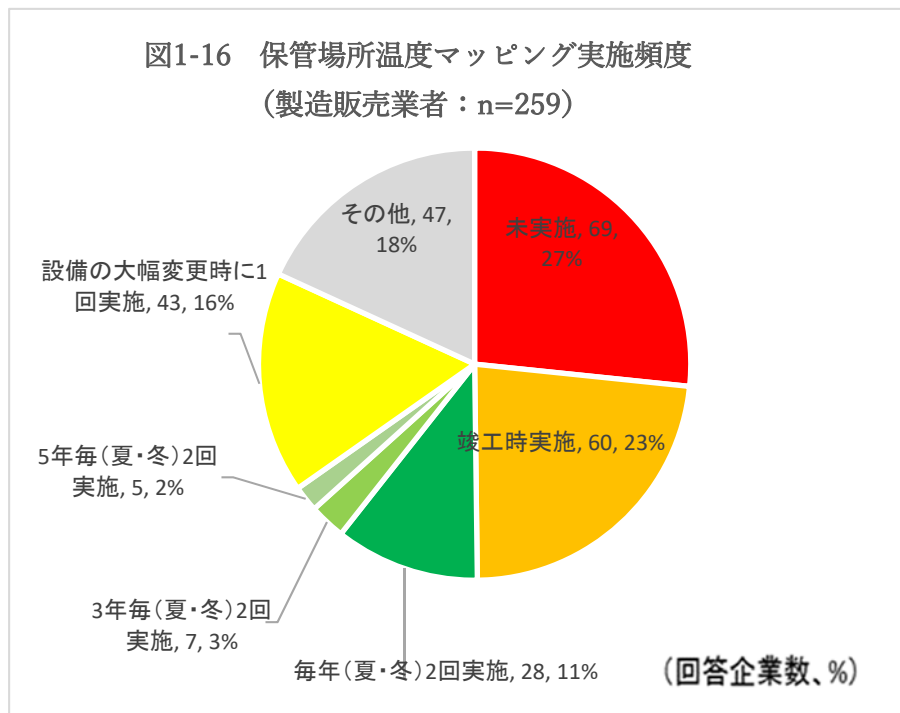


C-1-P2-Q6 保管場所の温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）

（選択肢）①実施したことはない、②竣工時に実施した、③毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、④3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、⑤5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、⑥設備の大幅な変更時のみ、変更後速やかに1回実施、⑦その他(30字以内)

保管場所の温度マッピングの頻度に関して、製造販売業では未実施が69社（27%）、竣工時に実施が60社（23%）、毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施が28社（11%）、3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施は7社（2.7%）、5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施は5社（1.9%）、設備の大幅な変更時のみが43社（16%）、その他が47社（18%）であった(図1-16)。

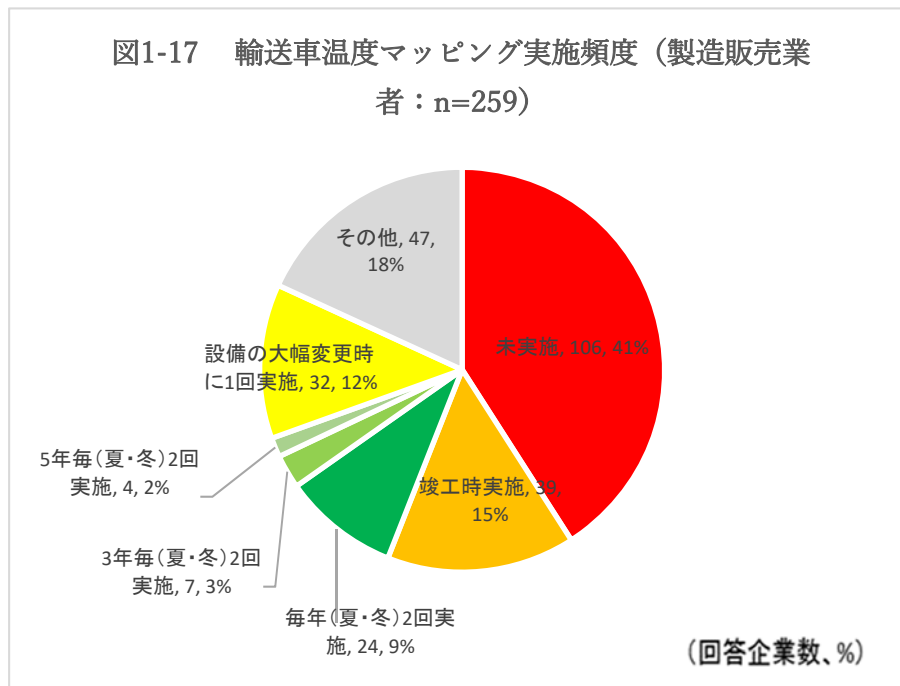
「その他」は把握していないが19社で最も多く、続いて選択肢以外の頻度で実施、計画中というほか、温度モニタリングについての記載が見られた。



C-1-P2-Q7 輸送車両の定期的な温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）

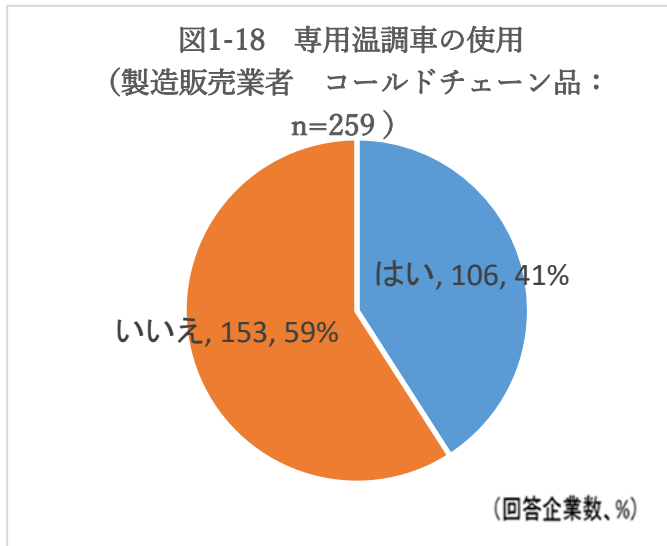
（選択肢）①実施したことはない、②竣工時に実施した、③毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、④3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、⑤5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、⑥設備の大幅な変更時のみ、変更後速やかに1回実施、⑦その他(30字以内)

輸送車の温度マッピングの頻度に関して、未実施が106社（41%）、竣工時に実施が39社（15%）、毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施が24社（9%）、3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施は7社（3%）、5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施は4社（2%）、設備の大幅な変更時のみが32社（12%）、その他が47社（18%）であった(図 1-17)。その他の内訳は、把握していない、計画中、選択肢以外の頻度で実施、一部車両のみで実施という回答のほか、温度モニタリングについての記載が見られた。



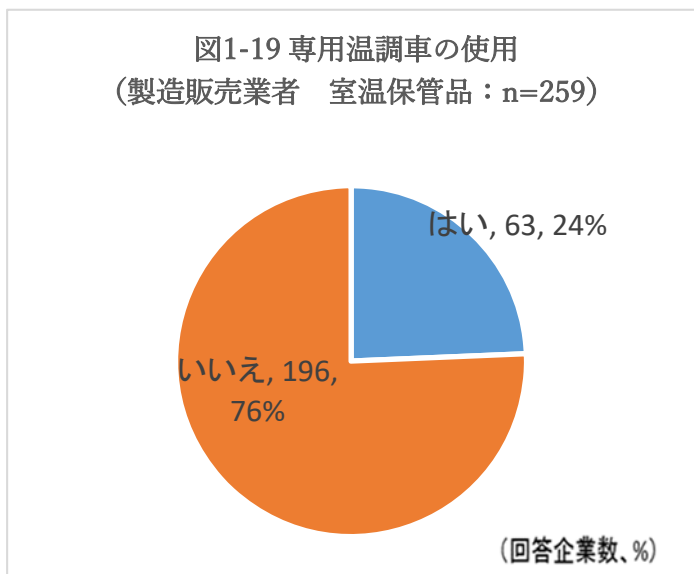
C-1-P2-Q8 コールドチェーン医薬品の専用温調車の使用

コールドチェーン医薬品の専用温調車使用割合は、製造販売業者は 41%であった（図 1-18）。



C-1-P2-Q9 室温保管医薬品の専用温調車の使用

室温保管医薬品の専用温調車の使用割合は、製造販売業者の 24%であった（図 1-19）。



C-2. 卸売販売業者

C-2-Part 1 卸売販売業者の基礎情報（以下 C-2-P1 と記載）

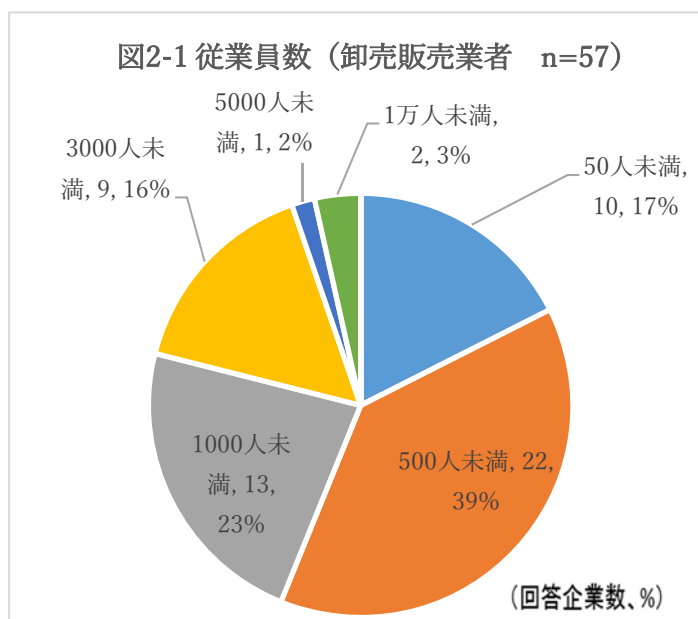
C-2-P1-Q0 回答数

回答数は 57 であった。

C-2-P1-Q1 従業員数

（選択肢） 1.50 人未満 2.500 人未満 3.1000 人未満 4.3000 人未満 5.5000 人未満
6.1 万人未満 7.3 万人未満 8.3 万人以上

卸売販売業の従業員数は 50 人未満の企業が 10 社 17%、50~500 人未満が 22 社 39%、500~1000 人未満が 13 社 23%、1000~3000 人未満が 9 社 16%、3000~5000 人未満が 1 社 2%、5000~10,000 人未満が 2 社 3%、10,000~30,000 人未満および 30,000 以上が 0% であった（図 2-1）。回答の 56% が 500 人未満の企業からであった。

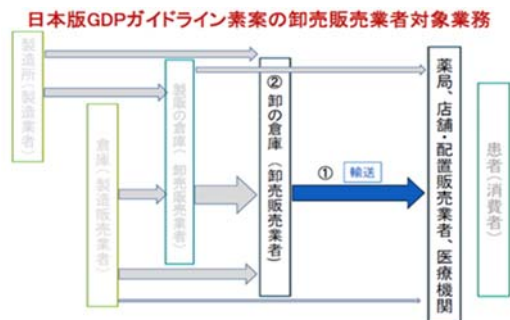


C-2-P1-Q2 所属団体

一般社団法人日本医薬品卸売業連合会 47社および一般社団法人日本ジェネリック医薬品販社協会 10社の計 57社であった。

C-2-P1-Q3 業務範囲と委託

図 2-2



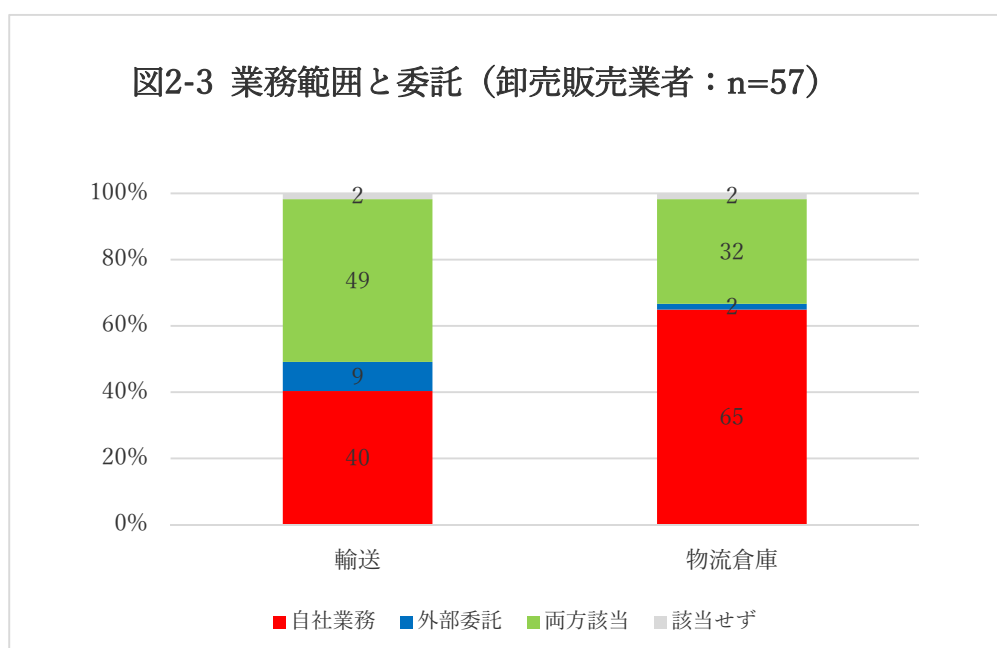
医薬品卸販売業として、上記フロー図(図 2-2)の業務範囲を参照し、該当する業務番号(①～②)について、自社か委託か選択。

(選択枝) 1. 自社業務 2. 外部委託 3. 両方該当 4. 該当せず

上記フロー図の輸送の業務範囲①については「自社業務」が 23 社 (40%)、「外部委託」が 5 社 (9%)、「両方該当」が 28 社 (49%)、「該当せず」が 1 社 (2%)であった。一方、倉庫の業務範囲②については「自社業務」が 37 社 (65%)、「外部委託」が 1 社 (2%)、「両方該当」が 18 社 (32%)、「該当せず」が 1 社 (2%)であった(図 2-3)。

輸送業務と倉庫業務全体で自社業務 $53.6 \pm 17.7\%$ 、委託(「委託」と「自社と外部委託の両方」を含む) $46.4 \pm 17.0\%$ であり、自社と委託の割合に有意な差はなかった(等分散を仮定した t 検定、ns)。該当せずを除いて、輸送の委託割合は 50.0%、物流倉庫は 32.7%だった((委託+両方) / (自社+委託+両方) x100)。

図2-3 業務範囲と委託 (卸売販売業者：n=57)



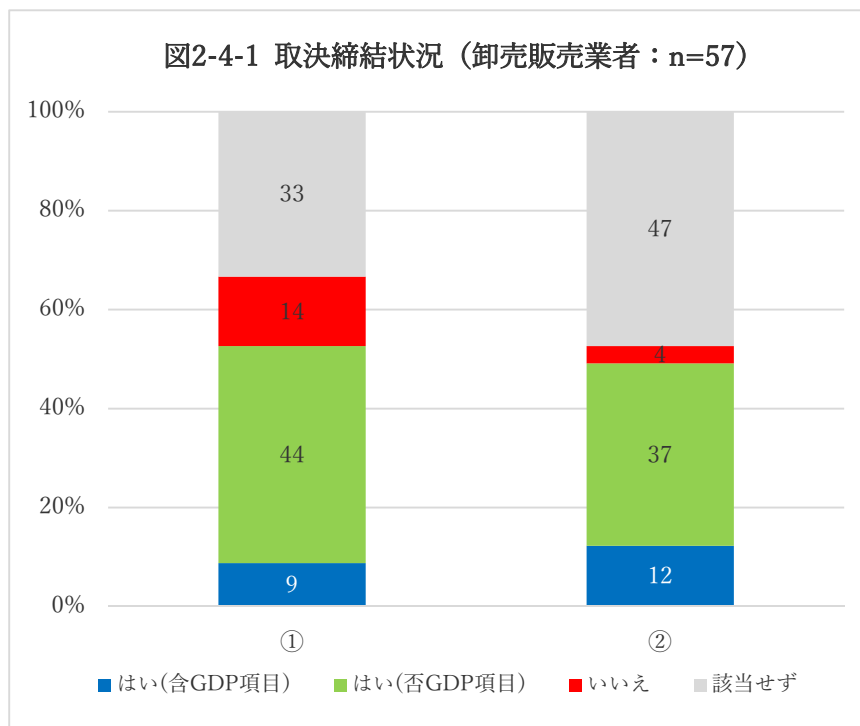
C-2-P1-Q4 取決の締結

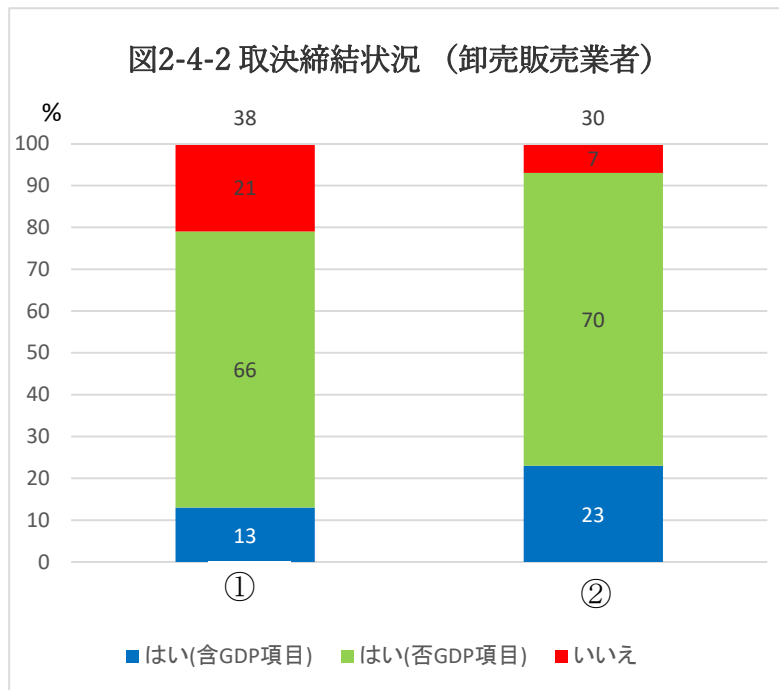
Q3 で選択された業務の委託先（子会社、グループ内または外部委託）と輸送や保管業務に関して取決め書の締結。

- （選択肢） 1. はい(GDP 項目を含む) 2. はい(GDP 項目は含まない) 3. いいえ
4. 該当せず

輸送業務①の委託先との取決め書の締結の有無について、「はい(GDP 項目を含む)」が 5 社（9%）、「はい(GDP 項目は含まない)」が 25 社（44%）、「いいえ」が 8 社（14%）、「該当せず」が 19 社（33%）であった。委託による倉庫業務②については、「はい(GDP 項目を含む)」が 7 社（12%）、「はい(GDP 項目は含まない)」が 21 社（37%）、「いいえ」が 2 社（4%）、「該当せず」が 27 社（47%）であった（図 2-4-1）。卸売業を対象とした図 2-2 の業務範囲（①および②）について、「該当せず」を除いた企業数をベースに、取決め書の締結割合を検討した。①輸送業務の委託については「はい(GDP 項目を含む)」が 7 社（13%）、「はい(GDP 項目は含まない)」が 37 社（66%）、合計 44 社（79%）、②倉庫業務の委託については「はい(GDP 項目を含む)」が 13 社（23%）、「はい(GDP 項目は含まない)外部委託」が 39 社（70%）、合計 52 社（93%）であった（図 2-4-2）。

さらに、卸売販売業者が外部委託により輸送業務または倉庫業務を行う場合、GDP 項目を含むのは平均 6.0 ± 1.4 社(17.6 \pm 4.1 % (該当しない社を除いた割合)) に対して、GDP 項目を含まないか、そもそも取決めが無い社は平均 28.0 ± 7.1 社 (82.4 \pm 20.9% (該当しない社を除いた割合)) と高かった($p < 0.05$)。

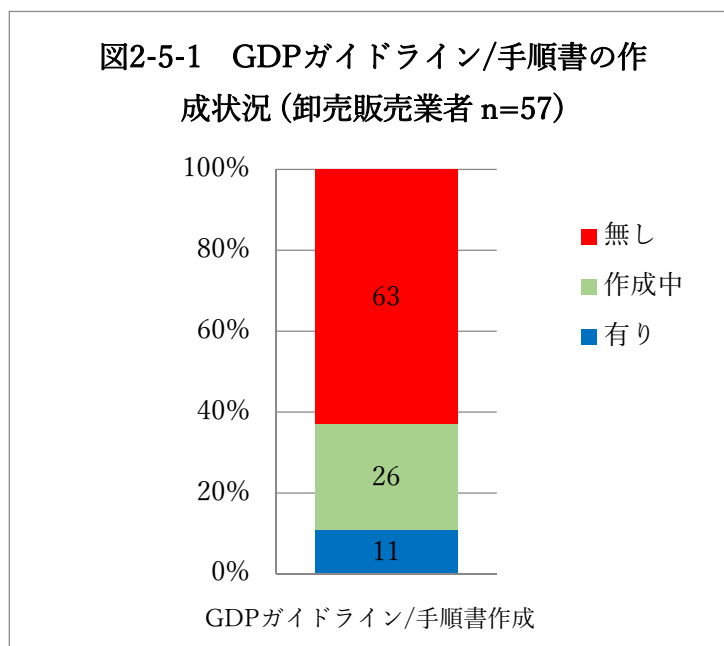




C-2-P1-Q5 GDP 関連ガイドライン・手順書の作成状況

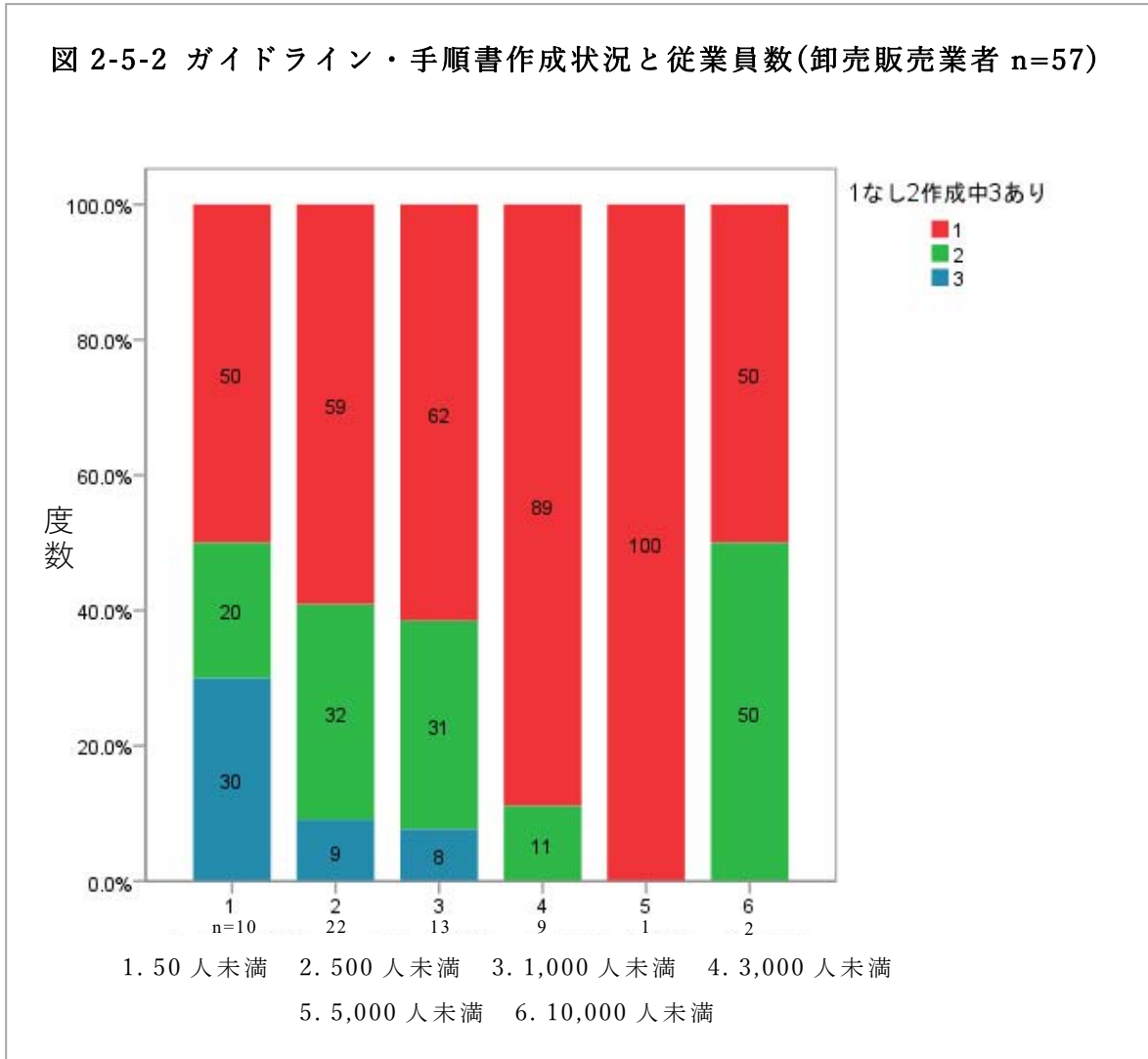
（選択肢） 1. あり 2. なし 3. 作成中

卸売販売業者の GDP ガイドラインや手順書の有無について、ありが 6 社(11%)、なしが 36 社(63%)、作成中が 15 社(26%)であった(図 2-5-1)。



C-2-P1-Q5-2 GDP 関連ガイドライン・手順書の作成状況と従業員数

GDP 関連のガイドラインや手順書作成状況を従業員数別に図示した。従業員数とガイドライン・手順書の作成割合に関係はみられなかった（図 2-5-2）。



C-2-Part 2 卸売販売業者の「GDPガイドライン素案（H28）」の各節毎の実施状況（以下 C-2-P2 と記載）

C-2-P2-Q1 最も平均的な輸送業者の「GDPガイドライン素案（H28）」実施状況

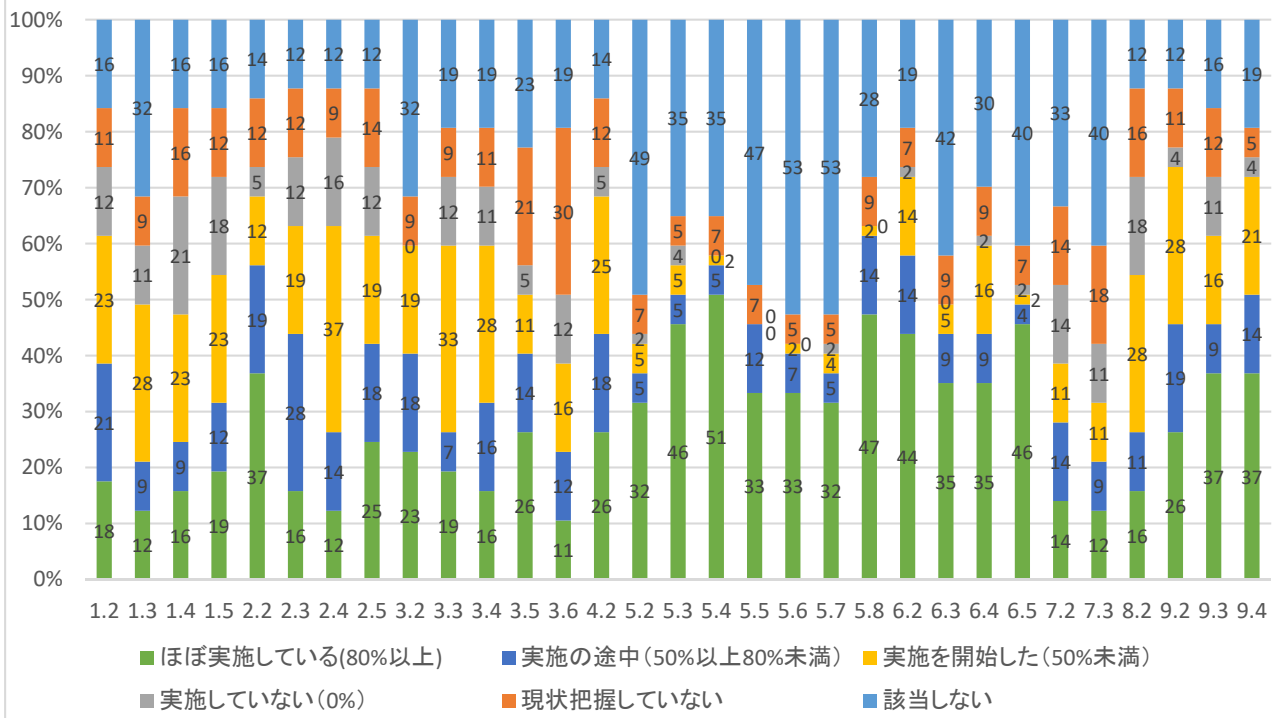
（選択肢）1. 該当しない 2. 現状把握していない 3. 実施していない（0%） 4. 実施を開始した（50%未満） 5. 実施の途中（50%以上 80%未満） 6. ほぼ実施している（80%以上）

卸売業の最も平均的な輸送業者の「GDPガイドライン素案（H28）」実施状況は次の通りであった。

各節の GDP の「実施を開始した（50%未満）」、「実施の途中（50%以上 80%未満）」および「ほぼ実施している（80%以上）」を「実施している」とし、「実施していない（0%）」または「状況を把握していない」を「実施していない」とすると、実施している社は平均 31.5 ± 6.2 社（ $55.3 \pm 10.9\%$ ）、実施していない社は 10.4 ± 5.8 社（ $18.2 \pm 10.2\%$ ）であり、実施している社が実施していない社より多かった（t 検定, $P < 0.05$ ）。この点は製販とは異なった。第 1 章から第 9 章まで章ごとの平均実施社数（割合）に有意な差があった（一元配置分散分析 $P < 0.05$ ）。「第 9 章 輸送」（39.3 社）が高く、「第 7 章 外部委託業務」（20.0 社）が低かった（図 2-6）。

図2-6 最も平均的な輸送業者のGDPガイドライン素案（2016）

実施状況（卸売販売業者 n=57）



C-2-P2-Q2 最も平均的な物流倉庫の「GDPガイドライン素案（H28）」実施状況

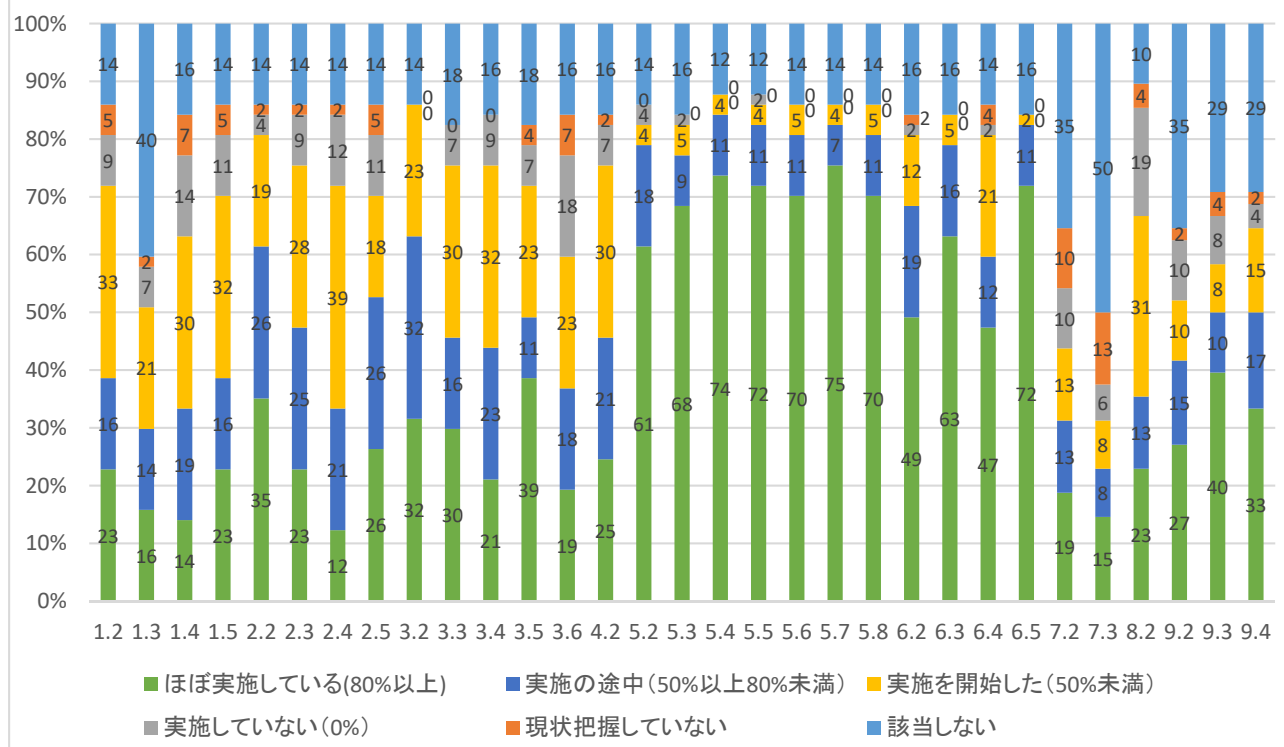
（C-2-P2-Q2, 1.2~6.5 の回答社数は 57 社だが、7.2~9.4 の回答社数は 48 社に減少した。物流倉庫の実施結果については割合のみ記す）

卸売販売業者の最も平均的な物流倉庫の「GDPガイドライン素案（H28）」実施状況をまとめた。

実施している物流倉庫業者は平均 $72.3 \pm 13.9\%$ 、実施していない社は $8.9 \pm 7.7\%$ であり、実施している者が実施していない者よりも多かった（t 検定, $P < 0.05$ ）。すなわち卸売販売業者については GDP を実施している物流倉庫業者が、実施していない者よりも多かった。第 1 章から第 9 章まで章ごとの平均実施社数(割合)に有意な差があった（一元配置分散分析 $P < 0.05$ ）。「第 5 章 業務の実施」（平均 85.3%）が高く、「第 7 章 外部委託業務」（18.0 社）が低かった。また、物流倉庫業者のほうが輸送業者よりも実施割合は有意に高かった（t 検定 $p < 0.05$ ）（図 2-7 輸送業者 $55.3 \pm 10.9\%$ 物流倉庫業者 $72.3 \pm 13.9\%$ ）。

図2-7 最も平均的な物流倉庫業者のGDPガイドライン素案(2016)

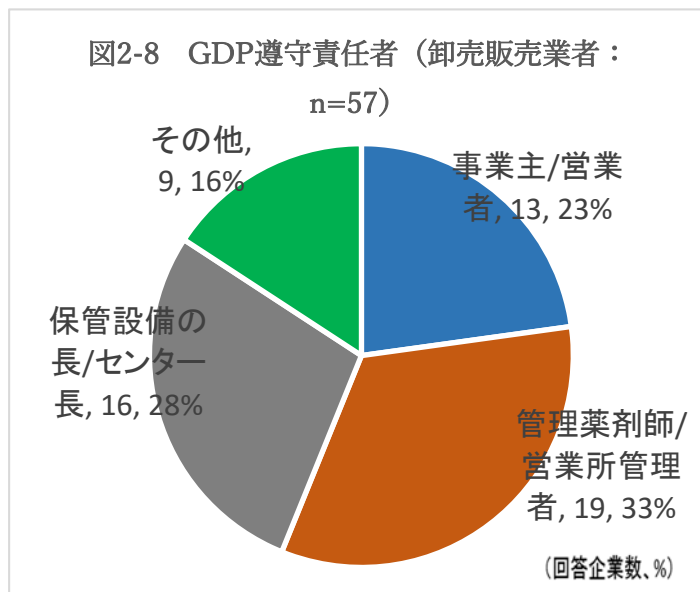
実施状況（卸売販売業者 n=57 但し、7.2-9.4はn=48）



C-2-P2-Q3 卸売販売業者等の GDP 遵守のための責任者

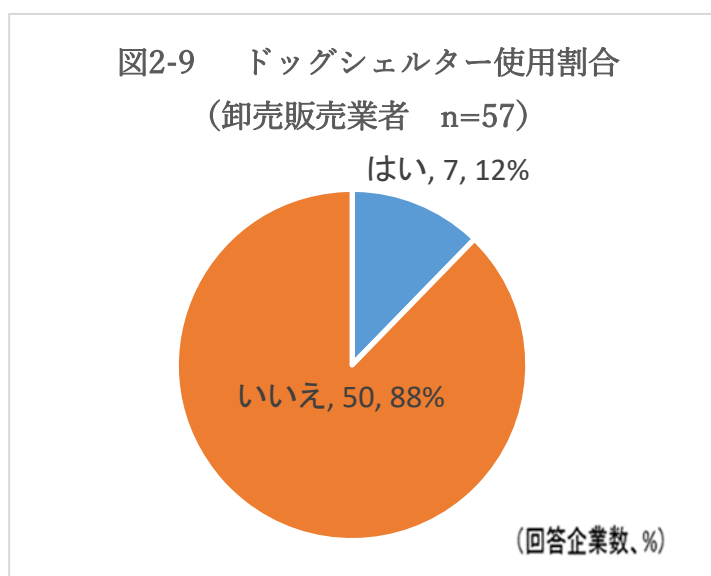
卸の倉庫（卸売販売業者）の GDP 遵守のための責任者は卸売販売業者では管理薬剤師/営業所管理者 19 社（33%）、保管設備の長/センター長 16 社（28%）、事業主/営業 13 社（23%）、その他 9 社（16%）と様々な職種が不均等な割合で従事していた。

その他としては、薬事・物流部門責任者、営業本部長、業務部長が各 1 社（小計 5.3%）、検討中が 3 社（5.3%）、GDP 発出後正式任命が 2 社（3.5%）および GDP 責任者は未設置・不明が 1 社（1.8%）あった(図 2-8)。



C-2-P2-Q4 ドッグシェルターがある倉庫の利用

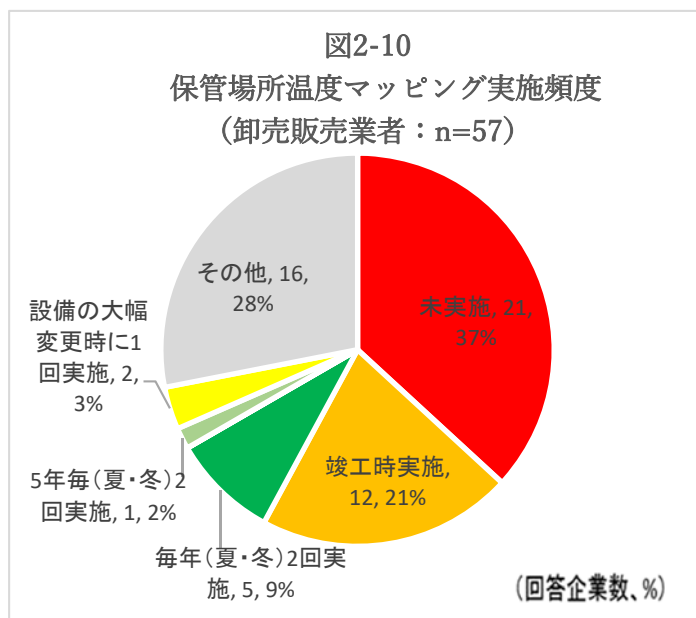
ドッグシェルターがある倉庫の使用割合は、卸売販売業者の 7 社（12%）であった(図 2-9)。



C-2-P2-Q5 保管場所の温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）

- （選択肢）1. 実施したことはない、2. 竣工時に実施した、3. 毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、4. 3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、5. 5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、6. 設備の大幅な変更時のみ、変更後速やかに1回実施、7. その他(30字以内)

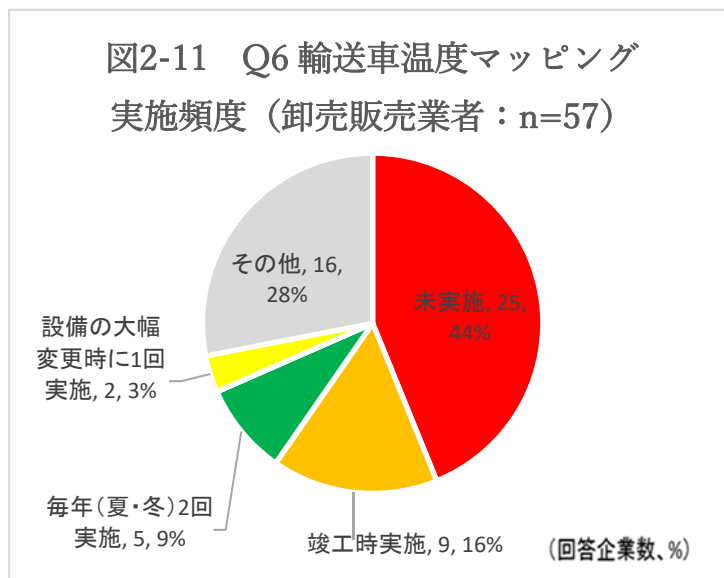
保管場所の温度マッピングの頻度に関して、卸売販売業では未実施が21社（37%）、竣工時に実施が12社（21%）、毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施が5社（8.8%）、3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施は0社（0%）、5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施は1社（1.8%）、設備の大幅な変更時のみが2社（3.5%）、その他が16社（28%）であった。その他は温度モニタリングの記載が半数を占めたが、計画中や選択肢以外の頻度や時期に実施したという回答もあった(図 2-10)。



C-2-P2-Q6 輸送車両の定期的な温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）

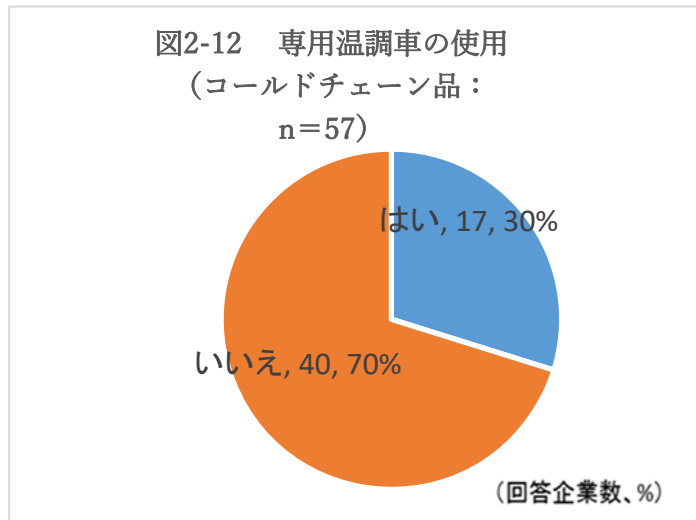
- （選択肢）1. 実施したことはない、2. 竣工時に実施した、3. 毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、4. 3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、5. 5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施、6. 設備の大幅な変更時のみ、変更後速やかに1回実施、7. その他(30字以内)

輸送車の温度マッピングの頻度に関して、卸売業では未実施が25社（44%）、竣工時に実施が9社（16%）、毎年ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施が0社（0%）、3年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施も0社（0%）、5年に一度ワーストケース（夏・冬）を考慮して2回実施も0社（0%）、設備の大幅な変更時のみが2社（3.5%）、その他が16社（28%）であった。その他は温度モニタリングの記載が9社（16%）、移転予定や対応開始直後のため未実施6社（10%）、選択肢以外の頻度が1社（1.8%）であった(図2-11)。



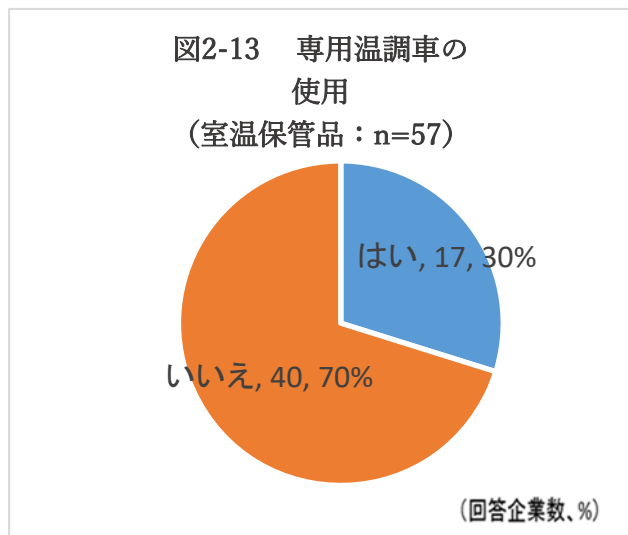
C-2-P2-Q7 コールドチェーン医薬品の専用温調車の使用

コールドチェーン医薬品の温調車使用割合は、卸売販売業は 17 社（30%）であった（図 2-12）。



C-2-P2-Q8 室温保管医薬品の専用温調車の使用

室温保管医薬品の専用温調車使用割合は、卸売業が 17 社（30%）であった（図 2-13）。



D 考察

D-1 製造販売業者

1) 製販の GDP 適用業務の実施状況 (C-1-P1-Q6 参照): 製販で GDP が適用される輸送業務または倉庫業務を半数近くの企業が行っており (平均 46%)、業務によっては 70%近い企業が行っていた。製販にとっても GDP の理解・普及が重要である。

なお、本問あるいは以下の設問においても、GDP の実施や企業の該当性の判断は各企業に任されたので、GDP について理解が進むと回答が変化することもあると思われた。

2) 委託業務 (C-1-P1-Q7 参照): 製販の輸送業務、物流倉庫業務は自社のみで実施するよりも外部業者に委託する者が多い(輸送の 87.4%、物流倉庫の 63.8%、但し該当せずを除く)が、委託先業者と GDP 項目を含む取決めをしている割合は低く普及啓発が必要である。

3) GDP 条項を含む取決め締結 (C-1-P1-Q7): 自社以外の輸送業者、物流倉庫業者に委託するときに GDP 項目を含む取決めを締結している社は (該当しない社を除いて) 平均 18.0 %と少ないことが明らかになった。GDP ガイドライン第 7 章「外部委託業務」について理解を図る必要がある。

4) GDP 関連ガイドライン・手順書の作成 (C-1-P1-Q8 参照): 作成中を含めても GDP ガイドライン・手順書を有すると回答した企業は 31%だった。作成企業が多かったのは従業員の多い企業、欧州に統括中心がある企業だった。日本企業や欧州以外に統括地がある企業、従業員数の少ない企業での GDP ガイドラインや手順書の作成を啓発する必要がある。

5) GDP ガイドライン素案 (H28) の実施状況: GDP 対象業務である輸送業務を行っている企業 (C-1-P1-Q6 ①~⑦) は平均 111.3 ± 50.5 社 ($43.0 \pm 19.5\%$) であった。一方、GDP ガイドライン素案 (H28) を実施している企業 (C-2-P2-Q2) は各節平均 60.8 ± 18.1 社 ($23.5 \pm 7.0\%$) であった。GDP ガイドライン素案 (H28) を実施している企業は GDP 対象業務を行っている企業よりも少なかった (分散が等しくないと仮定した t-検定、 $P < 0.05$)。P1 と P2 は一概には比較できないが、P2-Q2 の結果だけからみても GDP の普及は十分とは言えない。

また、物流倉庫業務 (C-1-P1-Q6 ⑧) は 64.1%の企業が行っていたが、GDP ガイドライン素案 (H28) の実施は平均 $50.8 \pm 10.5\%$ であった。即ち、製販で輸送業務、倉庫業務を行っている企業には、GDP ガイドラインの推進を普及啓発する必要がある。また、現状では倉庫業者のほうが輸送業者より GDP 実施割合が高いことが明らかになった (t 検定、 $P < 0.05$)。

6) GDP ガイドライン素案 (H28) の章による実施状況の違い: 章による実施企業数(実施割合)に有意な差は認められず、全般的に普及啓発が必要である。

7) ギャップと考えられる点について実施状況:

① GDP 遵守のための責任者の資格: GDP 責任者の職種について初めて明らかにした。管理薬剤師が最多であったが、事業主・営業者、保管設備の長、品質部門の責任者 (製販)、その他と多様な職種が様々な割合で従事していることが明らかになった。収束ない理由は GDP 責任者の責任範囲が明らかでないためと考えられた。

② P2-Q5 ドッグシェルター: 普及は進んでいない。

温度・防虫防鼠・セキュリティ等のリスクアセスメントや、構造設備上の評価が必要である。

③保管場所の温度マッピング：製販の 27%が未実施であった。医薬品の保管と温度に関し温度マッピングを実施する必要性について普及啓発が必要である。

④輸送車両の温度マッピング：製販の 41%が未実施。技術的な面も含めて、有効性・必要性について検討・充実する必要がある。マッピングはいつ実施しているのか、積載量による変化、自動車メーカーの協力等の課題がある。

⑤ 医薬品専用温調車：温調車の使用はコールドチェーン品が 41%、室温品は 24%の普及であった。コールドチェーン医薬品は温調車や保冷バッグにより適温を確保しているのが現状である。その製品の量により、温調車の必要性を判断することが必要となる。リスクアセスメントを行い対応する必要がある。

即ち、②~⑤は温度等のコントロールが必要な医薬品の開発やそれを支える保管技術の進歩により近年求められるようになった GDP 要件であるが、国内では他の GDP 要件同様、未だ普及しているとは言い難い。

D-2 卸売販売業者

1) 卸の GDP 適用業務の実施状況 (C-2-P1-Q3)：輸送業務も倉庫業務も調査対象 57 社中 56 社が行っており、卸売販売業者は GDP 遵守が求められる。

2) 自社業務と外部委託 (C-2-P1-Q3)：卸売販売業者の GDP 対象業務 (図 2-3 ①-②) の自社のみで実施している割合は $53.6 \pm 17.7\%$ であった。自社で実施している割合は卸売販売業者が製販 (C-1-P1-Q6 自社のみ $7.5 \pm 8.2\%$) より有意に高かった (一元配置分散分析 $P < 0.05$ 該当なしは除外)。卸売販売業が自社で実施している割合が高いことが、GDP 実施割合が高いことと関係するのかわかりませんが、委託先への GDP の普及を如何に推進するかが課題である。次項の委託者との GDP 取決めの高さ並びに 6) で外部委託業務の GDP ガイドライン実施割合が低いことから推察される。

3) GDP 条項を含む取決め締結 (C-2-P1-Q4)：自社以外の輸送業者、物流倉庫業者に委託するときに GDP 項目を含む取決めを締結している社は (該当しない社を除いて) 平均 17.6% と少ないことが明らかになった。GDP ガイドライン第 7 章「外部委託業務」について理解を図る必要がある。

4) GDP 関連ガイドライン・手順書の作成 (C-2-P1-Q5)：作成中を含めても GDP ガイドラインや手順書を有すると回答した企業は 37%に過ぎなかった。卸売販売業全体に GDP ガイドラインや手順書の作成を啓発する必要がある。

5) GDP ガイドラインの実施状況 (C-2-P2-Q1&Q2)：GDP に該当する輸送業務を行っている 56 社 (98%) のうち、GDP ガイドラインを実施しているのは全節平均 31.5 ± 6.2 社 ($55.3 \pm 10.9\%$) であった。すなわち、卸売販売業者では輸送業務を行っている者の過半がすでに GDP を実施していると考えていた。

GDP 該当の倉庫業務を行っているのは 56 社 (98%) であった。GDP ガイドラインを実施しているとする物流倉庫は全節平均で $72.3 \pm 13.9\%$ であった。

また、物流倉庫業者の GDP 実施割合は輸送業者より高く (等分散を仮定した t 検定, $P < 0.05$)、卸売販売業者では、かなり導入が進んでいるように思われた。今後は GDP のさらなる理解と一段の普及を進める必要がある。

6) GDP ガイドライン各章による実施状況の違い (C-2-P2-Q1&Q2) : 輸送業務、倉庫業務ともに第 1 章から第 9 章まで章ごとの実施割合に有意な差があり、輸送業務も倉庫業務も「第 7 章 外部委託業務」が低かった。C-2-P1-Q4 でも GDP 項目を含む契約割合が低かったこととも突合する(考察 D-2 3))。今後の課題である。

7) ギャップと思われるキーワードについて

①GDP 遵守のための責任者の資格: GDP 責任者の職種について初めて明らかになった。管理薬剤師・営業所管理者が最多ではあったが、事業主・営業者、保管設備の長など多様な職種が様々な割合で従事していた。「品質部門の責任者」は製販では薬剤師に次いで多かったが、卸売販売業者には品質部門に相当する部署が存在しないので、表れてこなかった。まだ、GDP 責任者の所掌範囲が明確でないので、各社の独自判断で回答している。今後の作業で GDP 責任者の「実地の要否」「管理責任」「勤務実態」を明確にする必要がある。

②P2-Q5 ドッグシェルター: 普及は進んでいなかった。

温度・防虫防鼠・セキュリティ - 等のリスクアセスメントや、構造設備上の評価など有用性の評価が必要であろう。

③保管場所の温度マッピング: 3 分の 1 の卸売販売業者が未実施であり、かつ温度モニタリングとの混同も認められた。医薬品の保管・輸送の温度に関し温度マッピングについて理解を深める必要がある。

④輸送車両の温度マッピング: 卸売販売業も製販と同じく 4 割が未実施であった。技術的な面も含めて、有効性・必要性について検討・充実する必要がある。マッピングをいつ実施するのか、積載量による変化、自動車メーカーの協力等の課題がある。

⑤医薬品専用温調車: 温調車は冷凍冷蔵品も室温品も 3 割の普及である。

コールドチェーン医薬品は温調車や保冷バッグにより適温確保しているのが現状である。その製品の性質、量により、リスクアセスメントを行い、温調車の必要性を判断することが必要となる。

製造販売業者も卸売販売業者においてもギャップとして取り上げた設問は、いずれも実施割合が低かったり、理解が十分でないことが窺われた。

E. 限界

GDP ガイドライン素案 (H28) については、考え方や用語の説明はせずに、回答者の解釈にゆだねている。今後 GDP ガイドラインへの理解が進むと、実施状況や該当性について自己評価も変わる可能性がある。

F. 結論


製造販売業者と卸売販売業者また、それぞれの輸送業務と倉庫業務により GDP ガイドライン素案 (H28) 各章の実施状況は異なっていたが、回答企業の 1/4 から 3/4 であり、普及しているとはいえなかった。また、委託先への GDP の普及が特に課題である。我が国への GDP ガイドライン導入にあたっては、GDP に対する理解を深める必要がある。

G. 文献

- 1) 松本欣也 製薬企業における PIC/S GDP ガイドラインとのギャップ・問題点について、PHARM TECH JAPAN 32 (7), 29-39 2016

添付 1 別添 1

平成 29 年 11 月 22 日
厚生労働科学研究「GMP,QMS 及び GCTP の
ガイドラインの国際統合化に関する研究」分
担研究「医薬品流通にかかるガイドラインの
国際統合化に関する研究」

分担研究者 木村 和子 

送付先団体 殿

「日本版 GDP ガイドライン素案」に関するアンケート調査についてのお願い

霜秋の候、益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。平素は厚生労働科学研究「医薬品流通にかかるガイドラインの国際統合化に関する研究」の推進のために多々ご協力を賜り誠にありがとうございます。さて、2017 年度の研究班活動としまして、2016 年度に作成されました「日本版 GDP ガイドライン素案」につきまして、関連業界の実施状況を調査し、実施の現状と問題点について把握することとなりました。

つきましては、加盟各団体にご連絡頂き、各会員会社は添付の調査票をご覧頂き、下記リンク（PRAISE-NET アンケート）からご回答の上（各社 1 回のみの回答）、**平成 29 年 12 月 22 日**までにご返信いただくようお願い申し上げます。

PRAISE-NET アンケートはパスワード等の入力不要ですが、回答連絡先（メールアドレス等企業名が特定できるもの）は必須でお願いします。全ての項目を入力後“確認画面”で内容を確認後“確定”することでアンケートが終了となります。

我が国初の GDP 導入をスムーズに進行させるための基礎調査ですので、実際の状況について情報提供いただきますようご協力のほどをお願い申し上げます。調査結果は集計の上、厚生労働科学研究「GMP,QMS 及び GCTP のガイドラインの国際統合化に関する研究(H29-医薬-指定-004)」(研究代表者櫻井信豪)の分担研究報告書として公表されるとともに、投稿や講演により公表されます。なお、公表は集計結果が対象であり回答者を特定する情報は公表されないことをお含みおき下さい。ご多用中とは存じますが、何卒よろしく願い申し上げます。

(PRAISE-NET アンケート)

https://www.praise-net.jp/pn/m/eng/answer.asp?question_id=MTA2OTY

送付先

日本製薬団体連合会

日本産業・医療ガス協会

日本医薬品卸売業連合会

日本ジェネリック医薬品販社協会

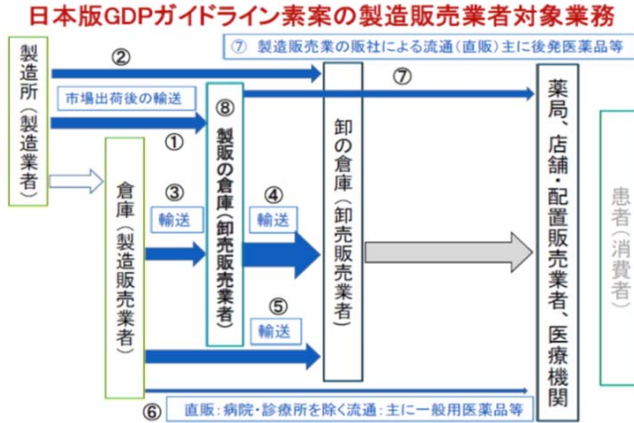
添付1別添2

【製造販売業者のみご回答ください】

PIC/S GDP（医薬品の適正流通基準）を基本として、厚生労働科学研究 GDP国際整合化研究班（2016年度）で作成された日本版GDPガイドライン素案に対して、以下の適用範囲で日本にGDPを導入した場合、現在貴社が実施している保管・輸送業務の現状・進捗状況を下記要領に従いご教授ください。

（日本版GDPガイドライン素案の概要）

- 適用範囲（対象）
 - 医薬品(医療用、一般用)に適用する。
- 適用範囲（流通）
 - 市場出荷後、薬局、店舗販売業者、配置販売業者、医療機関に渡るまでの卸販売業に適用する。



（質問事項）

I 基礎データ

回答者連絡先（メールアドレス、回答者名、会社名、〒、住所、電話番号、Fax番号等：内容確認に使用し、公開しません）

Q1 従業員数

- 50人未満
- 500人未満
- 1000人未満
- 3000人未満
- 5000人未満
- 1万人未満
- 3万人未満
- 3万人以上

A1 （項目選択）

Q2 事業構成

- 新薬（漢方製剤を含む）を中心
- ジェネリックを中心
- OTCを中心
- 体外診断用医薬品を中心
- 医療用ガスを中心
- その他

（注：漢方製剤の製造所等、上記選択肢に直接該当しない場合は、業態、製品構成を考慮して最も近いものを選択ください。）

A2 （項目選択）

Q3 所属企業の統括の中心

- 日本
- 米国
- 欧州
- その他

A3 （項目選択）

II 貴社の取得されている業態についてお答えください

Q4 製造業

- あり（少なくとも一部品目は自社製造）
- なし（すべての品目を製造委託）
- その他（子会社等、グループ内製造業で製造）

A4 （項目選択）

Q5 卸販売業（物流拠点/物流センターなど）

- あり（自社で取得、自社内で運用）
- なし
- その他（子会社、グループ企業等が取得・運用）

A5 （項目選択）

Q6 製造販売業者として、貴社の業務範囲を上記フロー図を参照し、該当する業務番号（①～⑧）を全て選択してください（自社業務は○、外部委託は●を選択）

- 記載例 ・製造業者若しくは製造販売業者が市場出荷判定後に、製造所から製造販売業者である貴社倉庫へ輸送する業務について、貴社が自ら実施している場合は①、製造業者（自社以外）や貴社が外部委託した輸送業者が実施している場合は①
 ・製造業者若しくは製造販売業者が市場出荷判定後に、製造所から貴社以外の卸販売業者の倉庫へ輸送する業務について、貴社が自ら実施している場合は②、製造業者（自社以外）や貴社が外部委託した輸送業者が実施している場合は②
 ・製造販売業者である貴社が、③自ら許可を有する卸販売業の倉庫、⑤他の卸販売業者の倉庫、⑥薬局等へ医薬品を輸送する業務について、貴社が自ら実施している場合は③⑤⑥、外部委託した輸送業者が実施している場合は③⑤⑥
 ・製造販売業者である貴社が、自ら許可を有する卸販売業の倉庫から、④他の卸販売業者の倉庫、⑦薬局等へ医薬品を輸送する業務について、貴社が自ら実施している場合は④⑦、外部委託した輸送業者が実施している場合は④⑦
 ・製造販売業者である貴社が、自ら許可を有する卸販売業の倉庫において、医薬品を保管する業務について、貴社自らが管理している場合は⑧、他社に外部委託している場合は⑧
 ・該当業務の内、一部を委託（複数輸送ルートの一部、製品入出庫等倉庫業務の一部）している場合は”両方該当”

フローの業務番号

A6 業務範囲	① 該当せず	② 該当せず	③ 該当せず	④ 該当せず	⑤ 該当せず	⑥ 該当せず	⑦ 該当せず	⑧ 該当せず
---------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------	--------

（項目選択：初期値”該当せず”）

**Q7 Q6で選択された業務の委託先（子会社、グループ内または外部委託）と輸送や保管業務に関して取決めを結んでいますか
取決めを結んでいる場合、GDP各項目を含んでいるかを含め回答をお願いします**

フローの業務番号

A7 業務範囲	① 4. 該当せず	② 4. 該当せず	③ 4. 該当せず	④ 4. 該当せず	⑤ 4. 該当せず	⑥ 4. 該当せず	⑦ 4. 該当せず	⑧ 4. 該当せず
---------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------

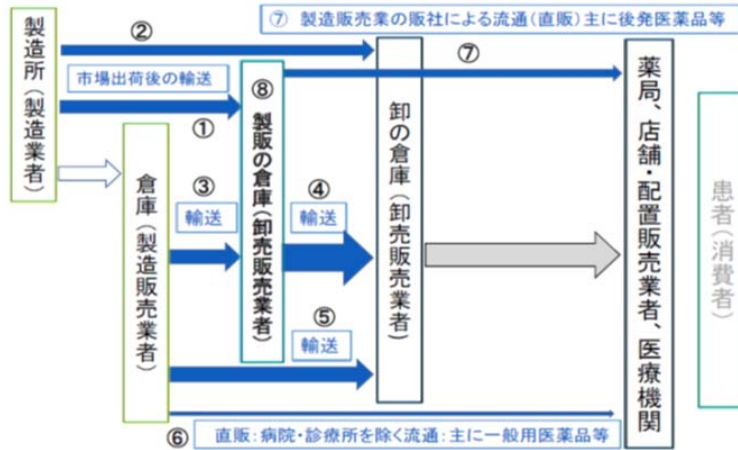
（項目選択：初期値”該当せず”）

Q8 社内でGDP関連のガイドライン、手順書をお持ちですか

- あり
- なし
- 作成中

A8 （項目選択）

日本版GDPガイドライン素案の製造販売業者対象業務



- Q1 Part1 Q6で選択した貴社の業務範囲で使用している輸送業者に関して、複数社使用している場合はその中で最も平均的な管理をしていると思われる業者を一社選択ください。
- A1 (項目選択)
- Q2 Q1で選択された輸送業者に関して、下記 厚生労働科学研究 GDP国際整合化研究班で作成した「日本版GDPガイドライン素案」の各節毎に実施状況を選択(6択)下さい。
- Q3 貴社の使用している物流倉庫(卸売販売業者)に関して、複数社該当している場合はその中で最も平均的な管理をしていると思われる業者について、輸送業者同様「日本版GDPガイドライン素案」の各節毎に実施状況を選択(6択)下さい。
- Q4-9 「日本版GDPガイドライン素案」の各項目の中でギャップと思われるキーワードに関して、貴社においてQ1ならびにQ3で選択した主に該当する輸送業者又は物流倉庫(卸売販売業者)における実施状況を選択ください。

「日本版GDPガイドライン素案」厚労科研 GDP国際整合化研究班作成		
第1章 品質マネジメント		
1.1. 原則		
卸売販売業者等は、その業務に関連する責任、プロセス及びリスクマネジメントの原則を定めた品質システムを維持すること。		
卸売販売業者等は、すべての流通業務の手順を明確に定義し、系統的にレビューすること。流通過程におけるすべての重大なステップ及び重要な変更を正当化し、必要に応じてアップデートすること。		
当該組織の経営陣は、品質システムに対する責任があり、経営陣のリーダーシップと積極的な参画が求められ、職員に支持されること。		
1.2. 品質システム	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
品質を管理するシステムは、当該組織の構成、手順、プロセス、資源を包含し、輸送される製品に関わる完全性を維持し、輸送中や保管中に正規流通経路に留まることを保証するために必要な活動に係る業務を含むこと。		
品質システムを文書化し、その有効性を監視すること。		
品質システムに関連するすべての業務を定義し、文書化すること。		
品質マニュアルを含む階層化された文書体系を確立すること。		
卸売販売業者等の経営陣は、品質システムが履行され、維持されることを確実に保証するための明確に規定された権限及び責任を有する者を任命すること。		
卸売販売業者等の経営陣は、品質システムのすべての分野において、適格性のある職員、並びに適切で十分な建物、施設及び機器の面で、十分なリソースが充てられることを確実に保証すること。		
品質システムの構築または修正の際には、卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮すること。		
変更管理システムを整備すること。		
このシステムには品質リスクマネジメントの原則を取り入れ、バランスの取れた有効なものとする。		
品質システムは、以下を保証すること。		
i. 医薬品はGDPの要求事項に適合するよう調達、保管、供給すること		
ii. 経営陣の責任が明確に規定されていること		
iii. 製品は、速やかに正当な受領者へ納入されること		
iv. 記録が(作業と)同時に作成されていること		
v. 予め定められた手順からの逸脱は記録され、調査されていること		
vi. 品質リスクマネジメントの原則に従い、逸脱を適切に是正し、予防するため、適切な是正措置及び予防措置(以下:CAPA)が講じられていること		
1.3. 外部委託業務の管理	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
品質システムの範囲は、医薬品の調達、保管、供給または輸出入に関連するすべての外部委託した業務の管理とレビューにも適用すること。		
このようなプロセスには品質リスクマネジメントを取り入れ、更に以下を含めること。		
i. 契約受託者の業務、医薬品の完全性とセキュリティを保持する能力の評価、並びに文書化と保管、必要な場合、販売業許可状況の確認		
ii. 関係業者・団体の品質関連業務に対する責任者及び情報伝達等の取決め		
iii. 契約受託者の業務のモニタリングとレビュー、並びに定期的な、要求改善事項の確認と実施		
1.4. マネジメントレビュー及びモニタリング	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
経営陣は、定期的な品質システムのレビューに関する正式なプロセスを定めること。レビューには以下を含めること。		
i. 品質システムの目標達成状況の評価		
ii. 例えば、苦情、回収、返品、逸脱、CAPA、プロセスの変更等、品質システムにおけるプロセスの有効性モニターに用いることができるKPI(重要業績評価指標)の評価、外部委託した業務に関するフィードバック、リスク評価、内部監査を含む自己評価プロセス及び販売先外部監査		
iii. 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある新たな規制、ガイダンス、及び品質情報		
iv. 品質システムを向上させる可能性のある技術革新		
v. ビジネスの環境及び目的の変化		
品質システムの各マネジメントレビューの結果を適時記録し、効率的に内部に伝達すること。		

1.6. 品質リスクマネジメント	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション及びレビューの系統的なプロセスである。それは予測的及び回顧的にも適用可能である。</p> <p>品質リスクマネジメントでは、品質に対するリスクの評価を科学的知見及びプロセスでの経験に基づいて行い、最終的には患者の保護につながることを保証すること。</p> <p>取組み内容、正式な手順及びプロセスの文書化レベルは、リスクレベルに見合っていること。</p>		
第2章 職員		
2.1. 原則		
<p>医薬品の適正な流通は、それに関わる人々に依存する。このことから、当該卸売販売業者等の責任としてすべての業務を遂行するためには、適格性のある職員が必須である。</p> <p>当該職員は個々の責任を明確に理解すること。また、その責務を文書化すること。</p>		
2.2. 一般		
<p>医薬品の卸売販売業務のすべての段階について適切な数の適格な職員を従事させること。</p> <p>必要な職員の数は業務の量と範囲による。</p> <p>卸売販売業者等の組織体制は組織図に記載すること。すべての職員の役割、責任及び相互関係を明確に指定すること。</p> <p>重要な地位の職員の役割と責任は、職務記述書に記載すること。なお、代行者を任命する場合も同様とすること。</p>	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
2.3. 責任者の任命		
<p>卸売販売業者は、GDP遵守のための責任者を任命する必要がある。</p> <p>該当する職員は、GDPに関する知識を有し、必要な教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。</p> <p>卸売販売業者等は時間外であっても（例えば緊急及び/または回収発生時）に連絡がつく職員を任命すること。</p> <p>責任者は自らの業務の委任はできても、責任を委譲することはできない。</p> <p>責任者の職務記述書には、具体的な責務を規定すること。</p> <p>卸売販売業者等は、任命された責任者に対し、その業務を遂行するために必要な権限、リソース及び責任を付与すること。</p> <p>任命された責任者は、GDP業務を適切に遂行すること。</p> <p>任命された責任者の責務は以下に示すがこれに限定されない。</p> <ol style="list-style-type: none"> i. 品質マネジメントシステムが実施され、維持されることを保証する ii. 権限を与えられた業務の管理及び記録の正確さと記録の質を保証する iii. GDPに関連する全ての職員に対して導入及び継続的教育訓練プログラムが実施され、維持されていることを保証する iv. 卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り仕切り、迅速に実施する v. 関連する販売先からの苦情を適切に処理することを保証する vi. 仕入先及び販売先が対象となる医薬品に関する業許可を有していることを保証する vii. GDPに関連する可能性のあるすべての外部業者等に委託する業務を確認する viii. 自己点検があらかじめ定められたプログラムに従い、適切かつ定期的な間隔で実施され、必要な正措置が講じられることを保証する ix. 委任した業務については、適切な記録を保管する x. 返品、出荷できなくなった製品、回収された製品または偽造医薬品の処理を決定する xi. 返却品を販売可能在庫に戻す際には、その承認を行う xii. 国の規制により特定の製品に課せられた追加要件が遵守されることを保証する 	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
(Q4) 卸売販売業者等のGDP遵守のための責任者は誰ですか？		
2.4. 教育訓練		
<p>卸売販売の業務に関与するすべての職員は、GDPの要求事項に関する教育訓練を受講すること。</p> <p>職員は、各自の職務を遂行するために必要な能力及び経験を有すること。</p> <p>卸売販売業者等は職員に、手順書に基づき、また文書化された教育訓練プログラムに従い、各自の役割に関連のある導入及び継続的教育訓練を受けさせること。</p> <p>任命された責任者も、定期的な教育訓練を通じてGDPに関する能力を維持すること。</p> <p>また、卸売販売業者等の経営陣もGDPに関する教育を受けること。</p> <p>教育訓練には、製品の識別及び流通経路への偽造医薬品の侵入防止に関する事項も含めること。</p> <p>より厳格な取扱い条件が求められる製品を取扱う職員は、特別な教育訓練を受けること。</p> <p>そのような製品には、例えば、毒劇薬、放射性医薬品、乱用されるリスクのある製品（麻薬、覚せい剤原料及び向精神薬を含む）、及び温度の影響を受けやすい製品（冷蔵品等）がある。</p> <p>すべての教育訓練記録を保管し、教育訓練の効果を定期的に評価し記録すること。</p>	A4	輸送業者 A2 物流倉庫 A3
2.5. 衛生		
<p>実施する業務に関連し、職員の衛生に関する適切な手順を作成し、それを遵守すること。</p> <p>この手順には、健康管理、衛生管理及び必要に応じて更衣に関する事項を含むこと。</p>	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
第3章 施設及び機器		
3.1. 原則		
<p>卸売販売業者等は、薬局等構造設備規則を順守するとともに、医薬品の適切な保管及び流通を確保することができるように、適切かつ十分な施設、設備及び機器を保有する必要がある。</p> <p>特に、施設は清潔で乾燥し、許容可能な温度範囲に維持すること。</p>		
3.2. 施設		
<p>施設は求められる保管条件を維持するように設計するか、適合していること。施設は適切に安全が確保され、構造的にも問題はなく、医薬品を安全に保管し取扱うだけの十分な広さを有すること。</p> <p>保管場所はすべての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気を備えること。</p> <p>医薬品は、他のものと区別し、区画された場所に保管し、立入りは権限を与えられた職員のみ限定すること。</p> <p>コンピュータ化システムのような物理的な区別を補充するシステムを用いる場合にも、同等のセキュリティを確保し、バリエーションすること。</p> <p>処分保留の製品は、物理的に、または同等の電子システムにより区別すること。物理的な隔離及び専用保管場所の必要性についてはリスクベースで評価すること。</p> <p>出荷できなくなった製品、偽造医薬品及び回収された製品は、物理的に隔離する必要がある。</p> <p>そのような製品が販売可能在庫から隔離された状態で保管できるように、これらの区域には適切なセキュリティレベルを適用すること。これらの区域を明確に識別すること。</p> <p>別に規定する特別な取扱い上の指示が定められた製品の保管については、特に注意を払うこと。そのような製品（例えば、麻薬や向精神薬）については、関連法規により適正に保管すること。</p> <p>放射性医薬品及び毒劇薬は、火災または爆発の特別な安全上のリスクがある製品（例えば、医療用ガス、可燃性/引火性の液体及び固体）と同様、別途規定された法令により適切に保管すること。</p> <p>受入れ区域及び発送区域は、気象条件の影響から医薬品を保護できる構造とすること。受入れ、発送及び保管の区域は適切に分離すること。</p> <p>製品の出入庫管理を維持するための手順を定めること。受領後に検品する区域を指定し、当該区域には適切な設備を備えること。</p> <p>限られた場所以外の施設への無許可の者の立入りを防止すること。通常、防止策として、侵入者探知警報システム及び適切な入退室管理を含む。外部からの訪問者には、承認された職員を同行させること。</p> <p>施設及び保管設備は清潔に保ち、ごみや塵埃がないようにすること。清掃の手順書と記録を作成すること。洗浄は汚染の原因を防止するよう実施すること。</p> <p>施設は、昆虫、げっ歯類、または他の動物の侵入を防止できるように設計し、設備を整備すること。</p> <p>防虫防鼠管理手順を作成すること。</p> <p>適切な防虫防鼠管理記録を保持すること。</p> <p>職員のための休憩・手洗い場所を保管場所から適切に分離すること。</p> <p>保管場所への飲食物、喫煙用品または私用の医薬品の持ち込みを禁止すること。</p>	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
(Q5) ドッグシェルターがある倉庫を利用している		
	A5	

3.3. 温度及び環境管理	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>医薬品を保管する環境を管理するための適切な手順を定め、必要な機器を設置すること。考慮すべき因子として、施設の温度、照明、湿気及び清潔さを含む。</p> <p>保管場所の使用前に、代表的な条件下で初期の温度マッピングを実施すること。</p> <p>温度モニタリング機器（例えばデータロガー）は、温度マッピングの結果に従って配置し、最も変動が大きい位置（例えばホットスポット及び/またはコールドスポット）に温度センサーを設置すること。</p> <p>リスク評価の結果に依って、若しくは設備または温度制御装置に大きな変更が行われた場合には、温度マッピングを再度実施すること。</p> <p>数平方メートル程度の小規模な室温の施設では、潜在的リスク（例えば、ヒーターやエアコン）の評価を実施し、その結果に応じて温度センサーを設置すること。</p>		
(Q6) 温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）	A6	
3.4. 機器	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>医薬品の保管及び流通に影響を及ぼすすべての機器は、それぞれの目的に応じた基準で設計、設置、保守及び洗浄を行うこと。</p> <p>作業の機能性にとって不可欠な主要機器については計画的に保守を行うこと。</p> <p>医薬品が保管される環境の制御またはモニタリングに使用される機器は、リスク及び要求精度に基づき定められた間隔で校正すること。</p> <p>機器の校正は、国家計量標準または国際計量標準でトレースできるものであること。あらかじめ定められた保管条件からの逸脱が発生した際に警告を発する適切な警報システムを備えること。</p> <p>警報のレベルを適切に設定し、適切な機能性を確保するため、警報は定期的に点検すること。</p> <p>医薬品の完全性が損なわれることがない方法で、機器の修理、保守及び校正を実施すること。機器故障時に医薬品の完全性が維持されることを保証する手順書を備えること。</p> <p>主要機器の修理、保守及び校正業務の適切な記録を作成し、結果を保管すること。主要機器には、例えば保冷庫、侵入者探知警報システム、アクセスコントロールシステム、冷蔵庫、温湿度計またはその他の温度・湿度記録装置、空気処理ユニット及び後続の流通経路と連動して使用される機器が含まれる。</p>		
3.5. コンピュータ化システム	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>コンピュータ化システム適正管理ガイドラインはGQP省令及びGMP省令の適正な実施の確保を図ることを目的とし、平成24年4月1日より適用されているが、GDPについてはこのガイドラインを参考とすること。（薬食監麻発1021第11号）</p> <p>コンピュータ化システムの使用を開始する前に、適切なバリデーションまたはベリフィケーションにより、当該システムによって正確に、一貫性及び再現性をもって、求められる結果が得られることを示すこと。</p> <p>文書による詳細なシステムの記述（必要に応じて図を含む）を利用可能とすること。記述内容は最新の状態を維持すること。</p> <p>文書には、原則、目的、セキュリティ対策、システムの範囲及び主な特徴、コンピュータ化システムの使用法、並びに他のシステムとの相互関係を記述すること。</p> <p>コンピュータ化システムへのデータの入力及び変更は、権限を設定された者のみが行うこと。</p> <p>データは物理的または電子的手段によって保護し、偶発的または承認されない変更から保護すること。</p> <p>保管されたデータにアクセスできる状態を維持すること。</p> <p>データを定期的にバックアップして保護すること。</p> <p>バックアップデータを分離された安全な場所で国の規制に定められた期間保管すること。</p> <p>システムが故障または機能停止に至った場合の手順を定めること。これにはデータ復元のための手順を含むこと。</p>		
3.6. 適格性評価及びバリデーション	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>卸売販売業者等は、正しい据付及び操作が行われることを保証するため、どのような主要機器の適格性評価及び/または主要なプロセスのバリデーションが必要かを特定すること。</p> <p>適格性評価及び/またはバリデーション業務（例えば、保管、選別採集（ピッキング）梱包プロセス及び輸送）の範囲と度合は、リスクに応じて決定すること。</p> <p>機器及びプロセスに重要な変更（例えば、修理または保守等）があった場合には、それぞれ適格性評価及び/またはバリデーションを実施してから、機器の使用及びプロセス作業を行うこと。</p> <p>バリデーション及び適格性評価の報告書は、得られた結果を要約し、観察されたいかなる逸脱に関してコメントし、作成すること。</p> <p>定められた手順からの逸脱は記録し、CAPAを決定すること。</p> <p>必要に応じてCAPAの原則を適用すること。</p> <p>プロセスまたは個々の機器について、満足すべきバリデーション結果が得られた証拠を、適切な職員が作成し、承認すること。</p>		
第4章 文書化		
4.1. 原則		
<p>適切な文書化は品質システムに不可欠の要素である。文書で記録することにより口頭でのコミュニケーションによる誤りが防止され、医薬品の流通過程における関連業務の追跡が可能になる。</p> <p>各作業の記録は実施時と同時に作成すること。</p>		
4.2. 一般	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>文書とは、紙または電子媒体に関わらずすべての手順書、指図書、契約書、記録及びデータを指す。</p> <p>文書は必要な時に利用可能な状態にしておくこと。</p> <p>職員、苦情を申し出た人物、またはその他のすべての人物の個人データの処理に関しては、個人情報の保護に関する法律（個人情報保護法）等の関連法令が適用される。</p> <p>文書は、卸売販売業者等の業務範囲を十分に包括しており、職員が理解できる言語で書かれていること。</p> <p>文書は的確かつ理解しやすい言葉遣いで記載され、誤りがないものであること。</p> <p>文書は必要に応じて責任者が承認し、署名及び日付を記入すること。</p> <p>文書に何らかの変更を加える場合、署名及び日付を記入すること。変更を行う場合、元の情報が読めるようにしておくこと。</p> <p>適宜、変更の理由を記録すること。</p> <p>文書は国の規制に定められた期間保管すること。</p> <p>職員が職務を遂行するために、必要な文書すべてをいつでも閲覧できるようにすること。</p> <p>有効かつ承認済みの手順を用いるよう注意すること。</p> <p>文書は明白な内容とし、表題、性質及び目的を明確に示すこと。</p> <p>文書を定期的にレビューし、最新の状態に保つこと。</p> <p>手順書には版管理を適用すること。文書を改訂した後旧版の誤使用を防ぐためのシステムを構築すること。</p> <p>旧版または廃版となった手順書は作業場所から撤去し、別途保管すること。</p> <p>医薬品の受領、供給に関するすべての取引を記録すること。当該記録は、原則として書面で国の規制に定められた期間保存することが求められているが、購入/販売送り状または納品書で保存すること、若しくはコンピュータまたは他の何らかの形式で保存することができる。ただし、コンピュータ等で保存する場合は、記録事項を随時データとして引き出せるシステムが採用されていること。</p> <p>手書きの場合は明瞭で読みやすく消せないよう記載すること。</p> <p>記録には少なくとも以下の情報を含む必要がある：品名、数量、譲受人（販売先）又は譲渡人（仕入先）の氏名、年月日</p> <p>また、医薬品の製造番号及び使用期限についても併せて記載することが望ましい。</p>		

第5章 業務の実施		
5.1. 原則		
卸売販売業者等が実施するすべての行為は、医薬品の同一性が失われることなく、医薬品の卸売販売業務が外装に表示された情報（取扱上の注意等）に従って実施されていることを確実にすること。 卸売販売業者等は、可能な限りあらゆる手段を講じ、偽造医薬品が正規流通経路に混入する危険性を最小限に抑えること。 以下に記載した主要な作業は、品質システムにおける適切な文書に記載すること。		
5.2. 仕入先の適格性評価	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
卸売販売業者等は、卸売販売業の許可を受けた者、または当該製品を対象とする製造販売承認を保有する者から医薬品の供給を受ける必要がある。 医薬品を他の卸売販売業者等から入手する場合、受領側の卸売販売業者等は仕入先が本ガイドラインを遵守していることを確認し、然るべき許可を受けていることを確認する必要がある。 医薬品の購入に先立ち、仕入先の適切な適格性評価及び承認を行うこと。 この業務は手順書に従って管理し、その結果を記録し、リスクに応じて定期的に再確認すること。 新規仕入先と新たに契約を締結する際には、仕入先の適格性、能力及び信頼度評価のため、卸売販売業者等は契約前多面調査を実施すること。特に、以下の点に注意を払うこと。 i. 当該仕入先の評判または信頼度 ii. 偽造医薬品である可能性が高い製品の供給の申し出 iii. 一般に入手可能な量が限られている医薬品の大量の供給の申し出 iv. 仕入先により取り扱われる製品の多様性 v. 想定外の価格		
5.3. 販売先の適格性評価	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
卸売販売業者は医薬品を薬局開設者、医薬品の製造販売業者、製造業者若しくは販売業者又は病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者その他厚生労働省令で定める者に対し、販売し、又は授与する。 確認及び定期的な再確認を行う事項として、販売先の許可証の写しの請求、国の規制に準拠した適格性または資格を示す証拠の請求等がある。 医薬品の横流しまたは不適正使用の可能性があると思われる異常な販売パターンが見られる場合は調査し、必要な場合は所轄当局に報告すること。		
5.4. 医薬品の受領	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
受入業務の目的は、到着した積荷が正しいこと、医薬品が承認された仕入先から出荷されたものであり、輸送中に目視で確認できるような損傷を受けていないことを確実に保証することにある。 特別な取扱い、保管条件またはセキュリティのための措置を必要とする医薬品は、優先的に処理し、適切な確認を行った後、直ちに適切な保管設備に移送すること。		
5.5. 保管	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
医薬品は、品質に影響が及ばないように、他の製品と隔離保管すること。更に、光、温度、湿度、その他の外部要因による有害な影響から保護すること。 特別な保管条件を必要とする製品には特に注意を払うこと。 入荷した医薬品の梱包箱は、必要に応じて保管前に清浄化すること。 入庫品に対するすべての業務（例えば燻蒸）は医薬品の品質に影響を与えないようにすること。 保管は、適切に保管条件が維持され在庫品のセキュリティを確実にする必要がある。 在庫は使用期限順先出し/先入れ先出し（FEFO/FIFO）の原則に従って管理すること。 例外は記録すること。 医薬品は、漏出、破損、汚染及び混同を防止するような方法で取り扱い、保管すること。 一部の医療用ガス容器等、床の上で保管できるように包装が設計されている場合を除き、医薬品を直接床に置いて保管しないこと。 使用期限が近づいた 医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。 定期的に在庫の棚卸を実施すること。在庫の異常は調査、記録し、必要な場合は所轄当局に報告すること。		
5.6. 使用期限/保存期間が過ぎた製品の廃棄	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
廃棄予定の医薬品は適切に識別し、隔離して一時保管し、手順書に従って取り扱うこと。 医薬品の廃棄は、関連法規に従って行うこと。 廃棄したすべての医薬品の記録を、定められた期間にわたって保持すること。		
5.7. ピッキング	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
正しい製品がピッキングされたことを確実に保証するため、管理を行うこと。 適切な使用期間が残った出荷期限内の製品のみがピッキングされること。		
5.8. 供給	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
すべての供給品において、日付、医薬品名、供給数量、譲受人の名称及び住所を提供すること。 併せて、ロット番号または製造番号、使用期限、実際の配送場所が譲受人の住所等と異なる場合には当該情報、並びに輸送条件及び保管条件についても記載されていることが望ましい。		
第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収		
6.1. 原則		
すべての苦情、返品、偽造が疑われる医薬品及び回収については、卸売販売業者等は製造販売業者と適切に連携すること。 全ての項目は記録し、手順書に従って適切に保管する必要がある。記録は所轄当局による閲覧を可能にしておくこと。 譲受人から保管品質を保証され、返却された医薬品が再販売される場合、任命された職員によって事前に評価を実施すること。偽造医薬品を防止するためには、流通経路におけるすべての関係者による一貫したアプローチが必要である。		
6.2. 苦情	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
苦情は、すべての詳細な原情報を含めて記録すること。 製品の品質に関する苦情（品質情報）と流通に関連する苦情とは区別すること。 製品の品質に関する苦情及び製品欠陥の可能性がある場合、遅滞なく製造販売業者に通知すること。 製品の流通に関する苦情は、苦情の原因または理由を特定するために徹底的に調査すること。 製品の品質不良が見いだされた或いは疑われる場合、製品の他のロットも調査することを考慮すること。 苦情処理を行う担当を任命すること。 必要に応じ、苦情調査及び評価後に適切なフォローアップ措置（CAPAを含む）を講じること。		
6.3. 返却された医薬品	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
返却された製品は、当該製品の保管に関する特別な要求事項、当該医薬品が最初に出荷されてからの経過時間等を考慮して、文書化された、リスクに基づくプロセスに従って取り扱う必要がある。 返品は、関係者間の協議に従って行うこと。 記録/返品リストを保存する必要がある。 販売先から返却された医薬品は、以下のすべてが確認された場合にのみ販売可能在庫に戻すことができる。 i. 当該医薬品の二次包装が未開封で損傷がなく、良好な状態であり、使用期限内で回収品ではない場合 ii. 許容される期限内（例えば10日以内）に返品された場合 iii. 当該医薬品の保管に関する特別な要求事項に従って輸送、保管及び取扱いが行われたことが販売先によって証明されている場合 iv. 教育訓練を受けた者によって検査され、評価されている医薬品の場合 v. 当該流通業者は当該製品がその販売先に供給されたことを示す合理的な証拠（納品書の原本の写しまたは送り状番号/ロット番号または製造番号の参照）を有しており、その製品が偽造されたという理由がない場合 更に、冷蔵、冷凍保管が必要とされる医薬品の場合、当該製品が全期間にわたって承認された保管条件の下にあったことを示す文書化された証拠が存在する場合に限り、販売可能在庫に戻すことができる。 製品を販売可能在庫に戻す場合、使用期限順先出し/先入れ先出し（FEFO/FIFO）システムが有効に機能する場所に収容すること。 盗難に遭い、回収された製品は、販売可能在庫に戻して販売先に販売することはできない。		

<p>6.4. 偽造医薬品</p> <p>偽造の疑いのある製品の販売及び配送はただちに中断すること。</p> <p>偽造医薬品又は偽造の疑いのある医薬品が特定された場合、卸・流通業者は直ちに管轄当局及び販売承認所持者に通知し、所轄当局により決定された指示通りに行動すること。</p> <p>この点に関する手順を定めること。全ての詳細な原情報は記録され、調査されること。</p> <p>サプライチェーンにおいて発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離され、他の全ての医薬品から離れた専用区域に保管される、適切に表示することが必要である。</p> <p>そのような製品に関連する全ての活動は文書化され、記録は保管されること。</p> <p>偽造医薬品としての確認をした上で、このような製品の市場からの撤去は正式に決定され、サプライチェーンに再度混入しないことを確認し、公衆の健康、規制或いは法的な必要な及び廃棄の方法に必要なサンプルを保持すること。全ての関連する決定は適切に文書化すること。</p>	<p>輸送業者 A2</p>	<p>物流倉庫 A3</p>
<p>6.5. 医薬品の回収</p> <p>製品回収を迅速に行うために受領及び輸送される製品のトレーサビリティを保証するための文書と手順書を整備すること。</p> <p>製品回収の際は手順書に基づき、製品が輸送されたすべての販売先に対し速やかに連絡すること。</p> <p>[必要に応じて] 製品回収に関する取決めの有効性を [定期的] に 評価すること。</p> <p>回収業務は迅速に、いつでも開始できるようにしておくこと。</p> <p>卸売販売業者等は回収要請に対応する必要がある。</p> <p>すべての回収業務は、それが実施された時に記録すること。</p> <p>記録はすぐに所轄当局に提出できるようにしておくこと。</p> <p>流通の記録は回収の責任者がすぐに関覧できるようにしておき、流通業者及び直接供給した販売先に関する十分な情報（住所、就業時間内及び時間外の電話及び/またはファックス番号、国の規制に基づく要件として医薬品の少なくともロット番号または製造番号、納入数量）を含めること。</p> <p>回収プロセスの進捗状況は回収製品の収支合せを含め最終報告として記録すること。</p>	<p>輸送業者 A2</p>	<p>物流倉庫 A3</p>
第7章 外部委託業務		
7.1. 原則		
<p>本ガイドラインの対象となる業務のうち外部委託するすべての業務は、製品の完全性に疑いを発生させない様、委託業務の内容について、正確に定義、合意、管理すること。契約委託者と契約受託者の間で、各当事者の義務を明確に定めた書面による契約を締結する必要がある。</p>		
<p>7.2. 契約委託者</p> <p>契約委託者は外部委託する業務に対して責任を負う。</p> <p>契約委託者は、必要とされる業務を適切に遂行する上での契約受託者の能力を評価し、契約書及び監査を通じて、本ガイドラインが遵守されることを保証する責任を負う。契約受託者の監査は、外部委託する業務の開始前、及び委託業務に何らかの変更が生じた時点で実施すること。</p> <p>監査の要求及び頻度は、外部委託する業務の性質に応じたリスクに基づいて定めること。監査は随時実施できるようにしておくこと。</p> <p>契約委託者は、委託した業務を当該製品に関する特別な要求事項及びその他の関連の要求事項に従って実施するために必要とされる情報を、契約受託者に提供すること。</p>	<p>輸送業者 A2</p>	<p>物流倉庫 A3</p>
<p>7.3. 契約受託者</p> <p>契約受託者は本ガイドラインに基づき業務及び契約委託者から委託された業務について責任を持つ。</p> <p>契約受託者は、契約委託者から受託した業務を遂行できるように、適切な施設及び機器、手順、知識及び経験、及び適任な職員を有していること。</p> <p>契約受託者は、第三者への業務の再委託に対する契約委託者による事前の評価及び認証を受け、かつ当該第三者が契約委託者または契約受託者による監査を受けるまでは、契約書に基づいて委託されたいかなる業務も第三者に再委託しないこと。</p> <p>契約受託者と第三者の間でなされる取決めは、卸売販売に関する情報（委託した業務を実施するために必要とされる品質に関する情報）が原契約者と契約受託者の間と同じように利用できることを確実に保証すること。</p> <p>契約受託者は、契約委託者のために取り扱う製品の品質に有害な影響を及ぼす可能性のある行為を行わないよう努めること。</p> <p>契約受託者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるいかなる情報も、契約書の要求事項に従って契約委託者に送付する必要がある。</p>	<p>輸送業者 A2</p>	<p>物流倉庫 A3</p>
第8章 自己点検		
8.1. 原則		
<p>GDPの原則の実施及び遵守を監視し、必要な是正措置を提案するために、自己点検を実施すること。</p>		
<p>8.2. 自己点検</p> <p>自己点検プログラムは、定められた期間内において本ガイドライン及び該当手順に従って実施すること。自己点検は、限られた範囲に分割して実施してもよい。</p> <p>自己点検は、任命された適格な自社の職員が公平かつ詳細に実施すること。</p> <p>独立した外部専門家による監査も有用であると思われるが、自己点検に代用することはできない。</p> <p>すべての自己点検を記録すること。報告書には自己点検で認められたすべての観察事項を含めること。</p> <p>報告書の写しを経営陣及びその他の関係者に提出すること。不備及び/または欠陥が認められた場合、原因を明らかにし、手順に従ってCAPAを記録し、フォローアップを行うこと。</p>	<p>輸送業者 A2</p>	<p>物流倉庫 A3</p>
第9章 輸送		
9.1. 原則		
<p>医薬品を破損、品質劣化及び盗難から保護し、輸送中の温度条件を許容可能な範囲に維持することは卸売販売業者等の責任である。</p> <p>輸送方式を問わず、当該医薬品がその完全性を損なう可能性のある条件に曝されていないことを証明できること。</p> <p>輸送は、リスクに基づき計画すること。</p>		
<p>9.2. 輸送</p> <p>外装または包装に記載された保管条件が輸送中も維持されていること。</p> <p>温度逸脱や製品の損傷などが輸送中に生じた場合の手順に従って、影響を受けた医薬品の流通業者及び受領者等にその旨を報告すること。</p> <p>また、温度逸脱に関する調査や取扱いに関する手順も定めること。</p> <p>医薬品の流通、保管または取扱いに使用される車両及び機器は、その用途に適したものであること。製品の品質及び包装の品質等に影響を及ぼさないよう適切に装備されていること。</p> <p>清掃及び安全対策を含め、流通過程に関与するすべての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。</p> <p>どこで温度管理が必要とされるかを定めるために、輸送ルート上のリスクアセスメントを用いること。</p> <p>輸送中の車両及び/または容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。</p> <p>医薬品を取り扱う際には、可能な限り、専用車両及び機器を使用すること。</p> <p>専用ではない車両及び設備が使用される場合は、医薬品の完全性が損なわれないよう手順書を整備すること。</p> <p>販売先の住所・施設以外に納品してはならない。</p> <p>通常の就業時間外に行う緊急輸送については、担当者を任命し、手順書を備えること。</p> <p>輸送が第三者によって行われる場合、第7章の要求事項を含めた契約書を作成すること。</p> <p>卸売販売業者等は、積荷に関する輸送条件を輸送業者に知らせること。</p> <p>輸送ルート中に輸送基地での積み替えが含まれる場合、温度モニタリング、清浄度及びセキュリティには、特に注意を払うこと。</p> <p>輸送ルートの次の段階を待つ間の、一時保管の時間を最小限に抑えるための対策を講じること。</p>	<p>輸送業者 A2</p>	<p>物流倉庫 A3</p>

(Q7) 定期的な温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）	A7	
(Q8) 医薬品専用温調車の使用（コールドチェーン品）	A8	
(Q9) 医薬品専用温調車の使用（室温保管品）	A9	
9.3. 容器、包装及びラベル表示	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>医薬品は、製品の品質に悪影響を及ぼさないような容器で輸送し、汚染を含む外部要因の影響から適切に保護すること。</p> <p>容器及び包装の選択は、当該医薬品の保管と輸送の要求事項、医薬品の量に応じた広さ、予想される外部温度の極限、輸送の最長期間、包装の適格性の状況及び輸送容器のバリデーションの状況に基づいて行うこと。</p> <p>容器には、取扱いと保管の要求事項についての十分な情報に加え、製品が常時適切に取り扱われ安全であることを保証するための注意事項を記載したラベルを表示すること。</p> <p>容器は、内容物と出荷元が識別できるようにすること。</p>		
9.4. 特別な条件が必要とされる製品	輸送業者 A2	物流倉庫 A3
<p>麻薬や向精神薬のような特別な条件が必要とされる医薬品の輸送に関して、卸売販売業者等は、国の規制によって定められた要求事項に準拠して、安全で確実な流通経路を維持すること。</p> <p>このような製品の輸送には、追加の管理システムを備えること。盗難の発生に対処するための手順を定めること。</p> <p>高活性物質及び放射性物質を含む医薬品は、関係法規に従って輸送すること。</p> <p>温度感受性の高い医薬品については、製造業者、卸売販売業者等及び販売先の間で適切な輸送条件が維持されていることを確保するため、適格性が保証された機器（保温包装、温度制御装置付きの容器、温度制御装置付きの車両等）を使用すること。</p> <p>温度制御装置付きの車両を使用する場合、輸送中に使用する温度モニタリング機器を、定期的に保守及び校正すること。</p> <p>代表的な条件下で温度マッピングを実施し、必要であれば、季節変動要因も考慮すること。</p> <p>要請があれば、製品が保管温度条件に適合していることが証明できる情報を、販売先に提供すること。</p> <p>断熱ケースに保冷剤を入れて使用する場合、製品が保冷剤に直接触れないようにすること。</p> <p>当該職員は断熱ケースの組み立て（季節に応じた形態）及び保冷剤の再使用手順の教育訓練を受ける必要がある。</p> <p>冷却不足の保冷剤が誤って使用されないことを確実に保証するため、保冷剤の再使用に関する管理システムを構築すること。冷凍した保冷剤と冷却した保冷剤を、適切かつ物理的に隔離すること。</p> <p>温度変化に対して感受性が高い製品の輸送及び季節ごとの温度変動を管理するプロセスを手順書に記述すること。</p>		

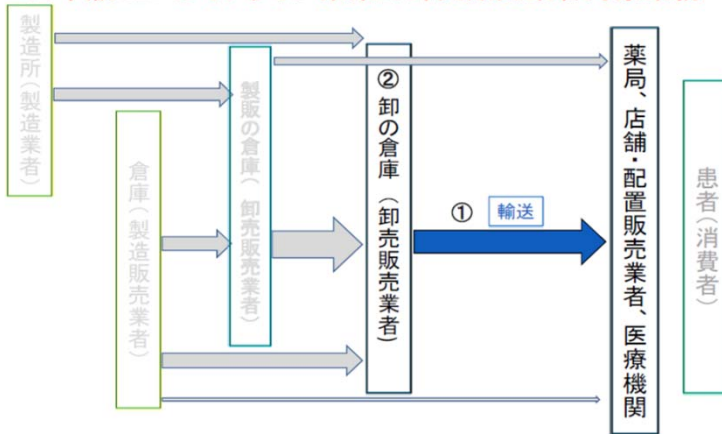
添付1別添3

PIC/S GDP（医薬品の適正流通基準）を基本として、厚生労働科学研究 GDP国際整合化研究班（2016年度）で作成された日本版GDPガイドライン素案に対して、以下の適用範囲で日本にGDPを導入した場合、現在貴社が実施している保管・輸送業務の現状・進捗状況を下記要領に従いご教授ください。

（日本版GDPガイドライン素案の概要）

1. 適用範囲（対象）
 - ・**医薬品(医療用、一般用)に適用する。**
2. 適用範囲（流通）
 - ・**市場出荷後、薬局、店舗販売業者、配置販売業者、医療機関に渡るまでの卸売販売業に適用する。**

日本版GDPガイドライン素案の卸売販売業者対象業務



（質問事項）

I 基礎データ

回答者連絡先（メールアドレス、回答者名、会社名、〒、住所、電話番号、Fax番号等：内容確認に使用し、公開しません）

Q1 従業員数

1. 50人未満
2. 500人未満
3. 1000人未満
4. 3000人未満
5. 5000人未満
6. 1万人未満
7. 3万人未満
8. 3万人以上

A1 (項目選択)

Q2 貴社の主要所属団体を選択ください。

1. 日本医薬品卸売業連合会
2. 日本ジェネリック医薬品販社協会

A2 (項目選択)

Q3 貴社の業務範囲を上記フロー図を参照し、該当する業務番号（①～②）を全て選択してください（自社業務は○、外部委託は●を選択）

記載例
 ・卸売販売業者である貴社が、貴社または他社に委託している倉庫から、①薬局等へ医薬品を輸送する業務について、貴社が自ら実施している場合は①、外部委託した輸送業者が実施している場合は●
 ・卸売販売業者である貴社が、自ら許可を有する卸売販売業の倉庫において、医薬品を保管する業務について、貴社自らが管理している場合は②、他社に外部委託している場合は●
 ・該当業務の内、一部を委託（複数輸送ルートの一部、製品入出庫等倉庫業務の一部）している場合は”両方該当”

フローの業務番号

A3 業務範囲 ① 該当せず ② 該当せず (項目選択：初期値”該当せず”)

**Q4 Q4で選択された業務の委託先（子会社、グループ内または外部委託）と輸送や保管業務に関して取決めを結んでいますか
取決めを結んでいる場合、今回のJGSP・省令改定対応の項目ではなく、GDP各項目を含んでいるかを含め回答をお願いします**

フローの業務番号

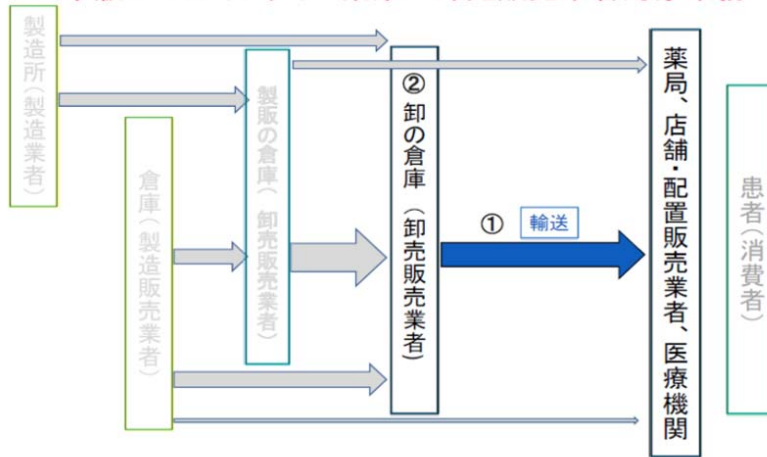
A4 業務範囲 4. ① 該当せず 4. ② 該当せず (項目選択：初期値”該当せず”)

Q5 今回のJGSP・省令改定対応の手順書ではなく、PIC/S GDP・厚労科研GDP素案を踏まえたガイドライン、手順書をお持ちですか

1. あり
2. なし
3. 作成中

A5 (項目選択)

日本版GDPガイドライン素案の卸売販売業者対象業務



- Q1 Part1 Q3で選択された輸送業者に関して、複数社使用している場合はその中で最も平均的な管理をしていると思われる業者を一社選択・想定し、下記 厚生労働科学研究 GDP国際整合化研究班で作成した「日本版GDPガイドライン素案」の各節毎に実施状況を選択（6択）下さい。
- Q2 貴社の使用している物流倉庫（卸売販売業者）に関して、複数社該当している場合はその中で最も平均的な管理をしている業者について、輸送業者同様「日本版GDPガイドライン素案」の各節毎に実施状況を選択（6択）下さい。
- Q3-8 「日本版GDPガイドライン素案」の各項目の中でギャップと思われるキーワードに関して、貴社においてQ1ならびにQ2 で選択した主に該当する輸送業者又は物流倉庫（卸売販売業者）における実施状況を選択ください。

「日本版GDPガイドライン素案」厚労科研 GDP国際整合化研究班作成		
第1章 品質マネジメント		
1.1. 原則		
卸売販売業者等は、その業務に関連する責任、プロセス及びリスクマネジメントの原則を定めた品質システムを維持すること。		
卸売販売業者等は、すべての流通業務の手順を明確に定義し、系統的にレビューすること。流通過程におけるすべての重大なステップ及び重要な変更を正当化し、必要に応じてバリエーションすること。		
当該組織の経営陣は、品質システムに対する責任があり、経営陣のリーダーシップと積極的な参画が求められ、職員に支持されること。		
1.2. 品質システム	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
品質を管理するシステムは、当該組織の構成、手順、プロセス、資源を包含し、輸送される製品に関わる完全性を維持し、輸送中や保管中に正規流通経路に留まることを保証するために必要な活動に係る業務を含むこと。		
品質システムを文書化し、その有効性を監視すること。		
品質システムに関連するすべての業務を定義し、文書化すること。		
品質マニュアルを含む階層化された文書体系を確立すること。		
卸売販売業者等の経営陣は、品質システムが履行され、維持されることを確実に保証するための明確に規定された権限及び責任を有する者を任命すること。		
卸売販売業者等の経営陣は、品質システムのすべての分野において、適格性のある職員、並びに適切で十分な建物、施設及び機器の面で、十分なリソースが充てられることを確実に保証すること。		
品質システムの構築または修正の際には、卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮すること。		
変更管理システムを整備すること。		
このシステムには品質リスクマネジメントの原則を取り入れ、バランスの取れた有効なものとする。		
品質システムは、以下を保証すること。		
i. 医薬品はGDPの要求事項に適合するよう調達、保管、供給すること		
ii. 経営陣の責任が明確に規定されていること		
iii. 製品は、速やかに正当な受領者へ納入されること		
iv. 記録が(作業と)同時に作成されていること		
v. 予め定められた手順からの逸脱は記録され、調査されていること		
vi. 品質リスクマネジメントの原則に従い、逸脱を適切に是正し、予防するため、適切な是正措置及び予防措置(以下:CAPA)が講じられていること		
1.3. 外部委託業務の管理	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
品質システムの範囲は、医薬品の調達、保管、供給または輸出入に関連するすべての外部委託した業務の管理とレビューにも適用すること。		
このようなプロセスには品質リスクマネジメントを取り入れ、更に以下を含めること。		
i. 契約受託者の業務、医薬品の完全性とセキュリティを保持する能力の評価、並びに文書化と保管、必要な場合、販売業許可状況の確認		
ii. 関係業者・団体の品質関連業務に対する責任者及び情報伝達等の取決め		
iii. 契約受託者の業務のモニタリングとレビュー、並びに定期的な、要求改善事項の確認と実施		
1.4. マネジメントレビュー及びモニタリング	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
経営陣は、定期的な品質システムのレビューに関する正式なプロセスを定めること。レビューには以下を含めること。		
i. 品質システムの目標達成状況の評価		
ii. 例えば、苦情、回収、返品、逸脱、CAPA、プロセスの変更等、品質システムにおけるプロセスの有効性モニターに用いることができるKPI（重要業績評価指標）の評価、外部委託した業務に関するフィードバック、リスク評価、内部監査を含む自己評価プロセス及び販売先外部監査		
iii. 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある新たな規制、ガイダンス、及び品質情報		
iv. 品質システムを向上させる可能性のある技術革新		
v. ビジネスの環境及び目的の変化		
品質システムの各マネジメントレビューの結果を適時記録し、効率的に内部に伝達すること。		
1.5. 品質リスクマネジメント	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション及びレビューの系統的なプロセスである。それは予測的及び回顧的にも適用可能である。		
品質リスクマネジメントでは、品質に対するリスクの評価を科学的知見及びプロセスでの経験に基づいて行い、最終的には患者の保護につながることを保証すること。		
取組み内容、正式な手順及びプロセスの文書化レベルは、リスクレベルに見合っていること。		

第2章 職員		
2.1. 原則		
医薬品の適正な流通は、それに関わる人々に依存する。このことから、当該卸売販売業者等の責任としてすべての業務を遂行するためには、適格性のある職員が必要である。 当該職員は個々の責任を明確に理解すること。また、その責務を文書化すること。		
2.2. 一般	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>医薬品の卸売販売業務のすべての段階について適切な数の適格な職員を従事させること。 必要な職員の数は業務の量と範囲による。</p> <p>卸売販売業者等の組織体制は組織図に記載すること。すべての職員の役割、責任及び相互関係を明確に指定すること。</p> <p>重要な地位の職員の役割と責任は、職務記述書に記載すること。なお、代行者を任命する場合も同様とすること。</p>		
2.3. 責任者の任命	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>卸売販売業者は、GDP遵守のための責任者を任命する必要がある。 該当する職員は、GDPに関する知識を有し、必要な教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。</p> <p>卸売販売業者等は時間外であっても（例えば緊急及び/または回収発生時）に連絡がつく職員を任命すること。 責任者は自らの業務の委任はできても、責任を委譲することはできない。</p> <p>責任者の職務記述書には、具体的な責務を規定すること。 卸売販売業者等は、任命された責任者に対し、その業務を遂行するために必要な権限、リソース及び責任を付与すること。</p> <p>任命された責任者は、GDP業務を適切に遂行すること。 任命された責任者の責務は以下に示すがこれに限定されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 品質マネジメントシステムが実施され、維持されることを保証する ii. 権限を与えられた業務の管理及び記録の正確さと記録の質を保証する iii. GDPに関連する全ての職員に対して導入及び継続的教育訓練プログラムが実施され、維持されていることを保証する iv. 卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り仕切り、迅速に実施する v. 関連する販売先からの苦情を適切に処理することを保証する vi. 仕入先及び販売先が対象となる医薬品に関する業許可を有していることを保証する vii. GDPに関連する可能性のあるすべての外部業者等に委託する業務を確認する viii. 自己点検があらかじめ定められたプログラムに従い、適切かつ定期的な間隔で実施され、必要な是正措置が講じられることを保証する ix. 委任した業務については、適切な記録を保管する x. 返品、出荷できなくなった製品、回収された製品または偽造医薬品の処理を決定する xi. 返却品を販売可能在庫に戻す際には、その承認を行う xii. 国の規制により特定の製品に課せられた追加要件が遵守されることを保証する 		
(Q3) 卸売販売業者等のGDP遵守のための責任者は誰ですか？	A3	
2.4. 教育訓練	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>卸売販売の業務に関与するすべての職員は、GDPの要求事項に関する教育訓練を受講すること。 職員は、各自の職務を遂行するために必要な能力及び経験を有すること。</p> <p>卸売販売業者等は職員に、手順書に基づき、また文書化された教育訓練プログラムに従い、各自の役割に関連のある導入及び継続的教育訓練を受けさせること。 任命された責任者も、定期的な教育訓練を通じてGDPに関する能力を維持すること。 また、卸売販売業者等の経営陣もGDPに関する教育を受けること。</p> <p>教育訓練には、製品の識別及び流通経路への偽造医薬品の侵入防止に関する事項も含めること。 より厳格な取扱い条件が求められる製品を取扱う職員は、特別な教育訓練を受けること。 そのような製品には、例えば、毒劇薬、放射性医薬品、乱用されるリスクのある製品（麻薬、覚せい剤原料及び向精神薬を含む）、及び温度の影響を受けやすい製品（冷蔵品等）がある。 すべての教育訓練記録を保管し、教育訓練の効果を定期的に評価し記録すること。</p>		
2.5. 衛生	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>実施する業務に関連し、職員の衛生に関する適切な手順を作成し、それを遵守すること。 この手順には、健康管理、衛生管理及び必要に応じて更衣に関する事項を含むこと。</p>		
第3章 施設及び機器		
3.1. 原則		
卸売販売業者等は、薬局等構造設備規則を順守するとともに、医薬品の適切な保管及び流通を保証することができるように、適切かつ十分な施設、設備及び機器を保有する必要がある。 特に、施設は清潔で乾燥し、許容可能な温度範囲に維持すること。		
3.2. 施設	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>施設は求められる保管条件を維持するように設計するか、適合していること。施設は適切に安全が確保され、構造的にも問題はなく、医薬品を安全に保管し取扱うだけの十分な広さを有すること。 保管場所はすべての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気を備えること。</p> <p>医薬品は、他のものと区別し、区画された場所に保管し、立入りは権限を与えられた職員のみ限定すること。 コンピュータ化システムのような物理的な区別を補完するシステムを用いる場合にも、同等のセキュリティを確保し、バリエーションすること。</p> <p>処分保留の製品は、物理的に、または同等の電子システムにより区別すること。物理的な隔離及び専用保管場所の必要性についてはリスクベースで評価すること。 出荷できなくなった製品、偽造医薬品及び回収された製品は、物理的に隔離する必要がある。 そのような製品が販売可能在庫から隔離された状態で保管できるように、これらの区域には適切なセキュリティレベルを適用すること。これらの区域を明確に識別すること。</p> <p>別に規定する特別な取扱い上の指示が定められた製品の保管については、特に注意を払うこと。そのような製品（例えば、麻薬や向精神薬）については、関連法規により適正に保管すること。</p> <p>放射性医薬品及び毒劇薬は、火災または爆発の特別な安全上のリスクがある製品（例えば、医療用ガス、可燃性/引火性の液体及び固体）と同様、別途規定された法令により適切に保管すること。</p> <p>受入れ区域及び発送区域は、気象条件の影響から医薬品を保護できる構造とすること。受入れ、発送及び保管の区域は適切に分離すること。 製品の出入庫管理を維持するための手順を定めること。受領後に検品する区域を指定し、当該区域には適切な設備を備えること。</p> <p>限られた場所以外の施設への無許可の者の立入りを防止すること。通常、防止策として、侵入者探知警報システム及び適切な入室管理を含む。外部からの訪問者には、承認された職員を同行させること。</p> <p>施設及び保管設備は清潔に保ち、ごみや塵埃がないようにすること。清掃の手順書と記録を作成すること。洗浄は汚染の原因を防止するよう実施すること。</p> <p>施設は、昆虫、げっ歯類、または他の動物の侵入を防止できるように設計し、設備を整備すること。 防虫防鼠管理手順を作成すること。 適切な防虫防鼠管理記録を保持すること。</p> <p>職員のための休憩・手洗い場所を保管場所から適切に分離すること。 保管場所への飲食物、喫煙用品または私用の医薬品の持ち込みを禁止すること。</p>		
(Q4) ドッグシェルターがある倉庫を利用している	A4	

3.3. 温度及び環境管理	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>医薬品を保管する環境を管理するための適切な手順を定め、必要な機器を設置すること。考慮すべき因子として、施設の温度、照明、湿気及び清潔さを含む。</p> <p>保管場所の使用前に、代表的な条件下で初期の温度マッピングを実施すること。</p> <p>温度モニタリング機器（例えばデータロガー）は、温度マッピングの結果に従って配置し、最も変動が大きい位置（例えばホットスポット及び/またはコールドスポット）に温度センサーを設置すること。</p> <p>リスク評価の結果に依って、若しくは設備または温度制御装置に大きな変更が行われた場合には、温度マッピングを再度実施すること。</p> <p>数平方メートル程度の小規模な室温の施設では、潜在的リスク（例えば、ヒーターやエアコン）の評価を実施し、その結果に応じて温度センサーを設置すること。</p>		
(Q5) 温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）	A5	
3.4. 機器	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>医薬品の保管及び流通に影響を及ぼすすべての機器は、それぞれの目的に応じた基準で設計、設置、保守及び洗浄を行うこと。</p> <p>作業の機能性にとって不可欠な主要機器については計画的に保守を行うこと。</p> <p>医薬品が保管される環境の制御またはモニタリングに使用される機器は、リスク及び要求精度に基づき定められた間隔で校正すること。</p> <p>機器の校正は、国家計量標準または国際計量標準でトレースできるものであること。あらかじめ定められた保管条件からの逸脱が発生した際に警告を発する適切な警報システムを備えること。</p> <p>警報のレベルを適切に設定し、適切な機能性を確保するため、警報は定期的に点検すること。</p> <p>医薬品の完全性が損なわれることがない方法で、機器の修理、保守及び校正を実施すること。機器故障時に医薬品の完全性が維持されることを保証する手順書を備えること。</p> <p>主要機器の修理、保守及び校正業務の適切な記録を作成し、結果を保管すること。主要機器には、例えば保冷庫、侵入者探知警報システム、アクセスコントロールシステム、冷蔵庫、温湿度計またはその他の温度・湿度記録装置、空気処理ユニット及び後続の流通経路と連動して使用される機器が含まれる。</p>		
3.5. コンピュータ化システム	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>コンピュータ化システム適正管理ガイドラインはGQP省令及びGMP省令の適正な実施の確保を図ることを目的とし、平成24年4月1日より適用されているが、GDPに付いてはこのガイドラインを参考とすること。（薬食監麻発1021第11号）</p> <p>コンピュータ化システムの使用を開始する前に、適切なバリデーションまたはベリフィケーションにより、当該システムによって正確に、一貫性及び再現性をもって、求められる結果が得られることを示すこと。</p> <p>文書による詳細なシステムの記述（必要に応じて図を含む）を利用可能とすること。記述内容は最新の状態を維持すること。</p> <p>文書には、原則、目的、セキュリティ対策、システムの範囲及び主な特徴、コンピュータ化システムの使用法、並びに他のシステムとの相互関係を記述すること。</p> <p>コンピュータ化システムへのデータの入力及び変更は、権限を設定された者のみが行うこと。</p> <p>データは物理的または電子的手段によって保護し、偶発的または承認されない変更から保護すること。</p> <p>保管されたデータにアクセスできる状態を維持すること。</p> <p>データを定期的にバックアップして保護すること。</p> <p>バックアップデータを分離された安全な場所で国の規制に定められた期間保管すること。</p> <p>システムが故障または機能停止に至った場合の手順を定めること。これにはデータ復元のための手順を含むこと。</p>		
3.6. 適格性評価及びバリデーション	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>卸売販売業者等は、正しい据付及び操作が行われることを保証するため、どのような主要機器の適格性評価及び/または主要なプロセスのバリデーションが必要かを特定すること。</p> <p>適格性評価及び/またはバリデーション業務（例えば、保管、選別採集（ピッキング）梱包プロセス及び輸送）の範囲と度合は、リスクに応じて決定すること。</p> <p>機器及びプロセスに重要な変更（例えば、修理または保守等）があった場合には、それぞれ適格性評価及び/またはバリデーションを実施してから、機器の使用及びプロセス作業を行うこと。</p> <p>バリデーション及び適格性評価の報告書は、得られた結果を要約し、観察されたいかなる逸脱に関してコメントし、作成すること。</p> <p>定められた手順からの逸脱は記録し、CAPAを決定すること。</p> <p>必要に応じてCAPAの原則を適用すること。</p> <p>プロセスまたは個々の機器について、満足すべきバリデーション結果が得られた証拠を、適切な職員が作成し、承認すること。</p>		
第4章 文書化		
4.1. 原則		
<p>適切な文書化は品質システムに不可欠の要素である。文書で記録することにより口頭でのコミュニケーションによる誤りが防止され、医薬品の流過程における関連業務の追跡が可能になる。</p> <p>各作業の記録は実施時と同時に作成すること。</p>		
4.2. 一般		
<p>文書とは、紙または電子媒体に関わらずすべての手順書、指図書、契約書、記録及びデータを指す。</p> <p>文書は必要な時に利用可能な状態にしておくこと。</p> <p>職員、苦情を申し出た人物、またはその他のすべての人物の個人データの処理に関しては、個人情報の保護に関する法律（個人情報保護法）等の関連法令が適用される。</p> <p>文書は、卸売販売業者等の業務範囲を十分に包括しており、職員が理解できる言語で書かれていること。</p> <p>文書は的確かつ理解しやすい言葉遣いで記載され、誤りがないものであること。</p> <p>文書は必要に応じて責任者が承認し、署名及び日付を記入すること。</p> <p>文書に何らかの変更を加える場合、署名及び日付を記入すること。変更を行う場合、元の情報が読めるようにしておくこと。</p> <p>適宜、変更の理由を記録すること。</p> <p>文書は国の規制に定められた期間保管すること。</p> <p>職員が職務を遂行するために、必要な文書すべてをいつでも閲覧できるようにすること。</p> <p>有効かつ承認済みの手順を用いるよう注意すること。</p> <p>文書は明白な内容とし、表題、性質及び目的を明確に示すこと。</p> <p>文書を定期的にレビューし、最新の状態に保つこと。</p> <p>手順書には版管理を適用すること。文書を改訂した後旧版の誤使用を防ぐためのシステムを構築すること。</p> <p>旧版または廃版となった手順書は作業場所から撤去し、別途保管すること。</p> <p>医薬品の受領、供給に関するすべての取引を記録すること。当該記録は、原則として書面で国の規制に定められた期間保存することが求められているが、購入/販売送り状または納品書で保存すること、若しくはコンピュータまたは他の何らかの形式で保存することができる。ただし、コンピュータ等で保存する場合は、記録事項を随時データとして引き出せるシステムが採用されていること。</p> <p>手書きの場合は明瞭で読みやすく消せないよう記載すること。</p> <p>記録には少なくとも以下の情報を含む必要がある：品名、数量、譲受人（販売先）又は譲渡人（仕入先）の氏名、年月日</p> <p>また、医薬品の製造番号及び使用期限についても併せて記載することが望ましい。</p>	輸送業者 A1	物流倉庫 A2

第5章 業務の実施		
5.1. 原則		
卸売販売業者等が実施するすべての行為は、医薬品の同一性が失われることなく、医薬品の卸売販売業務が外装に表示された情報（取扱以上の注意等）に従って実施されていることを確実にすること。 卸売販売業者等は、可能な限りあらゆる手段を講じ、偽造医薬品が正規流通経路に混入する危険性を最小限に抑えること。 以下に記載した主要な作業は、品質システムにおける適切な文書に記載すること。		
5.2. 仕入先の適格性評価	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
卸売販売業者等は、卸売販売業の許可を受けた者、または当該製品を対象とする製造販売承認を保有する者から医薬品の供給を受ける必要がある。 医薬品を他の卸売販売業者等から入手する場合、受領側の卸売販売業者等は仕入先が本ガイドラインを遵守していることを確認し、然るべき許可を受けていることを確認する必要がある。 医薬品の購入に先立ち、仕入先の適切な適格性評価及び承認を行うこと。 この業務は手順書に従って管理し、その結果を記録し、リスクに応じて定期的に再確認すること。 新規仕入先と新たに契約を締結する際には、仕入先の適格性、能力及び信頼度評価のため、卸売販売業者等は契約前多面調査を実施すること。特に、以下の点に注意を払うこと。 i. 当該仕入先の評判または信頼度 ii. 偽造医薬品である可能性が高い製品の供給の申し出 iii. 一般に入手可能な量が限られている医薬品の大量の供給の申し出 iv. 仕入先により取り扱われる製品の多様性 v. 想定外の価格		
5.3. 販売先の適格性評価	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
卸売販売業者は医薬品を薬局開設者、医薬品の製造販売業者、製造業者若しくは販売業者又は病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者その他厚生労働省令で定める者に対し、販売し、又は授与する。 確認及び定期的な再確認を行う事項として、販売先の許可証の写しの請求、国の規制に準拠した適格性または資格を示す証拠の請求等がある。 医薬品の横流しまたは不適正使用の可能性があるとと思われる異常な販売パターンが見られる場合は調査し、必要な場合は所轄当局に報告すること。		
5.4. 医薬品の受領	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
受入業務の目的は、到着した積荷が正しいこと、医薬品が承認された仕入先から出荷されたものであり、輸送中に目視で確認できるような損傷を受けていないことを確実に保証することにある。 特別な取扱い、保管条件またはセキュリティのための措置を必要とする医薬品は、優先的に処理し、適切な確認を行った後、直ちに適切な保管設備に移送すること。		
5.5. 保管	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
医薬品は、品質に影響が及ばないように、他の製品と隔離保管すること。更に、光、温度、湿度、その他の外部要因による有害な影響から保護すること。 特別な保管条件を必要とする製品には特に注意を払うこと。 入荷した医薬品の梱包箱は、必要に応じて保管前に清浄化すること。 入庫品に対するすべての業務（例えば燻蒸）は医薬品の品質に影響を与えないようにすること。 保管は、適切に保管条件が維持され在庫品のセキュリティを確実にする必要がある。 在庫は使用期限順先出し/先入れ先出し（FEFO/FIFO）の原則に従って管理すること。 例外は記録すること。 医薬品は、漏出、破損、汚染及び混同を防止するような方法で取り扱い、保管すること。 一部の医療用ガス容器等、床の上で保管できるように包装が設計されている場合を除き、医薬品を直接床に置いて保管しないこと。 使用期限が近づいた 医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。 定期的に在庫の棚卸を実施すること。在庫の異常は調査、記録し、必要な場合は所轄当局に報告すること。		
5.6. 使用期限／保存期間が過ぎた製品の廃棄	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
廃棄予定の医薬品は適切に識別し、隔離して一時保管し、手順書に従って取り扱うこと。 医薬品の廃棄は、関連法規に従って行うこと。 廃棄したすべての医薬品の記録を、定められた期間にわたって保持すること。		
5.7. ピッキング	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
正しい製品がピッキングされたことを確実に保証するため、管理を行うこと。 適切な使用期間が残った出荷期限内の製品のみがピッキングされること。		
5.8. 供給	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
すべての供給品において、日付、医薬品名、供給数量、譲受人の名称及び住所を提供すること。 併せて、ロット番号または製造番号、使用期限、実際の配送場所が譲受人の住所等と異なる場合には当該情報、並びに輸送条件及び保管条件についても記載されていることが望ましい。		
第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収		
6.1. 原則		
すべての苦情、返品、偽造が疑われる医薬品及び回収については、卸売販売業者等は製造販売業者と適切に連携すること。 全ての項目は記録し、手順書に従って適切に保管する必要がある。記録は所轄当局による閲覧を可能にしておくこと。 譲受人から保管品質を保証され、返却された医薬品が再販売される場合、任命された職員によって事前に評価を実施すること。偽造医薬品を防止するためには、流通経路におけるすべての関係者による一貫したアプローチが必要である。		
6.2. 苦情	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
苦情は、すべての詳細な原情報を含めて記録すること。 製品の品質に関連する苦情（品質情報）と流通に関連する苦情とは区別すること。 製品の品質に関する苦情及び製品欠陥の可能性がある場合、遅滞なく製造販売業者に通知すること。 製品の流通に関連する苦情は、苦情の原因または理由を特定するために徹底的に調査すること。 製品の品質不良が見いだされた或いは疑われる場合、製品の他のロットも調査することを考慮すること。 苦情処理を行う担当を任命すること。 必要に応じ、苦情調査及び評価後に適切なフォローアップ措置（CAPAを含む）を講じること。		
6.3. 返却された医薬品	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
返却された製品は、当該製品の保管に関する特別な要求事項、当該医薬品が最初に出荷されてからの経過時間等を考慮して、文書化された、リスクに基づくプロセスに従って取り扱う必要がある。 返品は、関係者間の協議に従って行うこと。 記録/返品リストを保存する必要がある。 販売先から返却された医薬品は、以下のすべてが確認された場合にのみ販売可能在庫に戻すことができる。 i. 当該医薬品の二次包装が未開封で損傷がなく、良好な状態であり、使用期限内で回収品ではない場合 ii. 許容される期限内（例えば10日以内）に返品された場合 iii. 当該医薬品の保管に関する特別な要求事項に従って輸送、保管及び取扱いが行われたことが販売先によって証明されている場合 iv. 教育訓練を受けた者によって検査され、評価されている医薬品の場合 v. 当該流通業者は当該製品がその販売先に供給されたことを示す合理的な証拠（納品書の原本の写しまたは送り状番号/ロット番号または製造番号の参照）を有しており、その製品が偽造されたという理由がない場合 更に、冷蔵、冷凍保管が必要とされる医薬品の場合、当該製品が全期間にわたって承認された保管条件の下にあったことを示す文書化された証拠が存在する場合に限り、販売可能在庫に戻すことができる。 製品を販売可能在庫に戻す場合、使用期限順先出し/先入れ先出し（FEFO/FIFO）システムが有効に機能する場所に收容すること。 盗難に遭い、回収された製品は、販売可能在庫に戻して販売先に販売することはできない。		

<p>6.4. 偽造医薬品</p> <p>偽造の疑いのある製品の販売及び配送はただちに中断すること。</p> <p>偽造医薬品又は偽造の疑いのある医薬品が特定された場合、卸・流通業者は直ちに管轄当局及び販売承認所持者に通知し、所轄当局により決定された指示通りに行動すること。</p> <p>この点に関する手順を定めること。全ての詳細な原情報は記録され、調査されること。</p> <p>サプライチェーンにおいて発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離され、他の全ての医薬品から離れた専用区域に保管される、適切に表示することが必要である。</p> <p>そのような製品に関連する全ての活動は文書化され、記録は保管されること。</p> <p>偽造医薬品としての確認をした上で、このような製品の市場からの撤去は正式に決定され、サプライチェーンに再度混入しないことを確認し、公衆の健康、規制或いは法的な必要及び廃棄の方法に必要なサンプルを保持すること。全ての関連する決定は適切に文書化すること。</p>	<p>輸送業者 A1</p>	<p>物流倉庫 A2</p>
<p>6.5. 医薬品の回収</p> <p>製品回収を迅速に行うために受領及び輸送される製品のトレーサビリティを保証するための文書と手順書を整備すること。</p> <p>製品回収の際は手順書に基づき、製品が輸送されたすべての販売先に対し速やかに連絡すること。</p> <p>[必要に応じて] 製品回収に関する取決めの有効性を [定期的] に 評価すること。</p> <p>回収業務は迅速に、いつでも開始できるようにしておくこと。</p> <p>卸売販売業者等は回収要請に対応する必要がある。</p> <p>すべての回収業務は、それが実施された時に記録すること。</p> <p>記録はすぐに所轄当局に提出できるようにしておくこと。</p> <p>流通の記録は回収の責任者がすぐに閲覧できるようにしておき、流通業者及び直接供給した販売先に関する十分な情報（住所、就業時間内及び時間外の電話及び/またはファックス番号、国の規制に基づく要件として医薬品の少なくともロット番号または製造番号、納入数量）を含めること。</p> <p>回収プロセスの進捗状況は回収製品の収支合せを含め最終報告として記録すること。</p>	<p>輸送業者 A1</p>	<p>物流倉庫 A2</p>
第7章 外部委託業務		
7.1. 原則		
<p>本ガイドラインの対象となる業務のうち外部委託するすべての業務は、製品の完全性に疑いを発生させない様、委託業務の内容について、正確に定義、合意、管理すること。契約委託者と契約受託者の間で、各当事者の義務を明確に定めた書面による契約を締結する必要がある。</p>		
<p>7.2. 契約委託者</p> <p>契約委託者は外部委託する業務に対して責任を負う。</p> <p>契約委託者は、必要とされる業務を適切に遂行する上での契約受託者の能力を評価し、契約書及び監査を通じて、本ガイドラインが遵守されることを保証する責任を負う。契約受託者の監査は、外部委託する業務の開始前、及び委託業務に何らかの変更が生じた時点で実施すること。</p> <p>監査の要求及び頻度は、外部委託する業務の性質に応じたリスクに基づいて定めること。監査は随時実施できるようにしておくこと。</p> <p>契約委託者は、委託した業務を当該製品に関する特別な要求事項及びその他の関連の要求事項に従って実施するために必要とされる情報を、契約受託者に提供すること。</p>	<p>輸送業者 A1</p>	<p>物流倉庫 A2</p>
<p>7.3. 契約受託者</p> <p>契約受託者は本ガイドラインに基づき業務及び契約委託者から委託された業務について責任を持つ。</p> <p>契約受託者は、契約委託者から受託した業務を遂行できるように、適切な施設及び機器、手順、知識及び経験、及び適任な職員を有していること。</p> <p>契約受託者は、第三者への業務の再委託に対する契約委託者による事前の評価及び認証を受け、かつ当該第三者が契約委託者または契約受託者による監査を受けるまでは、契約書に基づいて委託されたいかなる業務も第三者に再委託しないこと。</p> <p>契約受託者と第三者の間でなされる取決めは、卸売販売に関する情報（委託した業務を実施するために必要とされる品質に関する情報）が原契約者と契約受託者の間と同じように利用できることを確実に保証すること。</p> <p>契約受託者は、契約委託者のために取り扱う製品の品質に有害な影響を及ぼす可能性のある行為を行わないよう努めること</p> <p>契約受託者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるいかなる情報も、契約書の要求事項に従って契約委託者に送付する必要がある。</p>	<p>輸送業者 A1</p>	<p>物流倉庫 A2</p>
第8章 自己点検		
8.1. 原則		
<p>GDPの原則の実施及び遵守を監視し、必要な是正措置を提案するために、自己点検を実施すること。</p>		
<p>8.2. 自己点検</p> <p>自己点検プログラムは、定められた期間内において本ガイドライン及び該当手順に従って実施すること。自己点検は、限られた範囲に分割して実施してもよい。</p> <p>自己点検は、任命された適格な自社の職員が公平かつ詳細に実施すること。</p> <p>独立した外部専門家による監査も有用であると思われるが、自己点検に代用することはできない。</p> <p>すべての自己点検を記録すること。報告書には自己点検で認められたすべての観察事項を含めること。</p> <p>報告書の写しを経営陣及びその他の関係者に提出すること。不備及び/または欠陥が認められた場合、原因を明らかにし、手順に従ってCAPAを記録し、フォローアップを行うこと。</p>	<p>輸送業者 A1</p>	<p>物流倉庫 A2</p>
第9章 輸送		
9.1. 原則		
<p>医薬品を破損、品質劣化及び盗難から保護し、輸送中の温度条件を許容可能な範囲に維持することは卸売販売業者等の責任である。</p> <p>輸送方式を問わず、当該医薬品がその完全性を損なう可能性のある条件に曝されていないことを証明できること。</p> <p>輸送は、リスクに基づき計画すること。</p>		
<p>9.2. 輸送</p> <p>外装または包装に記載された保管条件が輸送中も維持されていること。</p> <p>温度逸脱や製品の損傷などが輸送中に生じた場合の手順に従って、影響を受けた医薬品の流通業者及び受領者等にその旨を報告すること。</p> <p>また、温度逸脱に関する調査や取扱いに関する手順も定めること。</p> <p>医薬品の流通、保管または取扱いに使用される車両及び機器は、その用途に適したものであること。製品の品質及び包装の品質等に影響を及ぼさないよう適切に装備されていること。</p> <p>清掃及び安全対策を含め、流通過程に関与するすべての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。</p> <p>どこで温度管理が必要とされるかを定めるために、輸送ルート上のリスクアセスメントを用いること。</p> <p>輸送中の車両及び/または容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。</p> <p>医薬品を取り扱う際には、可能な限り、専用車両及び機器を使用すること。</p> <p>専用ではない車両及び設備が使用される場合は、医薬品の完全性が損なわれないよう手順書を整備すること。</p> <p>販売先の住所・施設以外に納品してはならない。</p> <p>通常の就業時間外に行う緊急輸送については、担当者を任命し、手順書を備えること。</p> <p>輸送が第三者によって行われる場合、第7章の要求事項を含めた契約書を作成すること。</p> <p>卸売販売業者等は、積荷に関する輸送条件を輸送業者に知らせること。</p> <p>輸送ルート中に輸送基地での積み替えが含まれる場合、温度モニタリング、清浄度及びセキュリティには、特に注意を払うこと。</p> <p>輸送ルートの次の段階を待つ間の、一時保管の時間を最小限に抑えるための対策を講ずること。</p>	<p>輸送業者 A1</p>	<p>物流倉庫 A2</p>

(Q6) 定期的な温度マッピングの頻度（変更管理時を除く通常管理）	A6	
(Q7) 医薬品専用温調車の使用（コールドチェーン品）	A7	
(Q8) 医薬品専用温調車の使用（室温保管品）	A8	
9.3. 容器、包装及びラベル表示	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>医薬品は、製品の品質に悪影響を及ぼさないような容器で輸送し、汚染を含む外部要因の影響から適切に保護すること。</p> <p>容器及び包装の選択は、当該医薬品の保管と輸送の要求事項、医薬品の量に応じた広さ、予想される外部温度の極限、輸送の最長期間、包装の適格性の状況及び輸送容器のバリデーションの状況に基づいて行うこと。</p> <p>容器には、取扱いと保管の要求事項についての十分な情報に加え、製品が常時適切に取り扱われ安全であることを保証するための注意事項を記載したラベルを表示すること。</p> <p>容器は、内容物と出荷元が識別できるようにすること。</p>		
9.4. 特別な条件が必要とされる製品	輸送業者 A1	物流倉庫 A2
<p>麻薬や向精神薬のような特別な条件が必要とされる医薬品の輸送に関して、卸売販売業者等は、国の規制によって定められた要求事項に準拠して、安全で確実な流通経路を維持すること。</p> <p>このような製品の輸送には、追加の管理システムを備えること。盗難の発生に対処するための手順を定めること。</p> <p>高活性物質及び放射性物質を含む医薬品は、関係法規に従って輸送すること。</p> <p>温度感受性の高い医薬品については、製造業者、卸売販売業者等及び販売先の間で適切な輸送条件が維持されていることを確保するため、適格性が保証された機器（保温包装、温度制御装置付きの容器、温度制御装置付きの車両等）を使用すること。</p> <p>温度制御装置付きの車両を使用する場合、輸送中に使用する温度モニタリング機器を、定期的に保守及び校正すること。</p> <p>代表的な条件下で温度マッピングを実施し、必要であれば、季節変動要因も考慮すること。</p> <p>要請があれば、製品が保管温度条件に適合していることが証明できる情報を、販売先に提供すること。</p> <p>断熱ケースに保冷剤を入れて使用する場合、製品が保冷剤に直接触れないようにすること。</p> <p>当該職員は断熱ケースの組み立て（季節に応じた形態）及び保冷剤の再使用手順の教育訓練を受ける必要がある。</p> <p>冷却不足の保冷剤が誤って使用されないことを確実に保証するため、保冷剤の再使用に関する管理システムを構築すること。冷凍した保冷剤と冷却した保冷剤を、適切かつ物理的に隔離すること。</p> <p>温度変化に対して感受性が高い製品の輸送及び季節ごとの温度変動を管理するプロセスを手順書に記述すること。</p>		

添付2

厚生労働科学研究GDP国際統合化研究班で作成された「GDPガイドライン2016素案」に対する意見、改定案を各項目毎に各社最大各5件、50字以内でお聞かせください。
皆様から頂いたご意見、改善案を今後のガイドライン素案作成の参考とさせていただきます。

Q1. 貴社の主要所属団体を選択ください。

Q2. 厚生労働科学研究GDP国際統合化研究班で作成された「GDPガイドライン2016素案」に対する意見を各項目毎に各社最大各5件、50字以内でお聞かせください。

	項目番号	意見
1		
2		
3		
4		
5		

Q3. 厚生労働科学研究GDP国際統合化研究班で作成された「GDPガイドライン2016素案」に対する改定案があれば、各項目毎に各社最大各5件、50字以内で記載ください。
改定の理由についても、簡潔に50字以内で記載ください。

	項目番号	改定案	改定の理由
1			
2			
3			
4			
5			

卸売販売業大規模医薬品物流センター視察報告

概要

1. 背景と目的
2. 方法等
3. 視察対象施設及び GDP 管理状況報告
 - 3.1 A 物流センター（卸売販売業、北海道）
 - 3.2 B 物流センター（卸売販売業、北海道）
 - 3.3 C 物流センター（卸売販売業、宮城県）
4. 結論・考察

概要

現在作成中の GDP ガイドラインを現実的かつ実行可能なものにするため、業務との整合性及び問題点を把握することを目的に実際の製造販売業者の物流部門及び卸売販売業 3 施設の製品流通設備及び業務を視察した。

その結果、3 施設とも大規模災害を想定し、医薬品の供給体制を確保するための設備及びシステムを構築していた。各施設とも搬入搬出口にはドックシェルターが設置されており、製品の温度管理についてはそれぞれの施設で工夫されて管理されていた。また、セキュリティについては従業員全員を IC カード等により管理し、麻薬、向精神薬、高額製品などの重要保管製品の保管には静脈または指紋認証を併用していた。

1. 背景と目的

我が国では医薬品全般を対象とした流通に関する規範がなかったため、GDP ガイドラインを作成し公表するに当たり、何が、どの程度まで管理する事が必要かについての知見・情報等を得る必要がある。その知見・情報等を基に整合性及び問題点を把握し、本ガイドラインを現実的かつ実行可能なものにするために、実際の製造販売業者の物流部門及び卸売販売業の製品流通設備及び業務を調査した。

2. 方法

1) 視察方法

事前に選定した GDP 実施会社の施設を訪問し、GDP に関する運用状況等を確認した。

2) 視察班メンバー

木村和子（分担研究者、金沢大学）、松本欣也（研究協力者、日本製薬団体連合会品質委員会、アステラス製薬株式会社）、池松康之（研究協力者、日本製薬団体連合会品質委員会）伊井義則

(研究協力者、関西医薬品協会品質委員会(当時)、小野薬品工業株式会社)、富塚弘之(研究協力者、日本製薬団体連合会品質委員会、ツムラ)、浅木幸造(研究協力者、輸液製剤協議会 GDP ワーキンググループ、株式会社大塚製薬工場)、秋本義雄(研究協力者、金沢大学)

3) 視察日程

2018年 2 月 27 日(火)～28 日(水)

4) 視察施設(業態、所在地、視察日)

A 物流センター(卸売販売業、北海道、27 日)

B 物流センター(卸売販売業、北海道、27 日)

C 物流センター(卸売販売業、宮城県、28 日)

3. 視察対象施設及びGDP 管理状況報告

3.1 A 物流センター(卸売販売業、北海道)

3.1.1 会社概要

A 物流センターは、製薬会社 4 社と倉庫会社 1 社(D 社)が共同で運営管理し、北海道の卸売販売業者を対象とした医薬品卸売販売業の物流センターであり、卸売販売業許可を取得していた。供給エリアとなる北海道は配送エリアが広大であるが、主要医薬品卸売販売業の物流センターへは半数が 10km 以内、残りも数時間以内という立地条件にあった。物流共同化による効率化と迅速化を徹底すること及び大規模災害への備えを目的に今年 1 月 4 日から運用を開始した。安定供給、コスト削減、ドライバー不足への対応、各社のノウハウの共有化等のメリットが期待できるとしていた。

3.1.1.1 施設概要

建屋は地上 3 階の鉄骨造りであった。1 階は運送業者の配送ターミナル、2 階は共同物流センター保管エリア及び事務所、3 階は共同物流センター保管エリア及び遊休スペースからなっていた。

1 階にある搬入出口は、搬入口(南側)と搬出口(北側)に分けられており、すべてドックシェルターが設置されていた。2 及び 3 階の倉庫内は各社毎の保管エリアを特定色のラインの線引及び保管棚の区画表示(会社名と特定色の枠書き)や他社保管エリアへの動線の交叉防止を考慮した配置を行い、他社製品の混入防止を徹底していた。室温倉庫、保冷倉庫、向精神薬倉庫、毒薬保管庫等が設けられていた。2 階と 3 階は効率的な運用ができるように保管品を区分していた。

また、向精神薬は金網で区分し各区分毎に施錠を行うことで、各社で独立した管理を行っていた。

3.1.1.2 特徴

大規模災害時用に非常用自家発電機を設置し、24 時間以上保冷庫への給電が可能であり、災害発生時に北海道が医薬品物流で孤立した場合の供給拠点となり得る。4 社が施設を共同使用するため、手順書の共通化、帳票、梱包資材、搬送(4 社製品の混載)などの

業務の統一化により経費削減が期待できるとしていた。

3.1.1.3 共同使用の利点

4社共通使用に伴い手順を共通化したことにより、4社のオーダーを同時にピッキング(最大4オリコン)出荷が可能となった。また、梱包材や伝票の共通化によっても業務が統一化され経費を削減していた。

3.1.2 GDPの全般的な状況

3.1.2.1 責任者

使用証明を監督保健所に提出することにより、4社の卸売販売業管理をD社の管理薬剤師1名が行い、入出荷業務等の管理はD社のセンター長が行っていた。

3.1.2.2 セキュリティ

出入口・倉庫内はCCTVによる監視が行われつつ静脈認証システムにより従業員全員の入退室を管理し、向精神薬倉庫等の重要管理区域では静脈認証及びCCTVによるセキュリティシステムが施されていた。

3.1.2.3 温度管理

3.1.2.3.1 温度マッピング

使用開始前に2階倉庫は54カ所、保冷库29カ所及び3階倉庫は36カ所、倉庫全体で119カ所の温度を測定した。

3.1.2.3.2 温度設定

室温庫は1-30℃(冬場の低温に配慮あり)、保冷库は2-5℃に設定されていた。

温度モニタリングロガー(以下、ロガーと略す)により2、3階の倉庫内でそれぞれ6カ所(Hot, cold, wide pointについて夏冬各3ポイント)ずつ、保冷库は3カ所で温度を常時測定。10分ごとに無線によりデータ送信され、監視室でデータ保管とモニタリングを実施していた。

3.1.2.4 文書体系

D倉庫運用会社の本社の医薬品配送センター業務ガイドラインをもとにガイドライン及び標準手順書が作成され、さらに下位手順書及び固有事項を加味して手順書が作成されていた。これら以外にも各社独自の個別作業SOPが作成されていた。

3.1.2.5 入庫と出庫

1階運輸業の配送ターミナルは搬入搬出バースにドックシェルターを設置しており、鼠族、昆虫の侵入を防止していた。混同防止や作業効率化のため、原則、出庫日と入庫日を分散させていた。

3.1.2.6 運送

1階の配送ターミナルで製品の受け入れと仕分け作業を行っていた。配送は温調車により行われ、特別に温度管理が必要な製品は別途、専用輸送会社に委託されていた。

3.2 B 物流センター(卸売販売業、北海道)

3.2.1 会社概要

医薬品卸売販売業の物流センターであり、配送地域は B 社の北海道全域の支店（卸売販売業）、薬局及び医療機関であった。

3.2.1.1 施設概要

鉄筋コンクリート造り、地上 2 階建て、延床面積 11,228m²（約 3,400 坪）を医薬品卸売業ではない系列会社と共同使用していた。

3.2.1.2 特徴

各メーカーから入庫した医薬品を仕分けし、その日のうちに道内各地域の支店や医療機関に配送を行うスルー型物流のため、麻薬以外の在庫品は保管しない。朝一番に入庫し、その日の夕方に発送することを原則としていた。

大規模災害時用に非常用自家発電機を備えていた。また、被災時の自動装置の不具合などによる業務停滞や停止を考慮し、人力によるピッキングを行っていた。

3.2.1.3 売り上げ

売り上げの 6 割は薬局であった。薬局は在庫スペースが少ないので、少量・頻回発送が多く、品切れ・欠品防止は受注センター及び支店で管理していた。

3.2.2 GDP の全般的な状況

3.2.2.1 セキュリティ

IC カードにより従業員全員の入退室等を管理し、重要管理区域では静脈認証によるセキュリティも施されていた。

3.2.2.2 温度管理

地域の特性から常温製品の作業場の温度は設定していないが、冬場の製品凍結に配慮していた。保冷製品の保冷库は 2-5℃、仕分け室は 8℃に設定していた。

3.2.2.3 入庫と出庫

1 階の搬入口にドックシェルター 6 基、反対側の搬出口にドックシェルター 15 基を設置し、鼠族、昆虫の侵入を防止していた。

3.2.2.4 運 送

薬局が必要とする時間に合わせるため、6:30-7:30 支店に入荷、8 時薬局納品（患者様が薬局に来る前）対応をしているところもあった。鉄道は使用せず、もっぱら自動車輸送であった。

そのため、運送会社の保温車により配送していた。温度管理が必要な製品はその温度帯がキープできるように保冷剤と保冷库を使用し、温度管理が厳密な製品には小型温度計やロガーを入れる場合もあるとしていた。また、凍結不可の製品は 0℃以上の保温車を使用していた。特に定温を維持すべき製品は自社で直接配達を行っていた。

3.2.2.5 使用期限

期限 1 年以内のものは期限切迫品として販売先に説明し、確認をとり、了解を得てから納入していた。また、期限が 4 ヶ月未満の製品や 3 ヶ月未満のワクチンは原則として

販売しないが、販売先に説明し、確認、了解を得てから納入する場合もあるとしていた。

3.2.2.6 返品への対応

偽造薬流通防止の観点からも製品外観から医薬品の開封の有無が容易に確認できるような包装が必要だと考えていた。

3.2.2.7 仕分システム

入荷医薬品の検品、分類、仕分け作業にコード（JAN など）や重量管理を取り入れることにより、間違い（商品違い、数量違い、仕分先違い）が防止された。精度が高くなることにより仕分け後の検品作業が軽減、ロット管理、期限管理の省力化された。また、作業進捗状況や作業実勢のログの確認が可能となった。

3.2.2.8 GS-1 コードによる製品管理

ケースについている GS-1 コードには製品名、ロット、使用期限等の情報を読み取ることが可能であるが、現時点では包装販売単位の約半数の GS-1 コード情報は製品名のみ記載であり、ロット、使用期限などは入っていないため、ID ネット情報をもとに目視で確認・入力していた。

そのため、効率性・誤認の点で課題があり、卸としては個装箱の GS-1 コードへのロット、使用期限情報の入力対応の完了を希望していた。

3.2.2.9 その他

実作業を主力であるパート従業員には、自社で教育は行っているが、地方の輸送業者や委託先の教育や品質レベルに問題があると考えていた。

3.3 C 物流センター（卸売販売業、宮城県）

3.3.1 会社概要

医薬品卸売販売業の物流センターであり、配送地域は東北全域、上越及び東京の支店（卸売販売業）、薬局及び医療機関であった。

3.2.1.1 施設概要

鉄骨造 3 階建て（中 2 階構造）であり、延床面積：3 万 1111 m²、1 階と 3 階にトラックバースがあった。

3.2.1.2 特徴

東日本大震災の教訓（C 社の別物流センターでの被害）を基に設計された施設であり、可能な範囲での非自動化、フレキシビリティの高い設備、広大な空スペースの確保（30 年後でも対応できる施設 + 災害時の一時的な在庫量の増加対応等）、災害時の外部との連絡ラインの確保等が行われていた。

大規模災害時の製品供給確保のため 1 階と 3 階にトラックバースを設け、搬入搬出機能を確保していた。また、免震装置、72 時間対応の大型非常用発電機設置、ソーラーパネル設置、災害用ヘリポート設置など隣接及び敷地内設備は災害時の防災基地機能を確保していた。

被災時の自動装置の不具合による製品供給停滞や停止を防ぐため、極力自動化を抑えた設計（非自動化倉庫等）や設備ラインの非固定化（容易にラインを移動・組み替えられる）により、倉庫内のレイアウト変更を可能としていた。

3.3.2 GDP の全般的な状況

3.3.2.1 セキュリティ

IC カードにより従業員全員の入退室当を管理し、重要管理区域では指紋認証によるセキュリティも施されていた。

3.3.2.2 温度管理

保冷庫には自社と警備会社の 2 系統の温度センサーを設置し、ダブル保証を行っており、コールドチェーンとして 4 温度帯に対応していた。

1 階倉庫では 7 カ所に温度計を設置し、1 日 3 回目視による計測及び 4 カ所に設置したロガーによる管理を行っていた。また、3 階倉庫では 6 カ所に温度計を設置し、1 日 3 回目視による計測及び 1 カ所に設置したロガーによる管理を行っていた。

3.3.2.3 入庫と出庫

1 階の 15 カ所の搬入搬出口、3 階の 8 カ所の搬入搬出口にはすべてドックシェルターが設置されており、鼠族、昆虫の侵入を防止していた。また、そのうち 3 基は保冷製品専用となっていた。

3.3.2.4 運送

輸送は空調車を使用し、輸送中の製品の設定温度確保のため自社で開発した保冷箱に保冷剤を組み合わせる温度管理を行っていた。厳密な温度管理の必要な製品については、保冷箱の外表面への温度表示を行っていた。

3.3.2.5 返品への対応

集荷時に預かり伝票を発行し、現品の内容を目視で確認した上で返品伝票としていた。

3.3.2.6 仕分システム

製品はロット情報などから、コンピュータにより保管場所が振り分けられるフリーロケーション方式としており、一品一管理をしていた。また、極力自動化を抑えた設計とし人手によるピッキングを行うことにより、災害、市場変化の対応が可能としていた。そのため、色分けや端末を利用するなどヒューマンエラー減少の工夫を行っていた。コンピュータの示す位置の製品を最大 4 オリコン同時にピッキング可能な手順としており、ピッキングの間違いは 700 万行の発注伝票上の全作業行程のうち、1~2 行であった。

3.3.2.7 GS-1 コードによる管理

ケース単位の GS-1 コードには製品名、使用期限、ロットなどの情報がありロケーションに使用していた。しかし、個別製品の GS-1 コード情報は製品名の情報のみのものが 20%程度あり、ロット、使用期限などは目視で確認していた。

個装箱の GS-1 コードへのロット、使用期限情報の入力対応の完了を希望されていた。

3.3.2.8 その他

実作業の主力であるパート従業員には、実作業の教育訓練を実施している。安全に係る劇薬・毒薬等の意味等についても説明しているが、「医薬品とは」の教育までは実施できていない。

停電に対する備えとして、年1回の頻度で停電のテストを行っていた。第1回目のテストである設備が稼働せず、その原因を調べた結果、設備の制御用のPCが非常用電源に繋がっていなかったことが確認され、停電テストの重要性を認識した。

4. 結論・考察

今回視察した3施設ともに大規模震災時の医薬品供給の維持確保を意識した構造設備であり、全自動化とは異なるコンセプトで運用されていた。その総床面積はA物流センターが約11,200m²、B物流センターが13,500m²、C物流センターが31,000m²と大規模物流センターであり、その供給エリアと配達先はそれぞれ北海道全域の支店（卸売販売業）及び卸売販売業者、支店（卸売販売業）及び薬局及び医療機関、東北全域、上越及び東京の支店（卸売販売業）、薬局及び医療機関であった。

GDPに関わる業務では、3施設とも搬入搬出口すべてにドックシェルターが設置されており、鼠族、昆虫の侵入を防ぐ構造となっていた。また、各施設とも倉庫内の温度管理はロガー及び温度計による目視で行われており、常温管理製品は寒冷地である特性のため凍結防止のための温度管理としている施設があった。保冷库内での要保冷製品の温度管理は要求される指定温度で管理されていた。輸送中の製品温度管理は保冷車や温調車または保冷库により行われ、その方法は各社により異なるものの要求される温度に管理されていた。

今回の視察した医薬品の大規模物流センターである3施設ではGDPガイドライン案で示すセキュリティ、ドックシェルター設置、ピッキング、温度管理、輸送が実践されており、GDPガイドラインに示す医薬品の流通基準は遵守が可能であることが示された。

一方、使用期限の近い製品や返品への対応は各社独自の対応であることや、個装箱のGS-1コードにロットや使用期限情報などが無い製品があるため、目視により確認せざるを得ない状況であり、個装箱のGS-1コードへのロット、使用期限情報の入力対応の完了を希望していた。また、物流センターから各支店へ配送した後の委託業者による医療機関などへの輸送管理に不安があり、教育が必要だなどの発言があった。これらの問題に対しても解消すべき課題であろう。

PIC/S GDPに関する欧州医薬品庁への質問と回答

PIC/S GDP 項目	質問事項	欧州医薬品庁 (EMA) の回答
一般事項	<ul style="list-style-type: none"> EUにおけるGDP査察状況概要と問題点を説明頂きたい。(現地情報交換会にて活動状況査察結果概要等を説明頂きたい) 問題点(温度管理、温度マッピング、温度逸脱、逸脱時の判断方法、) GDPに関する罰則規定はあるのか。 	<p>EUではGDP査察に関連する問題は国ごとに異なり、内部の市場に左右される。例えば、医薬品が低価格の国は、医薬品の価格が高い国の卸売業者に将来的に供給を行おうとする卸売業者のターゲットになる。これはすなわち、医薬品が出ていく方の国では継続的な供給という点における地域的問題が存在するのに対し、到着する側の国ではこれがさほど問題にならないことを意味している。</p> <p>EU域内の大部分の国に影響を及ぼす、一見共通していると思われる問題のいくつかは、2013年に導入されたEU GDPガイドラインの施行に関連するものである。最も顕著な問題は、偽造された医薬品がサプライチェーンに流入する可能性であると考えられる。卸売業者は、それぞれ医薬品の受領と納入を行う顧客と供給者の権限の確立といった領域において、まだ不十分なレベルにあると思われる。事業者の権限に対するチェックが実施されている一部の国でも、これらのチェックは必ずしも適正なものとは限らない。例えば、明細送付元の企業と物理的製品の納入元である企業が異なる場合、卸売業者は明細送付元の企業だけでなく、常に製品納入元の企業の認可状態をチェックしているわけではない。基本的に、卸売業者はサプライチェーンを詳細に把握しているとは限らないのである。</p> <p>共通の問題であると考えられるもう一つの例が、特に温度管理に関する問題をはじめとする機器の適格性評価と工程バリデーションに関連するものである。一部の国では、具体的な温度での保管条件を必要とする医薬品の保管と輸送のシステムが十分に確立されていない(例えば冷蔵庫や輸送ボックスの適格性評価やシステムのバリデーションが実施されていなかった)。</p> <p>卸売業者に関連する罰則は国によって異なり、罰金もあれば禁固もありうる。EU全域において、認可の一時的停止や取り消しが適用される可能性もある。</p>
一般事項	GDP適合認証を第三者機関に委任している国があるか	GDPの適合証明書を第三者組織に委託している国はない。
一般事項	査察頻度(5年毎?)、訪問する査察官の平均人数と査察時間(例:2人、2日等)、頻発するGDP指摘事項、注意を要する問題点	<p>査察は予告なしに行われる場合もあれば、企業に通知される場合もある。査察の頻度は国ごとに異なり、事業者に応じて決まる。</p> <p>卸売業者の認可には有効期限はないが、一般に、査察から次の査察までの最長期間は5年とされることが多い。査察における査察官の人数も国と企業に応じて異なる。通常は、一つの施設に一日あたり一人の査察官が普通である。より規模が大きく、複雑な卸売業者では、もっと多くの査察官が送られ、施設に滞在する日数も多くなる場合がある。GDPによく見られる指摘事項は質問1の回答において詳述する。</p>
一般事項	EUに医薬品を輸出する場合、輸出国の物流センター、輸送業者、上屋、航空会社等、どこからCertificateが必要になるのか。それともforwarderが全業者とAgreementを結び、監査をしていれば一括Forwarderにcertificateが与えられるのか?	<p>輸出証明書は国によって異なり、どのようなタイプの証明書が必要か(例えば税務上の理由、保税蔵置場、委託貨物が国の課税領域に持ち込まれたかどうかの別など)によっても変わってくる。EUへの輸入証明書についても同様である。ここでは、EU域外からの医薬品の輸入は卸売業者が履行できる職務上の機能ではないという点に注意しなければならない。</p> <p>流通卸売は、一般の人々への供給を除く医薬品の調達、保持、納入、輸出で構成されるあらゆる活動として定義されているからである。</p>
1. 適用範囲(対象)	医療用ガスはGDPの対象か?	対象になる。すべての医薬品はGDPの適用対象である。

PIC/S GDP 項目	質問事項	欧州医薬品庁 (EMA) の回答
2. 2. 一般／従業員	卸売業者は組織図が求められているが、輸送業者は不要なのか？	配送業者が流通卸売の認可を保持していない場合（すなわち、その企業が純粋に輸送だけを提供している場合）、GDPは適用されない。GDPは流通卸売業の認可を取得している企業のみ適用される。
2. 3. 責任者	GMPとGDPの組織及び責任者は共通か別か？(GMPとGDPの責任者は兼任できるのか？)	<p>共通である。責任者は製造者と卸売業者の両方の機能を果たすことが可能である。</p> <p>製造者は、自らが製造施設である医薬品については、流通卸売認可の取得義務を免除される。製造者が自社で製造したものではない医薬品の取引を行う場合はこの適用免除には該当せず、この活動に対しては流通卸売の認可が必要になる。すなわち、同じ施設の一つの企業が製造と卸売の両方の認可を保有する可能性があるのである。</p> <p>企業は、すべての認可要件を充足している限り、みずからの品質システムとスタッフをどのように運営するかを自由に決めることができる。</p>
2. 3. 責任者	責任者 (Responsible Person) の資格は何か？ 責任者は管理薬師またはQPですか？ もしそうでなければ、彼らは他の資格（責任者）を持っていますか？	責任者は薬剤師でもよいし、QPでも、あるいは適宜、国内基準に適合すると判断したその他の人員でもよい。責任者に対する欧州レベルでの最低限の資格は定められていない。GDPの知識と経験がある事が望ましい。
2. 5. 衛生	卸・流通に関する衛生管理基準は製造業の倉庫と同レベルが求められていると考えますが。違いはありますか？	違いはない。医薬品の製造者は、自らが製造する製品の流通卸売認可を取得義務は適用されないが、EU GDPガイドラインの要求事項が免除されるわけではない。従って、倉庫の衛生基準は同じと考えるべきである。
2. 5. 衛生	温度管理、湿度管理、粉塵、害虫に対する具体的な管理と指導について、教えてください。	<p>温度および湿度の管理手段は、個々の医薬品のラベルに表示されている要件に応じて異なる。卸売業者は、輸送の間を含め、医薬品をラベルに表示された保管条件と整合する状態に維持しなければならない。その実現方法は個々の卸売業者によって違っていてもよい。能動的な温度管理システムを使用しているケースもあれば、受動的なシステムを使用する卸売業者もある。能動的な温度管理システムの一例としては、倉庫に暖房および冷房システムを適用し、温度を望まれる範囲に維持するという方法がある。</p> <p>また、受動的な温度管理の一例では、常時稼働する暖房および冷房システムは使用せず、倉庫の温度マッピングとモニタリングをベースに、リスクアセスメントの結果に大きく依存して保管を行うというケースがある。能動的な温度管理システムでは、結果的に受動システムよりも温度の変動範囲が小さくなることが多い。輸送および湿度のシステムにも同じ原則を適用することができる。</p> <p>卸売業者は、保管区域を有害生物のいない状態に維持し、妥当なレベルの清浄度を確保するよう徹底しなければならない。</p>
3. 6. 適格性評価 (qualification) 及びバリデーション	輸送プロセスのように毎回条件が異なる（同じトラック、同じ経路、同じ環境条件で輸送する訳ではない）場合には、バリデーションを実施するのは困難で、ペリフィケーションを行うという考えで良いか？ 具体的な事例を用いて、説明頂きたい。	<p>製品の受領から顧客の手に渡るまで、輸送を含む流通卸売のすべての側面に対してバリデーションを実施しなければならない。</p> <p>一例として、卸売業者は、顧客が製品を掌握する時点に至るまでの輸送システムに対し、バリデーションを行うよう義務づけられている。</p> <p>卸売業者が多様な輸送経路を適用して製品を配送するケースでは、すべての経路におけるすべての輸送について直接バリデーションを実施してもよいし、（例えば最長の輸送時間や温度変動の大きさなどの）最悪のシナリオに対するリスクアセスメントを適用してもよい。</p> <p>さらに、GDPに関連するすべての外注活動もGDPガイドラインの対象に含まれており、委託者と受託者がそれぞれ実施しなければならない具体的な側面がある。</p> <p>例えば、輸送を第三者請負業者に外注する卸売業者は、品質技術契約の締結に加え、その企業の監査を実施することが望ましい。また、両者とも管轄当局の査察を受けることになる。</p> <p>バリデーションを必要とするその他のプロセスには、医薬品の回収システムなどがある。</p>

PIC/S GDP 項目	質問事項	欧州医薬品庁 (EMA) の回答
3. 6. 適格性評価 (qualification) 及びバリデーション	PIC/S GMP ANNEX15には「輸送ベリフィケーション」とあるが、輸送におけるバリデーションとベリフィケーションの違いと、どのように実施されているのかを教えてください。	<p>バリデーションと検証の二つの用語は、システムの完全性を確認するための異なる側面を指している。バリデーションは、あるシステムが確実に希望のエンドポイントを実現できるよう徹底するプロセスである。例えば、医薬品の流通システムには、ピッキング、包装、顧客への輸送などが含まれている。それぞれ個別の活動ごとに適格性評価を必要とする機器や側面があるのに対し、正しい製品が正しい顧客に正しい保管条件の範囲内で届けられるよう徹底するためには、プロセス全体を統合しなければならない。</p> <p>プロセスのバリデーションが必要なのは、このためである。一方、システムの検証とは、システムまたは機器が予想される成果に適合していることを確認するためのチェックである。</p>
5. 2. 供給業者の適格性評価	海外製造所に対する当局によるGDP査察は、業態の異なる業者に対してどのように行っているのか。	GDP査察は、流通卸売の認可を保有するすべての施設に対し、同じ基準で実施される。
5. 4. 医薬品の受領	発送品の受領確認は、輸送業者の受領書保管の担保で行われているのか。または、その他どのような方法があるか。	質問の意図が明瞭でない。GDPに関連するすべての側面に対し、適宜、文書上での証拠が求められている。
9. 2. 輸送	GDPに係る全ての輸送は温（湿）度管理がされているのか	<p>医薬品の輸送では、請負業者から特に要請されない限り、製品がラベルに記載されている条件の範囲内に維持されるよう徹底しなければならない。</p> <p>これは薬剤に関連するすべての輸送活動に適用される。医薬品に対し、湿度条件が要求事項として記載されることはそれほど一般的ではない。一般的に、患者はこれらの条件を充足できないからである。薬剤が湿度の影響を受けるケースでは、普通は一次包装材が湿度の影響に対するバリアになることが多い。</p>
9. 2. 輸送	輸送業者の法的位置づけ（どの様なライセンスがあるか。）	<p>輸送は認可を必要としない活動として定義されている。従って、薬剤の輸送のみを実施する企業の場合、流通卸売の認可は不要である。</p> <p>認可が必要になるのは薬剤の調達、保持、供給、輸出を実施する事業者のみである。医薬品に対する責任は、輸送活動が第三者に外注される場合であっても、常に供給を行う卸売業者にある。</p>
9. 2. 輸送	輸送経路はどの程度まで詳細に決定し、定めているか。また、逸脱とならない変更（経路）の許容範囲（+輸送時間）についてどの程度であれば問題なしと判断されるのかご教授いただきたい。	卸売業者は、途中の立ち寄りや潜在的な遅延、条件の相違などを含め、倉庫を出てから顧客までの輸送のバリデーションを実施しなければならない。システムの妥当性が確認されたら、その後のすべての逸脱には報告と調査が必要になる。
9. 2. 輸送	輸送中の温度は規定された範囲内で維持されることとの記載があるが、欧米ではリスクに応じた対応が許容されているのか？	<p>卸売業者は、ラベルに表示された保管条件に従って輸送と保管を実施する必要がある。</p> <p>温度の逸脱が生じた場合、卸売業者は、逸脱が製品に及ぼす影響について、製造者／市販承認取得者から情報を取得しなければならない。これにより、製品の販売が可能かどうかに関する情報を得ることができる。</p>
9. 2. 輸送	どのような根拠データがあれば、輸送中の温度モニタリングが免除されるのか。	<p>質問10に対する回答を参照のこと。</p> <p>輸送システムの妥当性が確認されれば、輸送がこれらのパラメータの範囲内で行われている限り、直接的な監視は不要である。これはコールドチェーン製品の場合にも当てはまる。コールドチェーン製品には温度監視機器が装備されることが多い。</p>
9. 2. 輸送	一時保管（積み替え）の許容時間の定義はあるか（MHRA 36時間etc.）	定義されていない。それぞれの国ごとに独自の要求事項が定められている場合がある。
9. 2. 輸送	輸送ターミナル（ハブ）や空港・港等、一時的な積み替え場所に対してもGDPが適用されるのか。温度管理等を実施していれば（税関等）契約等は締結しなくてよいのか	<p>GDPは、供給者から顧客まで、輸送範囲の全体に適用されることが望ましい。</p> <p>事業者が認可を保有するよう義務づけられるかどうかは場所（すなわち空港や関税フリーゾーン）ではなく、むしろ調達や保持、供給、輸出活動に関与するかどうかによって決まる。</p>

1 **Annex 1**

2 **Manufacture of Sterile Medicinal Products**

3 **Document map**

Section Number	General overview
1. Scope	Additional areas (other than sterile medicinal products) where the general principles of the annex can be applied.
2. Principle	General principles as applied to the manufacture of medicinal products.
3. Pharmaceutical Quality System (PQS)	Highlights the specific requirements of the PQS when applied to sterile medicinal products.
4. Personnel	Guidance on the requirements for specific training, knowledge and skills. Also gives guidance to the qualification of personnel.
5. Premises	General guidance regarding the specific needs for premises design and also guidance on the qualification of premises including the use of barrier technology.
6. Equipment	General guidance on the design and operation of equipment.
7. Utilities	Guidance with regards to the special requirements of utilities such as water, air and vacuum.
8. Production and specific technologies	Discusses the approaches to be taken with regards to aseptic and terminal sterilisation processes. Also discusses different technologies such as lyophilization and Blow Fill Seal (BFS) where specific requirements may be required. Discusses approaches to sterilization of products, equipment and packaging components.
9. Viable and non-viable environmental and process monitoring	<p>This section differs from guidance given in section 5 in that the guidance here applies to ongoing routine monitoring with regards to the setting of alert limits and reviewing trend data.</p> <p>The section also gives guidance on the requirements of Aseptic Process Simulation.</p>
10. Quality control (QC)	Gives guidance on some of the specific Quality Control requirements relating to sterile medicinal products.
11. Glossary	Explanation of specific terminology.

4

5

6 **1 Scope**

7

8 The manufacture of sterile medicinal products covers a wide range of product types, (sterile
9 active substance through to finished dosage form), batch sizes (single unit to multiple units),
10 processes (from highly automated systems to manual processes), primary packaging materials
11 and technologies (e.g. biotechnology, classical small molecule manufacturing and closed
12 systems). This Annex provides general guidance that should be used for all sterile medicinal
13 products and sterile active substances, via adaption, using the principles of Quality Risk
14 Management (QRM), to ensure that microbial, particulate and pyrogen contamination
15 associated with microbes is prevented in the final product.

16

17 The intent of the Annex is to provide guidance for sterile medicinal products. However some
18 of the principles and guidance, such as contamination control strategy, room qualification,
19 classification, monitoring and gowning, may be used to support the manufacture of other
20 products that are not intended to be sterile (such as certain liquids, creams, ointments and low
21 bioburden biological intermediates) but where the control of microbial, particulate and
22 pyrogen contamination, to reduce it as far as possible, is considered important.

23

24 **2 Principle**

25

26 The manufacture of sterile products is subject to special requirements in order to minimize
27 risks of microbiological, particulate and pyrogen contamination. The following key areas
28 should be considered:

29

30 a) Facility, equipment and process design must be optimized qualified and validated
31 according to Annex 11 and Annex15 of EU GMP. The use of appropriate current
32 technologies should be implemented to ensure protection and control of the product
33 from potential extraneous sources of particulate and microbial contamination such as
34 personnel, materials and the surrounding environment.

35

36 b) Personnel must have appropriate skills, training and attitudes with a specific focus
37 on the principles involved in the protection of sterile product during the
38 manufacturing, packaging and distribution processes.

39

40 c) Processes and monitoring systems for sterile product manufacture must be designed,
41 commissioned, qualified and monitored by personnel with appropriate process,
42 engineering and microbiological knowledge.

43

44 Processes, equipment, facilities and manufacturing activities should be managed in
45 accordance with QRM principles that provide a proactive means of identifying, scientifically
46 evaluating and controlling potential risks to quality. Risk assessments should be used to
47 justify alternative approaches to those specified in this Annex only if these alternative
48 approaches meet or surpass the intent of this Annex.

49

50 Quality Assurance is particularly important, and manufacture of sterile products must strictly
51 follow carefully established and validated methods of manufacture and control. A
52 contamination control strategy should be implemented across the facility in order to assess
53 the effectiveness of all the control and monitoring measures employed. This assessment
54 should lead to corrective and preventative actions being taken as necessary.

55

56 The strategy should consider all aspects of contamination control and its life cycle with
57 ongoing and periodic review and update of the strategy as appropriate.

58

59 Contamination control and steps taken to minimise the risk of contamination from microbial
60 and particulate sources are a series of successively linked events or measures. These are
61 typically assessed, controlled and monitored individually but these many sources should be
62 considered holistically.

63

64 The development of such strategies requires thorough technical and process knowledge.
65 Potential sources of contamination are attributable to microbiological and cellular debris (e.g.
66 pyrogens/endotoxins) as well as particulate matter (glass and other visible and sub-visible
67 particles).

68

69 Elements to be considered within such a documented contamination control strategy should
70 include (but not be limited to):

71

72 a) Design of both the plant and process.

73

- 74 b) Equipment and facilities.
75 c) Personnel.
76
77 d) Utilities.
78
79 e) Raw Materials Control – including in-process controls.
80
81 f) Product containers and closures.
82
83 g) Vendor approval – such as key component suppliers, sterilization of components and
84 single use systems, and services.
85
86 h) For outsourced services, such as sterilization, sufficient evidence should be provided
87 to the contract giver to ensure the process is operating correctly.
88
89 i) Process risk assessment.
90
91 j) Process validation.
92
93 k) Preventative maintenance – maintaining equipment and premises (planned and
94 unplanned maintenance) to a standard that will not add significant risk of
95 contamination.
96
97 l) Cleaning and disinfection.
98
99 m) Monitoring systems - including an assessment of the feasibility of the introduction of
100 scientifically sound, modern methods that optimize the detection of environmental
101 contamination.
102
103 n) Prevention – Trending, investigations, corrective and preventive actions (CAPA),
104 root cause determination and the need for more robust investigational tools.
105
106 o) Continuous improvement based on information from the above systems.
107

108 The manufacturer should take all steps and precautions necessary to assure the sterility of the
109 products manufactured within its facilities. Sole reliance for sterility or other quality aspects
110 must not be placed on any terminal process or finished product test.
111

112 Note 1:

113 This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and
114 particulate cleanliness of air, surfaces etc. Reference should be made to other documents such
115 as the EN/ISO Standards and Pharmacopoeial monographs for more detailed guidance.
116

117 Note 2:

118 Where national legislation permits, additional guidance regarding the preparation of
119 unlicensed sterile medicinal products normally performed by healthcare establishments for
120 direct supply to patients, reference may be made to the Annex 1: “Guidelines on the standards
121 required for the sterile preparation of medicinal products” of the PIC/S guide to good
122 practices for the preparation of medicinal products in healthcare establishments, PE 010.
123

124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173

3 Pharmaceutical Quality System (POS)

3.1 The manufacture of sterile medicinal products is a complex activity that requires additional controls and measures to ensure the quality of products manufactured. Accordingly, the manufacturer's Pharmaceutical Quality System (PQS) should encompass and address the specific requirements of sterile product manufacture and ensure that all activities are effectively controlled so that all final products are free from microbial and other contamination. In addition to the PQS requirements detailed in chapter 1 of the EU GMPs, the PQS for sterile product manufacturers should also ensure that:

- a) There is an effective risk management system integrated into the product life cycle to minimise microbial contamination to ensure the safety, quality and efficacy of sterile manufactured product, including assurance of sterility.
- b) The manufacturer has sufficient knowledge and expertise in relation to the products manufactured and the manufacturing methods employed.
- c) Root cause analysis of procedural, process or equipment failure is key to ensure that the risk to product is correctly understood and suitable corrective and preventative actions are implemented.
- d) Risk assessment is performed to identify, assess, eliminate (where applicable) and control contamination risks to prevent contamination, to monitor and detect contamination, and to establish process requirements and acceptance criteria for all elements of a sterile manufacturing process. The risk assessment should be documented and should include the rationale for decisions taken in relation to mitigating risks, discounting of potential risks and residual risk. The risk assessment should be reviewed regularly as part of on-going quality management, during change control and during the periodic product quality review.
- e) Processes associated with the finishing and transport of sterile products should not compromise the finished sterile product in terms of container integrity or pose a risk of contamination and ensure that medicinal products are stored and maintained in accordance with registered storage conditions.
- f) Persons responsible the quality release of sterile medicines should have appropriate access to manufacturing and quality information and possess adequate knowledge and experience in the manufacture of sterile dosage forms and their critical quality attributes in order to be able to ascertain that the medicines have been manufactured in accordance with the registered specification and are of the required safety, quality and efficacy.

3.2 Investigations should be performed into non-conformities, such as sterility test failures or environmental monitoring excursions or deviations from established procedures, with a specific focus regarding the potential impact to sterility, to not only the specific batch concerned but also any other potentially impacted batch. The reasons for including or excluding product from the scope of the investigation should be clearly recorded and justified within the investigation.

174 **4 Personnel**

175 4.1 The manufacturer should ensure that there are sufficient appropriate personnel, suitably
176 qualified and experienced in the manufacture and testing of sterile medicines and any of the
177 specific manufacturing technologies used in the site's manufacturing operations, to ensure
178 compliance with Good Manufacturing Practice applicable to the manufacture of sterile
179 medicinal products.
180

181 4.2 Only the minimum number of personnel required should be present in cleanrooms. The
182 maximum number of operators in critical areas should be determined based on QRM
183 principles, documented in the contamination control strategy, and validated during activities
184 such as initial qualification and aseptic process simulations, so as not to compromise
185 sterility assurance. This is particularly important during aseptic processing. Inspections and
186 controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.
187

188 4.3 All personnel (including those performing cleaning and maintenance) employed in such
189 areas should receive regular training, qualification (including sampling of the operators
190 bioburden, using methods such as contact plates, at key locations e.g. hands arms and chest)
191 and assessment in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This
192 training should include reference to hygiene, cleanroom practices, contamination control,
193 aseptic techniques, and potential safety implications to the patient of a loss of product
194 sterility and in the basic elements of microbiology.
195

196 4.4 The personnel working in a grade A/B cleanroom should be trained for aseptic gowning
197 and aseptic practices. Compliance with aseptic gowning procedures should be assessed and
198 confirmed and this should be periodically reassessed at least annually and should involve
199 both visual and microbiological assessment (using additional locations such as arms and
200 chest). Only trained personnel who have passed the gowning assessment and have
201 participated in a successful aseptic process simulation (APS) test, during which they
202 performed their normal duties, should be authorized to enter any grade A/B area, in which
203 aseptic operations will be conducted, or are being conducted, whilst unsupervised. The
204 microbial monitoring of personnel in the grade A/B area should be performed to assess their
205 aseptic behaviour. This monitoring should take place immediately after completion of a
206 critical intervention and upon each exit from the cleanroom. It should be noted that there
207 should also be an ongoing continuous monitoring program for personnel including some
208 consideration of periodic monitoring under the supervision of the quality unit.
209

210 4.5 There should be systems in place for disqualification of personnel from entry into
211 cleanrooms, based on aspects including ongoing assessment and/or the identification of an
212 adverse trend from the personnel monitoring program. Once disqualified, retraining and
213 requalification is required before permitting the operator to have any further involvement in
214 aseptic practices. This should include consideration of participation in a successful Aseptic
215 Process Simulation (APS).
216

217 4.6 Manufacturers should establish written procedures outlining the process by which
218 outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors)
219 need to be brought into grade A/B areas. Access by these persons should only be given in
220 exceptional circumstances, evaluated and recorded in accordance with the PQS.
221

222 4.7 High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in

223 the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any specific health
224 conditions or ailments which may cause the shedding of abnormal numbers or types of
225 contaminants and therefore preclude clean room access; periodic health checks for such
226 conditions should be performed. Actions to be taken with regard to personnel who
227 could be introducing an undue microbiological hazard should be described in
228 procedures decided by a designated competent person.
229

230 4.8 Staff who have been engaged in the processing of human or animal tissue materials or of
231 cultures of micro-organisms, other than those used in the current manufacturing process, or
232 any activities that may have a negative impact to quality, e.g. microbial contamination,
233 should not enter sterile product areas unless rigorous, clearly defined and effective entry
234 procedures have been followed.
235

236 4.9 Wristwatches, make-up and jewellery and other personal items such as mobile phones
237 should not be allowed in clean areas.
238

239 4.10 Changing and hand washing should follow a written procedure designed to minimize
240 contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.
241 Garments should be visually checked for cleanliness and integrity prior to entry to the clean
242 room. For sterilized garments, particular attention should be taken to ensure that garments
243 and eye coverings have been sterilized and that their packaging is integral before use. Re-
244 usable garments should be replaced based at a set frequency determined by qualification or if
245 damage is identified.
246

247 4.11 The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of
248 the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from
249 contamination.
250

251 4.12 The description of clothing required for each grade is given below:
252

253 a) Grade D: Hair, beards and moustaches should be covered. A general protective suit
254 and appropriately disinfected shoes or overshoes should be worn. Appropriate
255 measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean
256 area.
257

258 b) Grade C: Hair, beards and moustaches should be covered. A single or two-piece
259 trouser suit gathered at the wrists and with high neck and appropriately disinfected or
260 sterilized shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no
261 fibres or particulate matter.
262

263 c) Grade A/B: Sterile headgear should totally enclose hair and facial hair; it should be
264 tucked into the neck of the sterile suit; a sterile face mask and sterile eye coverings
265 should be worn to cover all facial skin and prevent the shedding of droplets and
266 particles. Appropriate sterilized, non-powdered rubber or plastic gloves and
267 sterilized footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the
268 footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed
269 virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.
270 Garments should be packed and folded in such a way as to allow operators to change
271 into the garments with contact to the outer surfaces of the garment reduced to a
272 minimum.

273
274 Note: This is minimum guidance and higher standards of clothing may be required
275 dependent on the processes performed in the specific area.

276 4.13 Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and
277 C rooms. It is recommended that facility suits, including dedicated socks be worn before
278 entry to change rooms for grade C and B. Where clothing is reused this should be
279 considered as part of the qualification.

280
281 4.14 For every worker in a grade A/B area, clean sterilized protective garments (including
282 eye coverings and masks) of an appropriate size should be provided at each work session.
283 Gloves should be regularly disinfected during operations. Garments and gloves should be
284 changed at least for every working session.

285
286 4.15 Clean area clothing should be cleaned, handled and worn in such a way that it does
287 not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should
288 follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable.
289 Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding
290 of particles. After washing and before sterilization, garments should be checked for
291 integrity.

292
293 4.16 Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, should be
294 kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical to
295 avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity.
296 Operators performing aseptic operations should adhere to strict aseptic technique at all
297 times. To prevent changes in air currents that introduce lower quality air, movement
298 adjacent to the critical area should be restricted and the obstruction of the path of the
299 unidirectional airflow must be avoided. The ambient temperature and humidity should be
300 set to prevent shedding due to operators becoming too cold (leading to excessive movement)
301 or too hot.

302 **5 Premises**

303
304
305 5.1 The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas, entry to
306 which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials.
307 Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with
308 air which has passed through filters of an appropriate efficiency.

309
310 5.2 The various operations of component preparation, product preparation and filling should
311 be carried out with appropriate technical and operational separation measures within
312 the clean area.

313
314 5.3 For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades of clean room can be
315 distinguished.

316
317
318 Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open
319 ampoules and vials, making aseptic connections. Normally, such conditions are
320 provided by a localised air flow protection, such as laminar air flow work stations or
321 isolators. Unidirectional air flow systems should provide a homogeneous air speed in a
322 range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value), the point at which the air speed

323 measurement is taken should be clearly justified in the protocol. During initial
324 qualification and requalification air speeds may be measured either close to the
325 terminal air filter face or at the working height, Where ever the measurement is taken
326 it is important to note that the key objective is to ensure that air visualization studies
327 should correlate with the airspeed measurement to demonstrate air movement that
328 supports protection of the product and open components with unidirectional air at the
329 working height, where high risk operations and product and components are exposed.
330 The maintenance of unidirectional airflow should be demonstrated and validated
331 across the whole of the grade A area. Entry into the grade A area by operators should
332 be minimized by facility, process and procedural design.
333

334 Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for
335 the grade A zone. In general, only grade C cleanrooms should interface with the grade
336 B aseptic processing area.

337 Lower grades can be considered where isolator technology is used (refer to clause
338 5.19-5.20).
339

340 Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of
341 sterile products.
342

343 5.4 In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in
344 order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to
345 permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants, where used.
346

347 5.5 To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be no uncleanable
348 recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors
349 should be designed to avoid uncleanable recesses.
350

351 5.6 Materials liable to generate fibres should not be permitted in clean areas
352

353 5.7 False ceilings should be designed and sealed to prevent contamination from the space
354 above them.
355

356 5.8 Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas. In other areas air breaks
357 should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade
358 rooms should be fitted with traps or water seals to prevent back flow and should be regularly
359 cleaned and disinfected.
360

361 5.9 Airlocks should be designed and used to provide physical separation and to minimize
362 microbial and particulate contamination of the different areas, and should be present for
363 material and personnel moving from different grades, typically airlocks used for personnel
364 movement are separate to those used for material movement. They should be flushed
365 effectively with filtered air. The final stage of the airlock should, in the at-rest state, be the
366 same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering
367 and leaving clean areas is generally desirable.
368

369 a) Personnel airlocks. A cascade concept should be followed for personnel (e.g. from
370 grade D to grade C to grade B). In general hand washing facilities should be
371 provided only in the first stage of the changing rooms.
372

- 373 b) Material airlocks (used for materials and equipment).
374
375 i. Pass through hatches without active filtered air supply should be avoided. If
376 necessary, provisions and procedures should be in place to avoid any risk of
377 contamination (e.g. by the incoming material or by entering air).
378
379 ii. For airlocks leading to grade A and B areas, only materials and equipment that
380 have been included as part of the qualification list should be allowed to be
381 transferred into the grade A/B area via the air lock or pass through; the
382 continuity of grade A should be maintained in the aseptic core when the
383 materials have to be transferred from grade B to grade A areas, consideration
384 should be given to listing these items on an authorized list. Any unapproved
385 items that require transfer should be an exception. Appropriate risk evaluation
386 and mitigation strategies should be applied and recorded as per the
387 manufacturer's contamination control strategy and should include a specific
388 sanitisation and monitoring regime approved by quality assurance.
389
390 iii. The movement of material from clean not classified (CNC) to grade C should
391 be based on QRM principles, with cleaning and disinfection commensurate
392 with the risk.
393

394 5.10 Both airlock doors should not be opened simultaneously. The opening of more than
395 one door at a time should be prevented, for airlocks leading to grade A and B an interlocking
396 system should usually be used; for airlocks leading to grade C and D at least a visual and/or
397 audible warning system should be operated. Where required to maintain zone segregation, a
398 time delay between the closing and opening of interlocked doors should be established.
399

400 5.11 A HEPA or ULPA filtered air supply should maintain a positive pressure and an
401 air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and
402 should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure
403 differential of 10 - 15 Pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the
404 protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a
405 product and cleaned components which contact the product are exposed. The
406 recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be
407 modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly
408 toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of
409 facilities, e.g. the clean rooms and HVAC, and the treatment of air leaving a clean area
410 may be necessary for some operations.
411

412 5.12 It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk,
413 e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle-
414 generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.

415 Air flow patterns should be visualised in grade A/B areas to evaluate if airflow is
416 unidirectional. Where unidirectional air flow is not demonstrated, corrective actions, such as
417 design improvements, should be implemented. In the other areas, the need to demonstrate
418 the air flow patterns should be based on a risk assessment. Air flow pattern studies should be
419 performed under dynamic conditions. Video recordings of the airflow patterns are
420 recommended. The outcome of the air visualisation studies should be considered when
421 establishing the facility's environmental monitoring program.
422

423 5.13 A warning system should be provided to indicate failure in the air supply and reduction
424 of pressure differentials below set limits. Indicators of pressure differences should be fitted
425 between areas, based on QRM principles. These pressure differences should be recorded
426 regularly or otherwise documented.

427
428 5.14 Consideration should be given to designing facilities that permit observation of
429 activities from outside the clean areas, e.g. through the provision of windows or remote
430 camera access with a complete view of the area and processes to allow observation and
431 supervision without entry.

432 433 **Barrier Technologies** 434

435 5.15 Isolator or Restricted Access Barrier System (RABS) technologies, and the associated
436 processes, should be designed so as to provide maximum protection of the grade A
437 environment. The transfer of materials into and out of the RABS or isolator is one of the
438 greatest potential sources of contamination and therefore the entry of additional materials
439 following sterilisation should be minimized. Any activities that potentially compromise the
440 sterility assurance of the critical zone should be assessed and controls applied if they cannot
441 be eliminated.

442
443 5.16 The design of the RABS or isolator shall take into account all critical factors associated
444 with these technologies, including the quality of the air inside and the surrounding area, the
445 materials and component transfer, the decontamination, disinfection or sterilization processes
446 and the risk factors associated with the manufacturing operations and materials, and the
447 operations conducted within the critical zone.

448
449 5.17 The critical zone of the RABS or isolator used for aseptic processes should meet grade
450 A with unidirectional air flow. Under certain circumstances turbulent airflow may be justified
451 in a closed isolator when proven to have no negative impact on the product. The design of the
452 RABS and open isolators should ensure a positive airflow from the critical zones to the
453 surrounding areas; negative pressure isolators should only be used when containment of the
454 product is considered essential.

455
456 5.18 For RABS, the background environment should meet grade B. For open RABS, or
457 where doors may be very rarely opened during processing, and studies should be performed
458 to demonstrate the absence of air ingress.

459
460 5.19 For open, positive pressure isolators or closed isolators with decontamination by a
461 sporicidal agent, the surrounding area should correspond to a minimum of grade D. The
462 disinfection regime should be included as a key consideration when performing the risk
463 assessment to design the contamination control strategy for an isolator.

464
465 5.20 For isolators, the required background environment can vary depending on the design of
466 the isolator, its application and the methods used to achieve bio-decontamination.

467 The decision as to the supporting background environment should be documented in a risk
468 assessment where additional risks are identified, such as for negative pressure isolators.
469 Where items are introduced to the isolator after disinfection then a higher grade of
470 background should be considered.

471

472 5.21 Glove systems, as well as other parts of an isolator, are constructed of various materials
 473 that can be prone to puncture and leakage. The materials used shall be demonstrated to have
 474 good mechanical and chemical resistance. Integrity testing of the barrier systems and leak
 475 testing of the isolator and the glove system should be performed using visual, mechanical and
 476 physical methods. They should be performed at defined periods, at a minimum of the
 477 beginning and end of each batch, and following any intervention that may affect the integrity
 478 of the unit.

479
 480 5.22 Decontamination processes of an isolator or RABS should be validated and controlled in
 481 accordance with defined parameters. Evidence should also be available to demonstrate that
 482 the agent does not affect any process performed in the isolator or RABS, such as having an
 483 adverse impact on product or sterility testing.

484
 485 **Clean room and clean air device qualification**
 486

487 5.23 Clean rooms and clean air devices (clean areas) for the manufacture of products
 488 should be qualified according to the required characteristics of the environment. Each
 489 manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the
 490 operational state in order to minimize the risks of particulate or microbial contamination
 491 of the product or materials being handled.

492
 493 Note: Classification is a method of assessing the level of air cleanliness against a
 494 specification for a cleanroom or clean area device by measuring the airborne particle
 495 concentration. The classification is part of the qualification of a clean area.

496
 497 5.24 Clean rooms and clean air devices should be qualified in accordance with Annex 15 of
 498 EU GMP. Reference for the classification of the clean rooms and clean air devices can be
 499 found in the ISO 14644 series of standards.

500
 501 5.25 For classification, the airborne particles equal to or greater than 0.5 µm should be
 502 measured. This measurement should be performed both at rest and in operation. The
 503 maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in table 1.
 504

505 Table 1: **Maximum permitted airborne particle concentration during classification**

Grade	Maximum permitted number of particles equal to or greater than 0.5 µm		
	At rest equal to or greater than 0.5 µm per m ³	In operation equal to or greater than 0.5 µm per m ³	ISO classification in operation/at rest
A	3 520	3 520	5/5
B	3 520	352 000	5/7
C	352 000	3 520 000	7/8
D	3 520 000	Not defined ^(a)	8

506

507 (a) For grade D, no “in operation” limits are defined; the company should establish in
508 operation limits based on a risk assessment and on historical data, where applicable.
509

510 5.26 For initial classification the minimum number of sampling locations can be found in ISO
511 14644 Part 1. However, a higher number of samples and sample volume is typically required
512 for the aseptic processing room and the immediately adjacent environment (grade A/B) to
513 include consideration of all critical processing locations such as point of fill stopper bowls.
514 With the exception of the aseptic processing room, the sampling locations should be
515 distributed evenly throughout the area of the clean room. For later stages of qualification and
516 classification, such as performance qualification, locations should be based on a documented
517 risk assessment and knowledge of the process and operations to be performed in the area
518

519 a) The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite
520 of clean rooms.
521

522 b) The definition of “at rest” is the room complete with all HVAC systems, utilities
523 functioning and with manufacturing equipment installed as specified but without
524 personnel in the facility and the manufacturing equipment is static.
525

526 c) The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the
527 defined operating mode with the specified number of personnel working.
528

529 d) “In operation” classification, qualification and requalification may be performed
530 during normal operations, simulated operations or during aseptic process simulations
531 (where worst case simulation is required).
532

533 e) The particle limits given in Table 1 above for the “at rest” state should be achieved
534 after a “clean up” period on completion of operations. The "clean up" period should
535 be determined during the initial classification of the rooms.
536

537 f) In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to
538 reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state.
539

540 5.27 The microbial load of the clean rooms should be determined as part of the clean room
541 qualification. The recommended maximum limits for microbial contamination during
542 qualification for each grade are given in table 2.
543

544 Table 2: **Recommended limits for microbial contamination in operation**

Grade	air sample cfu/m ³	settle plates (diameter 90 mm) cfu/4 hours ^(a)	contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A ^(b)	1	1	1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

545
546 (a) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are
547 exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used, no

548 recalculation is necessary. Settle plates should be exposed for the duration of critical
549 operations and changed as required after 4 hours.

550 (b) It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered;
551 any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

552 Note: For qualification of personnel, the limits given for contact plates and glove
553 prints in table 6 should be applied.

554
555 5.28 Clean room qualification (including classification) should be clearly differentiated from
556 operational process environmental monitoring.

557
558 5.29 Clean rooms should be requalified periodically and after changes to equipment, facility
559 or processes based on the principles of QRM. For grade A and B zones, the maximum time
560 interval for requalification is 6 months. For grades C and D, the maximum time interval for
561 requalification is 12 months.

562
563 5.30 Other characteristics, such as temperature and relative humidity, depend on the product
564 and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the
565 defined cleanliness standard.

566 **Disinfection**

567
568
569 5.31 The disinfection of clean areas is particularly important. They should be cleaned and
570 disinfected thoroughly in accordance with a written programme (for disinfection to be
571 effective, cleaning to remove surface contamination must be performed first)., More than one
572 type of disinfecting agent should be employed, and should include the periodic use of a
573 sporicidal agent. Disinfectants should be shown to be effective for the duration of their in use
574 shelf-life taking into consideration appropriate contact time and the manner in and surfaces
575 on which they are utilized. Monitoring should be undertaken regularly in order to show the
576 effectiveness of the disinfection program and to detect the development of resistant and/or
577 spore forming strains. Cleaning programs should be effective in the removal of disinfectant
578 residues.

579
580 5.32 Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination;
581 dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for
582 defined periods. Disinfectants and detergents used in grade A and B areas should be sterile
583 prior to use.

584
585 5.33 Disinfectants should be shown to be effective when used on the specific facilities,
586 equipment and processes that they are used in.

587
588 5.34 Fumigation or vapour disinfection of clean areas such as Vapour Hydrogen Peroxide
589 (VHP) may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.

590 **6 Equipment**

591
592
593 6.1 A written, detailed description of the equipment design should be produced (including
594 diagrams as appropriate) and kept up to date. It should describe the product and other critical
595 gas and fluid pathways and controls in place.

596

597 6.2 Equipment monitoring requirements should be determined during qualification. Process
598 alarm events should be reviewed and approved and evaluated for trends.

599
600 6.3 As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so
601 that operations, maintenance, and repairs can be carried out outside the clean area, if
602 maintenance has to be performed in the clean area then precautions such as additional
603 disinfection and additional environmental monitoring should be considered. If sterilization is
604 required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.

605
606 6.4 When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area
607 should be cleaned, disinfected and/or sterilized where appropriate, before processing
608 recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been
609 maintained during the work.

610
611 6.5 The cleaning process should be validated so that it can be demonstrated that it:

612
613 a) Can remove any residues that would otherwise create a barrier between the
614 sterilizing agent and the equipment surfaces.

615
616 b) Prevents chemical and particulate contamination of the product during the process
617 and prior to disinfection.

618
619 6.6 All critical surfaces that come into direct contact with sterile materials should be sterile.

620
621 6.7 All equipment such as sterilizers, air handling and filtration systems, water
622 treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to qualification,
623 monitoring and planned maintenance; their return to use should be approved.

624
625 6.8 A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and
626 a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilized (e.g.
627 in a sterilizing tunnel).

628
629 6.9 Particle counters should be qualified (including sampling tubing). Portable particle
630 counters with a short length of sample tubing should be used for qualification purposes.
631 Isokinetic sample heads shall be used in unidirectional airflow systems.

632
633 6.10 Where unplanned maintenance of equipment critical to the sterility of the product is to
634 be carried out, an assessment of the potential impact to the sterility of the product should be
635 performed and recorded.

636 637 7 Utilities

638
639 7.1 The nature and amount of controls associated with utilities should be commensurate with
640 the risk associated with the utility determined via risk assessment.

641
642 7.2 In general higher risk utilities are those that:

643
644 a) Directly contact product e.g. compressed gases.

645
646 b) Contact materials that ultimately will become part of the product.

647
648 c) Control contamination of surfaces that contact the product.
649
650 d) Or otherwise directly impact the product.
651
652 7.3 Utilities should be installed, operated and maintained in a manner to ensure the utility
653 functions as expected.
654
655 7.4 Results for critical parameters of the high risk utility should be subject to regular trend
656 analysis to ensure that system capabilities remain appropriate.
657
658 7.5 Current drawings should be available that identify critical system attributes such as:
659 pipeline flow, pipeline slopes, pipeline diameter and length, tanks, valves, filters, drains and
660 sampling points.
661
662 7.6 Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create
663 recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.
664
665 **Water systems**
666
667 7.7 Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and
668 maintained to minimize the risk of microbial contamination and proliferation so as to ensure a
669 reliable source of water of an appropriate quality. Water produced should comply with the
670 current monograph of the relevant Pharmacopeia.
671
672 7.8 Water for injections (WFI) should be produced from purified water, stored and distributed
673 in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a
674 temperature above 70°C. Where the WFI is produced by methods other than distillation
675 further techniques post Reverse osmosis (RO) membrane should be considered such as
676 nanofiltration, and ultra-filtration.
677
678 7.9 Water systems should be validated to maintain the appropriate levels of physical,
679 chemical and microbial control, taking seasonal variation into account.
680
681 7.10 Water flow should remain turbulent through the pipes to prevent microbial adhesion.
682
683 7.11 The water system should be configured to prevent the proliferation of microorganisms,
684 e.g. sloping of piping to provide complete drainage and the avoidance of dead legs. Where
685 filters are included in the system, special attention should be taken with regards to the
686 monitoring and maintenance of these filters.
687
688 7.12 Where WFI storage tanks are equipped with hydrophobic bacteria retentive vent filters
689 the filters should be sterilized, and the integrity of the filter tested before and after use.
690
691 7.13 To prevent the formation of biofilms, sterilization or disinfection or regeneration of
692 water systems should be carried out according to a predetermined schedule and also when
693 microbial counts exceed action and alert limits. Disinfection of a water system with
694 chemicals should be followed by a validated rinsing procedure. Water should be analyzed
695 after disinfection/regeneration; results should be approved before the start of use of the
696 water system.

697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746

7.14 A suitable sampling schedule should be in place to ensure that representative water samples are obtained for analysis on a regular basis.

7.15 Regular ongoing chemical and microbial monitoring of water systems should be performed with alert limits based on the qualification that will identify an adverse trend in the performance of the systems. Sampling should include all outlets and user points at a specified interval. A sample from the worst case sample point, e.g. the end of the distribution loop return, should be included each time the water is used for manufacturing and manufacturing processes. A breach of an alert limit should trigger review and follow-up, which might include investigation and corrective action. Any breach of an action limit should lead to a root cause investigation and risk assessment.

7.16 WFI systems should include continuous monitoring systems such as Total Organic Carbon (TOC) and conductivity.

Steam used for sterilization

7.17 Purified water, with a low level of endotoxin, should be used as the minimum quality feed water for the pure steam generator.

7.18 Steam used for sterilization processes should be of suitable quality and should not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment. The quality of steam used for sterilization of porous loads and for Steam-In-Place (SIP) should be assessed periodically against validated parameters. These parameters should include consideration of the following examples: non-condensable gases, dryness value (dryness fraction), superheat and steam condensate quality.

Compressed gases and vacuum systems

7.19 Compressed gases that come in direct contact with the product/container primary surfaces should be of appropriate chemical, particulate and microbiological purity, free from oil with the correct dew point specification and, where applicable, comply with appropriate pharmacopoeial monographs. Compressed gases must be filtered through a sterilizing filter (with a nominal pore size of a maximum of 0.22µm) at the point of use. Where used for aseptic manufacturing, confirmation of the integrity of the final sterilization gas filter should be considered as part of the batch release process.

7.20 There should be prevention of backflow when any vacuum or pressure system is shut off.

Cooling systems

7.21 Major items of equipment associated with hydraulic and cooling systems should, where possible, be located outside the filling room. Where they are located inside the filling room there should be appropriate controls to contain any spillage and/or cross contamination associated with the hydraulics of cooling system fluids.

7.22 Any leaks from the cooling system must be detectable (i.e. an indication system for leakage). In addition, there must be adequate cooling flow within the system.

747

748 7.23 The cooling circuit should be subject to leak testing both periodically and following any
749 maintenance.

750

751 7.24 There should be periodic cleaning/disinfection of both the vacuum system and cooling
752 systems.

753

754 **8 Production and Specific Technologies**

755

756 **Terminally sterilized products**

757

758 8.1 Preparation of components and most products should be done in at least a grade
759 D environment in order to give a low risk of microbial, pyrogen and particulate
760 contamination, so that the product is suitable for filtration and sterilization. Where the
761 product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the
762 product actively supports microbial growth and/or must be held for a long periods before
763 sterilisation and/or is not processed mainly in closed vessels), then preparation should be
764 carried out in a grade C environment.

765

766 8.2 Filling of products for terminal sterilization should be carried out in at least a grade
767 C environment.

768

769 8.3 Where the product is at an unusual risk of contamination from the environment because, for
770 example, the filling operation is slow, the containers are wide necked or are necessarily
771 exposed for more than a few seconds before closing, or the product is held for extended periods
772 prior to terminal sterilization, then the product should be filled in a grade A zone with at least a
773 grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and
774 emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal
775 sterilization.

776

777 8.4 Processing of the bulk solution should include a filtration step to reduce bioburden levels
778 and particulates prior to filling into the final product containers.

779

780 8.5 Examples of operations to be carried out in the various grades are given in table 3.

781

782 **Table 3: Examples of operations and grades they should be performed in for**
783 **terminally sterilized products**

A	Filling of products, when unusually at risk.
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products.
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling.

784

785 **Aseptic preparation**

786

787 8.6 Aseptic processing is the handling of sterile product, containers and/or devices in a
788 controlled environment, in which the air supply, materials and personnel are regulated to
789 prevent microbial contamination. Additional requirements apply to Restricted Access Barrier
790 Systems (RABS) and isolators (refer clauses 5.15-5.22).

791

792 8.7 The aseptic process should be clearly defined. The risks associated with the aseptic
793 process, and any associated requirements, should be identified, assessed and appropriately
794 controlled. The site's contamination control strategy should clearly define the acceptance
795 criteria for these controls, requirements for monitoring and the review of their effectiveness.
796 Methods and procedures to control these risks should be described and implemented.
797 Residual risks should be justified.

798

799 8.8 Precautions to minimise microbiological, pyrogen and particulate contamination

800 should be taken, as per the site's contamination control strategy, during the preparation of
 801 the aseptic environment, during all processing stages, including the stages before and after
 802 filter sterilization, and until the product is sealed in its final container. Materials liable to
 803 generate fibres should not be permitted in clean areas.

804
 805 8.9 Where possible, the use of equipment such as RABS, isolators or closed systems, should
 806 be considered in order to reduce the need for interventions into the grade A environment and
 807 minimize the risk of contamination. Automation of processes should also be considered to
 808 remove the risk of contamination by interventions (e.g. dry heat tunnel, automated lyophilizer
 809 loading, SIP).

810
 811 8.10 Examples of operations to be carried out in the various environmental grades are given in
 812 the table 4.

813
 814 **Table 4: Examples of operations and which grades they should be performed in**
 815

A	Critical processing zone. Aseptic assembly of filling equipment. Aseptic connections (should be sterilized by steam-in-place whenever feasible). Aseptic compounding and mixing. Replenishment of sterile product, containers and closures. Removal and cooling of items from heat sterilizers. Staging and conveying of sterile primary packaging components. Aseptic filling, sealing, transfer of open or partially stoppered vials, including interventions. Loading and unloading of a lyophilizer
B	Direct support zone for the critical processing (grade A) zone. Transport and preparation of packaged equipment, components and ancillary items for introduction into the grade A zone. Removal of sealed product from the grade A zone.
C	Preparation of solutions to be filtered.
D	Cleaning of equipment. Handling of components, equipment and accessories after washing. Assembly of cleaned equipment to be sterilized.

816
 817 Note: If Isolators are used then a risk assessment should determine the necessary
 818 background environment grade; at least a minimum of grade D should be used. Refer
 819 clauses 5.19-5.20.

820
 821 8.11 Where the product is not subsequently sterile filtered, the preparation of equipment,
 822 components and ancillary items and products should be done in a grade A environment with
 823 a grade B background.

824
 825 8.12 Preparation and filling of sterile products such as ointments, creams, suspensions and
 826 emulsions should be performed in a grade A environment, with a grade B background, when
 827 the product and components are exposed and the product is not subsequently filtered or
 828 sterilized.

829

830 8.13 Unless subsequently sterilized by steam-in-place or conducted with validated intrinsic
831 sterile connection devices, aseptic connections should be performed in a grade A
832 environment with a grade B background (or in an isolator with a suitable background), in a
833 way that minimizes the potential contamination from the immediate environment, e.g. from
834 operators or boundaries with lower grades. Aseptic connections, including those performed to
835 replace equipment, should be appropriately assessed and their effectiveness verified as
836 acceptable by process simulation tests. (For requirements regarding intrinsic sterile
837 connection devices (refer clause 8.115).

838
839 8.14 The transfer of partially closed containers to a lyophilizer, should be done under
840 grade A conditions (e.g. HEPA filtered positive pressure) at all times and, where possible,
841 without operator intervention. Portable transfer systems (e.g. transfer carts, portable Laminar
842 Flow Work Stations, etc.) should ensure that the integrity of transfer system is maintained
843 and the process of transfer should minimize the risk of contamination.

844
845 8.15 Aseptic manipulations (including non-intrinsic aseptic connections) should be
846 minimized using engineering solutions such as the use of preassembled and sterilized
847 equipment. Whenever feasible, product contact piping and equipment should be pre-
848 assembled, then cleaned and sterilized in place. The final sterile filtration should be carried
849 out as close as possible to the filling point and downstream of aseptic connections wherever
850 possible

851
852 8.16 The duration for each aspect of the aseptic manufacturing process should be limited to a
853 defined and validated maximum, including:

- 854
- 855 a) Time between equipment, component, and container cleaning, drying and
856 sterilization.
 - 857
 - 858 b) Holding time for sterilized equipment, components, and containers prior to and
859 during filling/assembly.
 - 860
 - 861 c) The time between the start of the preparation of a solution and its sterilization or
862 filtration through a micro-organism-retaining filter. There should be a set maximum
863 permissible time for each product that takes into account its composition and the
864 prescribed method of storage.
 - 865
 - 866 d) Aseptic assembly.
 - 867
 - 868 e) Holding sterile product prior to filling.
 - 869
 - 870 f) Filling.
 - 871
 - 872 g) Maximum exposure time of sterilized containers and closures in the critical
873 processing zone (including filling) prior to closure.
 - 874

875 **Finishing of sterile products**

876
877 8.17 Partially stoppered vials or prefilled syringes should be maintained under grade A
878 conditions (e.g. use of isolator technology, grade A with B background, with physical
879 segregation from operators) or grade A LAF carts (with suitable grade B background

880 environment and physical segregation from operators) at all times until the stopper is fully
881 inserted.

882

883 8.18 Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed
884 by fusion, e.g. Form-Fill-Seal Small Volume Parenteral (SVP) & Large Volume
885 Parenteral (LVP) bags, glass or plastic ampoules, should be subject to 100% integrity
886 testing. Samples of other containers should be checked for integrity utilising validated
887 methods and in accordance with QRM, the frequency of testing should be based on the
888 knowledge and experience of the container and closure systems being used. A statistically
889 valid sampling plan should be utilized. It should be noted that visual inspection alone is
890 not considered as an acceptable integrity test method.

891

892 8.19 Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of vacuum after an
893 appropriate, pre-determined period and during shelf life.

894

895 8.20 The container closure integrity validation should take into consideration any
896 transportation or shipping requirements.

897

898 8.21 As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of non-
899 viable particulates, the equipment should be located at a physically separate station
900 equipped with adequate air extraction.

901

902 8.22 Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilized caps or as a
903 clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials
904 should be protected by grade A conditions up to the point of leaving the aseptic
905 processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a grade A air supply
906 until the cap has been crimped. Where capping is a manual process it must be performed in
907 grade A conditions with a grade B background.

908

909 8.23 In the case where capping is conducted as a clean process with grade A air supply
910 protection, vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping.
911 Appropriately validated, automated methods for stopper height detection should be in place.
912 Microbial ingress studies (or alternative methods) should be utilized to determine the
913 acceptable stopper height displacement.

914

915 8.24 Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology
916 should be used to prevent direct contact with the vials and to minimize microbial
917 contamination.

918

919 8.25 RABS and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and
920 minimising direct human interventions into the capping operation.

921

922 8.26 All filled containers of parenteral products should be inspected individually for
923 extraneous contamination or other defects. QRM principles should be used for
924 determination of defect classification and criticality. Factors to consider include, but are not
925 limited, to the potential impact to the patient of the defect and the route of administration.
926 Different defect types should be categorized and batch performance analyzed. Batches with
927 unusual levels of defects, when compared to routine defect levels for the process, should
928 lead to investigation and consideration of partial or the whole rejection of the batch
929 concerned. A defect library should be generated and maintained which captures all known

930 defects. The defect library can be used as a training tool for production and quality
931 assurance personnel. Critical defects should not be identified during any subsequent
932 sampling of acceptable containers as it indicates a failure of the original inspection process.
933

934 8.27 When inspection is done manually, it should be done under suitable and controlled
935 conditions of illumination and background. Inspection rates should be appropriately
936 validated. Operators performing the inspection should undergo robust visual inspection
937 qualification (whilst wearing corrective lenses, if these are normally worn) at least annually.
938 The qualification should be undertaken using appropriate sample sets and taking into
939 consideration worst case scenarios (e.g. inspection time, line speed (where the product is
940 transferred to the operator by a conveyor system), component size or fatigue at the end of
941 shift) and should include consideration of eyesight checks. Operator distractions should be
942 removed and frequent breaks of appropriate duration from inspection should be taken.
943

944 8.28 Where automated methods of inspection are used, the process should be validated to
945 detect known defects with sensitivity equal to or better than manual inspection methods and
946 the performance of the equipment checked prior to start up and at regular intervals.
947

948 8.29 Results of the inspection should be recorded and defect types and levels trended. Reject
949 rates for the various defect types should also be trended. Investigations should be performed
950 as appropriate to address adverse trends or discovery of new defect types. Impact to product
951 on the market should be assessed as part of this investigation.
952

953 **Sterilization**

954

955 8.30 Where possible, finished product should be terminally sterilized using a validated and
956 controlled sterilization process as this provides a greater assurance of sterility than a
957 validated and controlled sterilizing filtration process and/or aseptic processing. Where it is
958 not possible for a product to undergo a sterilisation, consideration should be given to using
959 terminal bioburden reduction steps, such as heat treatments (pasteurization), combined with
960 aseptic processing to give improved sterility assurance.
961

962 8.31 The selection, design and location of the equipment and cycle/programme used for
963 sterilization should be decided using QRM principles. Critical parameters should be defined,
964 controlled, monitored and recorded.
965

966 8.32 There should be mechanisms in place to detect a cycle that does not conform to the
967 validated parameters. Any failed or atypical sterilization cycles must be formally
968 investigated.
969

970 8.33 All sterilization processes should be validated. Particular attention should be given
971 when the adopted sterilization method is not described in the current edition of the
972 Pharmacopoeia, or when it is used for a product which is not a simple aqueous
973 solution. Where possible, heat sterilization is the method of choice. Regardless, the
974 sterilization process must be in accordance with the registered marketing and
975 manufacturing specifications.
976

977 8.34 Before any sterilization process is adopted, its suitability for the product and equipment
978 and its efficacy in achieving the desired sterilizing conditions in all parts of each type of
979 load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological

980 indicators where appropriate.
981
982 8.35 The validity of the process should be verified at scheduled intervals, with a minimum
983 of at least annually. Revalidation of the sterilization process should be conducted whenever
984 significant modifications have been made to the product, product packaging, sterilization
985 load configuration, sterilizing equipment or sterilization process parameters.
986
987 8.36 For effective sterilization, the whole of the material and equipment must be
988 subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is
989 achieved.
990
991 8.37 Routine operating parameters should be established and adhered to for all
992 sterilization processes, e.g. physical parameters and loading patterns, etc.
993
994 8.38 Suitable biological indicators (BIs) placed at appropriate locations may be
995 considered as an additional method for monitoring the sterilization. BIs should be stored
996 and used according to the manufacturer's instructions. Prior to use of a new batch/lot of BIs,
997 the quality of the batch/lot should be verified by confirming the viable spore count and
998 identity. Where BIs are used to validate and/or monitor a sterilization process (e.g. for
999 Ethylene Oxide), positive controls should be tested for each sterilization cycle, with strict
1000 precautions in place to avoid transferring microbial contamination from BIs, including
1001 preventing positive control BIs from contaminating BIs exposed to the sterilization cycle. If
1002 biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring
1003 microbial contamination to the manufacturing or other testing processes.
1004
1005 8.39 There should be a clear means of differentiating products, equipment and components,
1006 which have not been sterilized from those which have. Each basket, tray or other carrier of
1007 products, items of equipment or components should be clearly labelled with the material
1008 name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilized. Indicators
1009 such as autoclave tape, or irradiation indicators may be used, where appropriate, to indicate
1010 whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilization process. However,
1011 these indicators show only that the sterilization process has occurred; they do not necessarily
1012 indicate product sterility or achievement of the required sterility assurance level.
1013
1014 8.40 Sterilization records should be available for each sterilization run. They should be
1015 reviewed and approved as part of the batch release procedure.
1016
1017 8.41 Where possible, materials, equipment and components should be sterilized by validated
1018 methods appropriate to the specific material. Suitable protection after sterilization should be
1019 provided to prevent recontamination. If items sterilized "in house" are not used immediately
1020 after sterilization, these should be stored, using appropriately sealed packaging, in at least a
1021 grade B environment, a maximum hold period should also be established. Components that
1022 have been packaged with multiple sterile packaging layers need not be stored in grade B
1023 (where justified) if the integrity and configuration (e.g. multiple sterile coverings that can be
1024 removed at each transfer from lower to higher grade) of the sterile pack allows the items to be
1025 readily disinfected during transfer into the grade A zone. Where protection is achieved by
1026 containment in sealed packaging this process should be undertaken prior to sterilisation.
1027
1028 8.42 Transfer of materials, equipment, and components into an aseptic processing area should
1029 be via a unidirectional process (e.g. through a double-door autoclave, a depyrogenation oven,

1030 effective transfer disinfection, or, for gaseous or liquid materials, a bacteria-retentive filter).

1031

1032 8.43 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilized in sealed
1033 packaging and then transferred into the grade A/B area, this should be done using
1034 appropriate, validated methods (for example, airlocks or pass through hatches) with
1035 accompanying disinfection of the exterior of the sealed packaging. These methods should be
1036 demonstrated to be effective in not posing an unacceptable risk of contamination of the grade
1037 A/B area and, likewise, the disinfection procedure should be demonstrated to be effective in
1038 reducing any contamination on the packaging to acceptable levels for entry of the item into
1039 the grade A/B area. Packaging may be multi-layered to allow removal of a single layer at
1040 each interface to a higher grade.

1041

1042 8.44 Where materials, equipment, components and ancillary items are sterilized in sealed
1043 packaging or containers, the integrity of the sterile protective barrier should be qualified for
1044 the maximum hold time, and the process should include inspection of each sterile item prior
1045 to its use to ensure that the sterile protective measures have remained integral.

1046

1047 8.45 For materials, equipment, components and ancillary items that are necessary for aseptic
1048 processing but cannot be sterilized, an effective and validated disinfection and transfer
1049 process should be in place. These items once disinfected should be protected to prevent
1050 recontamination. These items, and others representing potential routes of contamination,
1051 should be included in the environmental monitoring program.

1052

1053 8.46 When a depyrogenation process is used for any components or product contact
1054 equipment, validation studies should be performed to demonstrate that the process will result
1055 in a minimum 3 log reduction in endotoxin. There is no additional requirement to
1056 demonstrate sterilization in these cases.

1057

1058 **Sterilization by heat**

1059

1060 8.47 Moist heat sterilization utilises clean steam, typically at lower temperatures and shorter
1061 duration than dry heat processes, in order to sterilize a product or article. Moist heat
1062 sterilization is primarily effected by latent heat of condensation and the quality of steam is
1063 therefore important to provide consistent results. The reduced level of moisture in dry heat
1064 sterilization process reduces heat penetration which is primarily effected by conduction. Dry
1065 heat processes may be utilized to sterilize or control bioburden of thermally stable materials
1066 and articles. Dry heat sterilization is of particular use in the removal of thermally robust
1067 contaminants such as pyrogens and is often utilized in the preparation of aseptic filling
1068 components. Moist heat sterilization processes may be utilized to sterilize or control
1069 bioburden (for non-sterile applications) of thermally stable materials, articles or products
1070 and is the preferred method of sterilization, where possible.

1071

1072 8.48 In those cases where parametric release has been authorized, a robust system should be
1073 applied to the product lifecycle validation and the routine monitoring of the manufacturing
1074 process. This system should be periodically reviewed.

1075

1076 8.49 Each heat sterilization cycle should be recorded on a time/temperature chart with
1077 a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and
1078 precision. Monitoring and recording systems should be independent of the controlling
1079 system.

1080
1081 8.50 The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should
1082 have been determined during the validation (which should include heat distribution and
1083 penetration studies), and, where applicable, also checked against a second independent
1084 temperature probe located at the same position.

1085
1086 8.51 Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place
1087 of physical measurements.

1088
1089 8.52 Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required
1090 temperature before measurement of the sterilizing time-period is commenced. This time
1091 must be determined for each type of load to be processed.

1092
1093 8.53 After the high temperature phase of a heat sterilization cycle, precautions should be
1094 taken against contamination of a sterilized load during cooling. Any cooling fluid or gas in
1095 contact with the product should be sterilized unless it can be shown that any leaking
1096 container would not be approved for use.

1097
1098 **Moist heat sterilization**

1099
1100 8.54 Time, temperature and pressure should be used to monitor the process. Each item
1101 sterilized should be inspected for damage, seal and packaging material integrity and
1102 moisture on removal from the autoclave. Seal and packaging integrity should also be
1103 inspected immediately prior to use. Any items found not to be fit for purpose should be
1104 removed from the manufacturing area and an investigation performed.

1105
1106 8.55 System and cycle faults should be registered and recorded by the control and
1107 monitoring system and appropriate actions taken prior to release of the process.

1108
1109 8.56 For sterilizers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary
1110 to record the temperature at this position throughout the sterilization period. For Steam-In-
1111 Place (SIP) systems, it may also be necessary to record the temperature at condensate drain
1112 locations throughout the sterilization period.

1113
1114 8.57 Validation should include a consideration of equilibration time, exposure time,
1115 correlation of pressure and temperature and maximum temperature range during exposure
1116 for porous cycles and temperature, time and F_0 for fluid cycles. These critical parameters
1117 should be subject to defined limits (including appropriate tolerances) and be confirmed as
1118 part of sterilization validation and routine cycle acceptance criteria. Revalidation should be
1119 performed annually.

1120
1121 8.58 There should be frequent leak tests on the system to be sterilized when a vacuum phase
1122 is part of the cycle or the system is returned, post-sterilization, to a pressure equivalent to or
1123 lower than the environment surrounding the sterilized system. The frequency of testing
1124 should be based on the principles of QRM.

1125
1126 8.59 When the sterilization process includes air purging (e.g. porous autoclave loads,
1127 lyophilizer chambers) there should be adequate assurance of air removal prior to and during
1128 sterilization. Loads to be sterilized should be designed to support effective air removal and
1129 be free draining to prevent the build-up of condensate.

1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142
1143
1144
1145
1146
1147
1148
1149
1150
1151
1152
1153
1154
1155
1156
1157
1158
1159
1160
1161
1162
1163
1164
1165
1166
1167
1168
1169
1170
1171
1172
1173
1174
1175
1176
1177
1178
1179

8.60 The items to be sterilized, other than products in sealed containers, should be dry, wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilization. All load items should be dry upon removal from the sterilizer. Load dryness should be confirmed as a part of sterilization process acceptance.

8.61 Distortion and damage of flexible containers, such as containers produced by Blow-Fill-Seal and Form-Fill-Seal technology that are terminally sterilized, should be prevented by setting correct counter pressure and loading patterns.

8.62 Care should be taken to ensure that materials or equipment are not contaminated after the sterilization exposure phase of the cycle due to the introduction of non-sterile air into the chamber during subsequent phases; typically only sterile filtered air would be introduced into the chamber during these phases.

8.63 Where Sterilization in place (SIP) systems are used, (for example, for fixed pipework, vessels and lyophilizer chambers), the system should be appropriately designed and validated to assure all parts of the system are subjected to the required treatment. The system should be monitored for temperature, pressure and time at appropriate critical locations during routine use, this is to ensure all areas are effectively and reproducibly sterilized; these critical locations should be demonstrated as being representative, and correlated with, the slowest to heat locations during initial and routine validation. Once a system has been sterilized by SIP it should remain integral prior to use, the maximum duration of the hold time should be qualified.

Dry heat sterilization

8.64 The combination of time and temperature to which product, components and equipment are exposed should produce an adequate and reproducible level of lethality and/or pyrogen (endotoxin) inactivation/removal when operated routinely within the established tolerances.

8.65 Dry heat sterilization or depyrogenation tunnels are typically employed to prepare components for aseptic filling operations but may be used for other processes. Tunnels should be configured to ensure that airflow patterns protect the integrity and performance of the sterilizing zone, by maintaining a stable pressure differential and airflow pattern through the tunnel from the higher grade area to the lower grade area. All air supplied to the tunnel should pass through a HEPA filter; periodic tests should be performed to demonstrate filter integrity. Any tunnel parts that come into contact with sterilized components should be appropriately sterilized or disinfected. Critical process parameters that should be considered during validation and/or routine processing should include, but may not be limited to:

- a) Belt speed or dwell time within sterilising zone.
- b) Temperature – Minimum and maximum temperatures.
- c) Heat penetration of material/article.
- d) Heat distribution/uniformity.
- e) Airflows – correlated with the heat distribution and penetration studies.

1180
1181 8.66 When using endotoxin spiked containers these need to be carefully managed with a full
1182 reconciliation performed. Endotoxin quantification and recovery efficiency should also be
1183 demonstrated.

1184
1185 8.67 Dry heat ovens are typically employed to sterilize or depyrogenate primary packaging
1186 components, finished materials or APIs but may be used for other processes. They should be
1187 maintained at a positive pressure to lower grade areas. All air entering the oven should pass
1188 through a HEPA filter. Critical process parameters that should be considered in validation
1189 qualification and/or routine processing should include, but may not be limited to:

- 1190
- 1191 a) Temperature.
 - 1192
 - 1193 b) Exposure period/time.
 - 1194
 - 1195 c) Chamber pressure.
 - 1196
 - 1197 d) Heat penetration of material/article (slow to heat spots and different loads).
 - 1198
 - 1199 e) Heat distribution/uniformity.

1200
1201
1202 8.68 For dry heat sterilization of starting materials and intermediates the same principles
1203 should be applied. Consideration should be given to factors affecting heat penetration such as
1204 the container type, size and packing matrix.

1205
1206 **Sterilization by radiation**

1207
1208 8.69 Guidance regarding ionising radiation sterilization can be found within Annex 12 of the
1209 EU GMP.

1210
1211 8.70 Radiation sterilization is used mainly for the sterilization of heat sensitive materials
1212 and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-
1213 sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on
1214 the product has been confirmed. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable
1215 method of sterilization.

1216
1217 8.71 Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the
1218 packages are considered.

1219
1220 **Sterilization with ethylene oxide**

1221
1222 8.72 This method should only be used when no other method is practicable. During
1223 process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product
1224 and that the conditions and time allowed for degassing to reduce any residual ethylene
1225 oxide (EO) gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or
1226 material.

1227
1228 8.73 Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken
1229 to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried

1230 protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.

1231

1232 8.74 Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with
1233 the humidity and temperature required by the process. The time required for this
1234 should be balanced against the opposing need to minimize the time before sterilization.

1235

1236 8.75 Each sterilization cycle should be monitored with suitable biological indicators, using
1237 the appropriate number of test pieces distributed throughout the load unless parametric
1238 release has been authorized by the National Competent Authority.

1239

1240 8.76 Critical process variables that should be considered as part of sterilization process
1241 validation and routine monitoring include, but are not limited to: EO gas concentration,
1242 relative humidity, temperature and EO gas pressure and exposure time.

1243

1244 8.77 After sterilization, the load should be aerated to allow EO gas and/or its reaction
1245 products to desorb from the packaged product to predetermined levels. Aeration can occur
1246 within a sterilizer chamber and/or in a separate aeration chamber or aeration room. The
1247 aeration phase should be validated as part of the overall EO sterilization process validation.

1248

1249 **Filtration of medicinal products which cannot be sterilized in their final container**

1250

1251 8.78 If a liquid product cannot be terminally sterilized by a microbiocidal process, it should
1252 be sterilized by filtration through a sterile, sterilizing grade filter (with nominal pore size of
1253 0.22 micron (or less) or with at least equivalent micro-organism retaining properties), and
1254 subsequently aseptically filled into a previously sterilized container, the selection of the filter
1255 used should ensure that it is compatible with the product, see 8.119.. Suitable bioburden
1256 reduction and/or sterilizing grade filters may be used at multiple points during the
1257 manufacturing process to ensure a low and controlled bioburden of the liquid prior to the
1258 primary sterilizing grade filter. Due to the potential additional risks of a sterilizing filtration
1259 process as compared to other sterilization processes, a second filtration through a sterile,
1260 sterilising grade filter (positioned as per clause 8.15), immediately prior to filling, is
1261 advisable

1262

1263 8.79 The selection of components for the filtration system (including air, gas and vent filters)
1264 and their interconnection and arrangement within the filtration system, including pre-filters,
1265 should be based on the critical quality attributes of the products, documented and justified.
1266 The filtration system should not generate fibres, unacceptable levels of impurities or
1267 otherwise alter the quality and efficacy of the product. Similarly, the filter characteristics
1268 should not be adversely affected by the product to be filtered. Adsorption of product
1269 components and extraction/leaching of filter components should be evaluated (see Single-
1270 Use-Systems, Clauses 8.117-8.119).

1271

1272 8.80 The filtration system should be designed to:

1273

1274 a) Allow operation within validated process parameters.

1275

1276 b) Maintain the sterility of the filtrate.

1277

1278 c) Minimise the number of aseptic connections required between the sterilizing filter
1279 and the final filling of the product.

- 1280
1281 d) Allow cleaning procedures to be conducted as necessary.
1282
1283 e) Allow sterilization procedures, including SIP, to be conducted as necessary. The
1284 sterilization procedures should be validated to ensure achievement of a target
1285 sterilization assurance level (SAL) of 10^{-6} or better (e.g. 10^{-7}).
1286
1287 f) Permit in-place integrity testing, preferably as a closed system, prior to filtration as
1288 necessary. In-place integrity testing methods should be selected to avoid any adverse
1289 impact on the quality of the product.
1290

1291 8.81 Liquid-sterilizing filtration should be validated during initial process validation.
1292 Validation can be grouped by different strengths or variations of a product, but should be
1293 done under worst-case conditions. The rationale for grouping fluids should be justified and
1294 documented.
1295

1296 8.82 Wherever possible, the product to be filtered should be used for bacterial retention
1297 testing. Where the product to be filtered is not suitable for use in bacterial retention testing,
1298 a suitable surrogate product should be justified for use in the test. The challenge organism
1299 used in the bacterial retention test should be justified.
1300

1301 8.83 Filtration parameters that should be considered in validation and routine processing
1302 should include but are not limited to:
1303

- 1304 a) If the system is flushed or integrity tested in-situ with a fluid other than the product,
1305 then flushing with the product should be part of the process.
1306
1307 b) The wetting fluid used for filter integrity testing based on filter manufacturer's
1308 recommendation or the fluid to be filtered. For the latter, the appropriate integrity
1309 test value specification should be established.
1310
1311 c) Filtration process conditions including:
1312
1313 i. Fluid prefiltration holding time and effect on bioburden.
1314
1315 ii. Filter conditioning, with fluid if necessary.
1316
1317 iii. Maximum filtration time/total time filter is in contact with fluid.
1318
1319 iv. Flow rate.
1320
1321 v. Filtration volume.
1322
1323 vi. Temperature.
1324
1325 vii. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure
1326 difference to be used across the filter. Any significant differences from those
1327 validated to those observed during routine manufacturing should be noted
1328 and investigated. Results of these checks should be included in the batch
1329 record.

1330
1331 8.84 The integrity of the sterilized filter assembly should be verified by testing before use,
1332 in case of damage and loss of integrity caused by processing, and should be verified by on
1333 line testing immediately after use by an appropriate method such as a bubble point,
1334 diffusive flow, water intrusion or pressure hold test. It is recognised that for small batch
1335 sizes, this may not be possible; in these cases an alternative approach may be taken as long as
1336 a formal risk assessment has been performed and compliance is achieved. There should be
1337 written integrity test methods, including acceptance criteria, and failure investigation
1338 procedures and justified conditions under which the filter integrity test can be repeated.
1339 Results of the integrity tests (including failed and repeated tests) should be included in the
1340 batch record.

1341
1342 8.85 The integrity of critical sterile gas and air vent filters in the filter assembly should be
1343 verified by testing after use. The integrity of non-critical air or gas vent filters should be
1344 confirmed and recorded at appropriate intervals.

1345
1346 8.86 For gas filtration, the avoidance of unintended moistening or wetting of the filter or filter
1347 equipment is important. This can be achieved by the use of hydrophobic filters.

1348
1349 8.87 Where serial filtration (one filtration is followed by a subsequent filtration) is a process
1350 requirement the filter train is considered to be a sterilizing unit and all sterilizing-grade filters
1351 within it should satisfactorily pass integrity testing both before use, in case of damage during
1352 processing, and after use.

1353
1354 8.88 Where a redundant sterilizing filter is used, the additional filter does not require post-
1355 integrity testing unless the primary sterilizing filter fails, in which case the redundant filter
1356 must then satisfactorily pass post-use integrity testing. Bioburden samples should be taken
1357 prior to the first filter and the sterilizing filter, systems for taking samples should be designed
1358 so as not to introduce contamination.

1359
1360 8.89 Liquid sterilizing filters should be discarded after the processing of a single lot. The
1361 same filter should not be used for more than one working day unless such use has been
1362 validated.

1363
1364 **Form-Fill-Seal**

1365
1366 8.90 Form-Fill-Seal (FFS) units include blow moulding from thermoplastic granulate and
1367 thermoforming from thermoplastic film typically known as Blow-Fill-Seal (BFS) and
1368 Vertical-Form-Fill-Seal (VFFS) respectively. VFFS process is an automated filling process,
1369 typically for terminally sterilized processes, that may utilize a single or dual web system
1370 which constructs the primary container out of a flat roll of thermoplastic film while
1371 simultaneously filling the formed bags with product and sealing the filled bags in a
1372 continuous process. All such containers are considered to be sealed by fusion and, as such,
1373 fall under the requirement to perform 100% integrity testing.

1374
1375 8.91 Process parameters relating to seal integrity should be validated and appropriately
1376 controlled. Critical parameters include, but are not limited to: seal strength, seal uniformity,
1377 sealing temperatures, pressures, sealing times and dwell time for filling. Seal strength and
1378 uniformity should be monitored routinely.

1379

1380 8.92 Samples of filled containers should be tested for general performance e.g. ease-of-
1381 opening, and seal uniformity. Sample size and frequency should be based on the principles of
1382 QRM.

1383
1384

1385 **Blow-Fill-Seal technology**

1386

1387 8.93 Blow-Fill-Seal (BFS) units are purpose built machines in which, in one continuous
1388 operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by
1389 the one automatic machine, see glossary for full definition.

1390

1391 8.94 Risk management principles should be used to justify the machine's design and
1392 operational controls. These controls should be in alignment with the site's contamination
1393 control strategy. Aspects to be considered should include (but are not limited to):

1394

1395 a) Determination of the "critical zone" that should be protected from contamination,
1396 and its control.

1397

1398 b) Environmental control and monitoring, both of the BFS machine and the background
1399 in which it is placed.

1400

1401 c) Integrity testing of the BFS product pathways.

1402

1403 d) Duration of the batch or filling campaign.

1404

1405 e) Control of polymer starting material.

1406

1407 f) Cleaning-in-place and sterilization-in-place of equipment, and air and product
1408 pathways.

1409

1410 8.95 Shuttle and Rotary-type equipment used for aseptic production which is fitted with an
1411 effective grade A air shower should be installed in at least a grade C environment, provided
1412 that grade A/B clothing is used.

1413

1414 8.96 For Shuttle-type equipment, the environment should comply with the viable and non-
1415 viable limits at rest and the viable limit only when in operation. The shuttle zone should meet
1416 grade A viable limits.

1417

1418 8.97 For Rotary-type equipment the environment should comply with the viable and non-
1419 viable limits "at rest". It is not normally possible to perform environmental monitoring within
1420 the parison during operation" Monitoring of the background environment should be
1421 performed in accordance with risk management principles

1422

1423 8.98 The environmental control and monitoring program should take into consideration the
1424 complex gas flow paths generated by the BFS process and the effect of the high heat outputs
1425 of the process.

1426

1427 8.99 In addition, for Shuttle-type designs, the area between parison cutting and mould sealing
1428 should be covered by a flow of HEPA filtered or sterile air of appropriate quality to provide
1429 grade A at the critical zone.

1430
1431 8.100 Blow-Fill-Seal equipment used for the production of products which are terminally
1432 sterilized should be installed in at least a grade D environment.
1433
1434 8.101 External particle and microbial contamination of the polymer should be prevented by
1435 appropriate design, control, and maintenance of the polymer storage and distribution systems.
1436
1437 8.102 Interventions requiring cessation of filling and/or blowing and sealing and, where
1438 required, re-sterilization of the filling machine should be clearly defined and well described
1439 in the aseptic filling procedure, and included in the aseptic process simulation (refer clause
1440 9.36).
1441
1442 8.103 Process validation should take into consideration critical operating parameters and
1443 variables of the equipment that impact on the quality of the product, e.g. filling speed,
1444 extrusion temperature, filling times.
1445
1446 8.104 Samples of filled containers should be tested for general performance e.g. ease-of-
1447 opening and wall thickness; sample size and frequency should be based on the principles of
1448 QRM.
1449
1450 **Lyophilization**
1451
1452 8.105 Lyophilization is a critical process step and all activities that can affect the sterility of
1453 the product or material need to be regarded as extensions of the aseptic processing of that
1454 sterilized product or material. The lyophilization equipment and its processes should be
1455 designed so as to ensure product or material sterility is maintained during lyophilization by
1456 preventing microbiological and particulate contamination between the filling operation and
1457 completion of lyophilization process. All control measures in place should be determined by
1458 the site's contamination control strategy.
1459
1460 8.106 The lyophilizer should be sterilized before each load. The lyophilizer should be
1461 protected from contamination after sterilization.
1462
1463 8.107 Where there is a closing system for partially closed containers, the surfaces of any
1464 equipment protruding into the chamber to effect sealing should also be sterilized.
1465
1466 8.108 Lyophilization trays should be checked to ensure that they are not misshapen and
1467 damaged.
1468
1469 8.109 The maximum permitted leakage of air into the lyophilizer should be specified.
1470
1471 8.110 The integrity of the system should be monitored periodically along with consideration
1472 of the leak rate test.
1473
1474 8.111 With regard to loading and unloading the lyophilizer:
1475
1476 a) The loading pattern within the lyophilizer should be specified and documented.
1477
1478 b) Transport to the lyophilizer and loading of filled product, or other equipment into the
1479 lyophilizer should take place under a grade A environment.

- 1480
1481 c) Airflow patterns should not be adversely affected by transport devices and venting
1482 of the loading zone. Unsealed containers should be maintained under grade A
1483 environment.
1484
1485 d) Where seating of the stoppers is not completed prior to opening the lyophilizer
1486 chamber, product removed from the lyophilizer should remain under a grade A
1487 environment during subsequent handling.
1488 e) Utensils used during transfer to, loading and unloading of, the lyophilizer (such as
1489 trays, bags, placing devices, tweezers, etc.) should be subjected to a validated
1490 sterilization process.
1491

1492 **Closed systems**

1493
1494 8.112 Closed systems can be both single use systems (SUS) (i.e. disposable) and fixed
1495 systems (such as vessels with fixed pipework). Guidance in this section is equally applicable
1496 to both systems.
1497

1498 8.113 The use of closed systems can reduce the risk of both microbial and chemical
1499 contamination due to interventions.
1500

1501 8.114 It is critical to ensure the sterility of product contact surfaces of closed systems used for
1502 aseptic processing. The design and selection of any closed system used for aseptic processing
1503 must ensure maintenance of sterility. Tubing/pipework that is not assembled prior to
1504 sterilization should be designed to be connected aseptically, e.g. by intrinsic aseptic
1505 connectors or fusion systems.
1506

1507 8.115 Appropriate systems should be in place to assure the integrity of those components
1508 used. The manner in which this is conducted should be determined based on QRM principles.
1509 Appropriate system integrity tests should be considered when there is a risk of compromising
1510 product sterility.
1511

1512 8.116 The background in which closed systems are located will vary. If there is a high risk
1513 that the system will not remain integral during processing it should be located in a grade A
1514 environment. If the system can be shown to remain integral at every usage then lower grades,
1515 including grade D, can be considered.
1516

1517 **Single use systems**

1518
1519 8.117 Single use systems (SUS) are those technologies used in manufacture of sterile
1520 medicinal products which are designed to replace reusable equipment. SUS are typically
1521 defined systems made up of components such as bags, filters, tubing, connectors, storage
1522 bottles and sensors.
1523

1524 8.118 There are some specific risks associated with SUS which include, but are not limited
1525 to:
1526

- 1527 a) Interaction between the product and product contact surface (adsorption, leachable
1528 and extractables).
1529

- 1530 b) More fragile than fixed reusable systems.
1531
1532 c) Increase in number and complexity of manual operations and connections made.
1533
1534 d) Design of the assembly.
1535
1536 e) Performance of the pre-use integrity testing for sterilizing grade filters. (Refer to
1537 clause 8.84.)
1538 f) Integrity testing.
1539
1540 g) Pin-hole and leakage.
1541
1542 h) The potential for compromising the system at the point of opening the outer
1543 packaging.
1544
1545 i) Assessment of suppliers of disposable systems (including sterilization of these
1546 disposable systems.
1547
1548 j) Risk of particulate contamination.
1549

1550 8.119 The compatibility of materials used for product contact surfaces with the products
1551 should be ensured under the process conditions by evaluating e.g. adsorption and reactivity to
1552 the product.
1553

1554 8.120 Extractable profile data obtained from the supplier of the components of SUS may be
1555 useful to ensure that extractables and leachables from the SUS do not alter the quality of the
1556 product. A risk assessment should be conducted for each component to evaluate the
1557 applicability of the extractable profile data. For components considered to be at high risk to
1558 leachables, including those taking up leachables extensively or those stored for longer
1559 periods, an assessment of leachable profile studies, including safety concerns, and should be
1560 taken into consideration, as necessary. If applying simulated processing conditions these
1561 should accurately reflect the actual processing conditions and be based on a scientific
1562 rationale.
1563

1564 8.121 SUS should be designed so as to maintain integrity during the intended operational
1565 conditions and duration, especially the structural integrity of the single use components under
1566 extreme process and transport conditions such as during freeze and thaw processes. This
1567 should include verification that intrinsic aseptic connections (both heat and mechanical)
1568 remain integral under these conditions.
1569

1570 8.122 Acceptance procedures should be established and implemented for SUS corresponding
1571 to the risks or criticality of the products and its processes. On receipt, a visual inspection of
1572 outer packaging (e.g. appearance of exterior carton, product pouches), label printing, and
1573 attached documents (e.g. Certificate of Analysis, radiation certificate) should be carried out.
1574 Prior to use, each piece of SUS should be checked to ensure that they have been
1575 manufactured and delivered in accordance with the approved specification.
1576

1577 8.123 Critical manual handling operation of SUS, such as assembling and connecting, should
1578 be subject to appropriate controls and verified during the aseptic process simulation test.
1579

1580 **9 Viable and non-viable environment & process monitoring**

1581

1582 **General**

1583

1584 9.1 The site's environmental and process monitoring program forms part of the overall
1585 contamination control strategy designed to minimise the risk of microbial and particulate
1586 contamination.

1587

1588 9.2 This program is typically comprised of the following elements:

1589 a) Environmental monitoring – non viable.

1590 b) Environmental monitoring – viable.

1591

1592 c) Aseptic process simulation (aseptically manufactured product only).

1593

1594 9.3 These key elements provide information with regards to the process and facility
1595 capabilities with respect to the maintenance of sterility assurance. The information from these
1596 systems should be used for routine batch release and for periodic assessment during process
1597 review or investigations.

1598

1599 **Environmental monitoring**

1600

1601 9.4 In order to establish a robust environmental monitoring program, i.e. locations,
1602 frequency of monitoring and incubation conditions (e.g. time, temperature(s) and aerobic
1603 and or anaerobic), appropriate risk assessments should be conducted based on detailed
1604 knowledge of the process inputs, the facility, equipment, specific processes, operations
1605 involved and knowledge of the typical microbial flora found, consideration of other aspects
1606 such as air visualization studies should also be included. These risk assessments should be
1607 re-evaluated at defined intervals in order to confirm the effectiveness of the site's
1608 environmental monitoring program, and they should be considered in the overall context of
1609 the trend analysis and the contamination control strategy for the site.

1610

1611 9.5 Routine monitoring for clean rooms, clean air devices and personnel should be performed
1612 "in operation" throughout all critical stages, including equipment set up. The locations,
1613 frequency, volume and duration of monitoring should be determined based on the risk
1614 assessment and the results obtained during the qualification.

1615 9.6 Monitoring should also be performed outside of operations within the area, e.g. pre
1616 disinfection, post disinfection, prior to start of manufacturing and after a shutdown period
1617 etc., in order to detect potential incidents of contamination which may affect the controls
1618 within the areas. The number of samples and frequency of monitoring should be considered
1619 in the context of the risk assessments and contamination control strategy.

1620

1621 9.7 For grade A monitoring, it is important that sampling should be performed at locations
1622 posing the highest risk of contamination to the sterile equipment surfaces, container-closures
1623 and product in order to evaluate maintenance of aseptic conditions during critical operations.

1624

1625 9.8 Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and
1626 microbiological monitoring. Alert levels should be established based on results of
1627 Performance Qualification (PQ) tests or trend data and should be subject to periodic review.

1628

1629 9.9 The alert limits for grade B, c and D should be set based on the area performance, with
1630 the aim to have limits lower than those specified as action limits, in order to minimise risks
1631 associated and identify potential changes that may be detrimental to the process.
1632

1633 9.10 If action limits are exceeded operating procedures should prescribe a root-cause
1634 investigation followed by corrective and preventive action. If alert limits are exceeded,
1635 operating procedures should prescribe scrutiny and follow-up, which might include
1636 investigation and corrective action.

1637 9.11 Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Results from
1638 monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product
1639 release.
1640

1641
1642 **Non-viable monitoring**
1643

1644 9.12 Non-viable particle monitoring systems should be established to obtain data for
1645 assessing potential contamination risks and to maintain the environment for sterile operations
1646 in the qualified state.
1647

1648 9.13 The recommended limits for airborne particle concentration in monitoring for each
1649 grade are given in Table 5.
1650

1651 **Table 5: Recommended limits for airborne particle concentration for the monitoring of**
1652 **non-viable contamination**
1653

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}/\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}/\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20	20
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

1654
1655 Note 1: The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved
1656 after a short “clean up” period defined during qualification in an unmanned state after
1657 the completion of operations (see 5.26e).
1658

1659 Note 2: With regards to the monitoring of $5.0 \mu\text{m}$, the limit of 20 is selected due to the
1660 limitations of monitoring equipment. It should be noted that alert limits should also be
1661 set based on historical and qualification data, such that frequent sustained recoveries
1662 below the action limit should also trigger an investigation.
1663

1664 9.14 For grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of
1665 critical processing, including equipment assembly.
1666

1667 9.15 The grade A zone should be monitored continuously and with a suitable sample size (at

1668 least 28 litres (a cubic foot) per minute) so that all interventions, transient events and any
1669 system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.
1670

1671 9.16 It is recommended that a similar system be used for grade B zones although the sample
1672 frequency may be decreased. The design of the monitoring system should be based on risk
1673 assessment and be commensurate with the risk of the process to the product sterility
1674 assurance. The grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable
1675 sample sizes that the programme captures any change in levels of contamination and system
1676 deterioration. If alert limits are exceeded, alarms should be triggered.
1677

1678 9.17 The monitoring of grade C and D areas in operation should be performed in
1679 accordance with the principles of QRM to provide sufficient data to allow effective trend
1680 analysis. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the
1681 operations carried out.
1682

1683 9.18 The selection of the monitoring system should take account of any risk presented
1684 by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live
1685 organisms or radiopharmaceuticals that may give rise to biological or chemical hazards.
1686

1687 9.19 In the case where contaminants present due to the processes involved would damage the
1688 particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards, the
1689 frequency and strategy employed should be such as to assure the environment classification
1690 both prior to and post exposure to the risk. Additionally, monitoring should be performed
1691 during simulated operations. Such operations should be performed at appropriately defined
1692 intervals. The approach should be defined in the contamination control strategy.
1693

1694 9.20 Where powdery products are manufactured, monitoring of particles may have to take
1695 into consideration an alternative monitoring scheme and frequency, e.g. monitoring for
1696 particle levels prior to and after the manufacturing process step.
1697

1698 9.21 The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually
1699 be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample
1700 volume to be the same as that used for formal qualification of clean rooms and clean air
1701 devices.
1702

1703 9.22 Although monitoring of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particles are not required for room qualification and
1704 classification purposes, it is required for routine monitoring purposes as they are an important
1705 diagnostic tool for early detection of machine, equipment and HVAC failure.
1706

1707 9.23 The occasional indication of macro particle counts, especially $\geq 5.0 \mu\text{m}$, may be
1708 considered false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However,
1709 consecutive or regular counting of low levels may be indicative of a possible contamination
1710 event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the room air
1711 supply filtration (HVAC) system, filling equipment failure, or may also be diagnostic of poor
1712 practices during machine set-up and routine operation.
1713

1714 9.24 Monitoring conditions such as frequency, sampling volume or duration, alert and
1715 action limits and corrective action including investigation should be established in each
1716 manufacturing area based on risk assessment.
1717

1718 **Viable monitoring**

1719

1720 9.25 Where aseptic operations are performed, microbiological monitoring should be
1721 frequent using a combination of methods such as settle plates, volumetric air, glove print
1722 and surface sampling (e.g. swabs and contact plates).

1723

1724 9.26 Monitoring should include sampling of personnel at periodic intervals during the
1725 process. Particular consideration should be given to monitoring personnel following
1726 involvement in critical interventions and on exit from the grade A/B processing area.

1727

1728 9.27 Continuous monitoring in grade A and B areas should be undertaken for the full duration
1729 of critical processing, including equipment (aseptic set up) assembly and filling operations
1730 (i.e., an understanding of function and interactions of each clean area). The monitoring
1731 should be performed in such a way that all interventions, transient events and any system
1732 deterioration would be captured and any risk caused by interventions of the monitoring
1733 operations is avoided.

1734

1735 9.28 Rapid microbial monitoring methods may be adopted after validation as long as they are
1736 demonstrated to be at least equivalent to the established methodology.

1737

1738 9.29 Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing
1739 operations.

1740

1741 9.30 Additional microbiological monitoring should also be performed outside production
1742 operations, e.g. after validation of systems, cleaning and disinfection.

1743

1744 9.31 Recommended action limits for microbial contamination are shown in Table 6

1745

1746 **Table 6: Recommended maximum limits for microbial contamination**

1747

Grade	Air sample cfu/m³	Settle plates (diam. 90 mm) cfu/4 hours ^(a)	Contact plates (diam. 55mm), cfu/ plate	Glove print 5 fingers on both hands cfu/ glove
A ^(b)	1	1	1	1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

1748

1749 ^(a) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are
1750 exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used. Settle plates
1751 should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after
1752 4 hours.

1753 ^(b) It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered;
1754 any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

1755

1756 9.32 Monitoring procedures should define the approach to trending. Trends can include but
1757 are not limited to:

1758

- 1759 a) Increasing numbers of action or alert limit breaches.
1760
1761 b) Consecutive breaches or alert limits.
1762
1763 c) Regular but isolated breaches of limits that may have a common cause, for example
1764 single excursions that always follow planned preventative maintenance.
1765
1766 d) Changes in flora type and numbers.
1767

1768 9.33 If microorganisms are detected in a grade A or B zone, they should be identified to
1769 species level and the impact of such microorganisms on product quality (for each batch
1770 implicated) and state of control should be evaluated. Consideration may also be given to the
1771 identification of grade C and D contaminants and the requirements should be defined in the
1772 contamination control strategy.
1773

1774 **Aseptic process simulation (APS)¹** 1775

1776 9.34 Periodic verification of the effectiveness of the controls in place for aseptic
1777 processing should include a process simulation test using a sterile nutrient media and/or
1778 placebo. Selection of an appropriate nutrient media should be made based on the ability of
1779 the media to imitate product characteristics at all processing stages. Where processing stages
1780 may indirectly impact the viability of any introduced microbial contamination, (e.g. sterile
1781 aseptically produced semi-solids, powders, solid materials, microspheres, liposomes and
1782 other formulations where product is cooled or heated or lyophilized, etc.), alternative
1783 surrogate procedures that represent the operations as closely as possible can be developed and
1784 justified. Where surrogate materials, such as buffers, are used in parts of the process
1785 simulation, the surrogate material should not inhibit the growth of any potential
1786 contamination.
1787

1788 9.35 The process simulation test should imitate as closely as possible the routine
1789 aseptic manufacturing process and include all the critical manufacturing steps. Specifically:
1790

- 1791 a) Process simulation tests should assess all aseptic operations performed subsequent to
1792 the sterilisation of materials utilised in the process.
1793
1794 b) For non-filterable formulations any additional aseptic steps should be assessed.
1795
1796 c) Aseptic manufacturing performed in a strict anaerobic environment should be
1797 evaluated with an anaerobic media in addition to aerobic evaluation.
1798
1799 d) Processes requiring the addition of sterile powders should employ an acceptable
1800 surrogate material in containers identical to those utilised in the process being
1801 evaluated.
1802
1803 e) Processes involving blending, milling and subdivision of a sterile powder require
1804 similar attention.
1805

¹ For further details on the validation of aseptic processing, please refer to the PIC/S Recommendation on the Validation of Aseptic Processing (PI 007) **For PICS version only**

1806 f) The process simulation test for lyophilized products should include the entire aseptic
1807 processing chain, including filling, transport, loading, chamber dwell, unloading and
1808 sealing. The process simulation should duplicate the lyophilization process, with the
1809 exception of freezing and sublimation, including partial vacuum and cycle duration
1810 and parameters as appropriate for the media. Boiling over or actual freezing of the
1811 solution should be avoided.

1812

1813 9.36 The process simulation testing should take into account various aseptic manipulations
1814 and interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations,
1815 including:

1816

1817 a) Inherent interventions at the maximum accepted frequency per number of filled
1818 units.

1819 b) Corrective interventions in representative number and with the highest degree of
1820 intrusion acceptable.

1821

1822 9.37 There should be an approved list of allowed interventions, both inherent and corrective,
1823 which may occur during production and in the APS. The procedures listing the types of
1824 inherent and corrective interventions, and how to perform them, should be updated, as
1825 necessary, to ensure consistency with the actual manufacturing activities.

1826

1827 9.38 In developing the process simulation test plan, risk management principles should be
1828 used and consideration should be given to the following:

1829

1830 a) Identification of worst case conditions covering the relevant variables and their
1831 microbiological impact on the process. The outcome of the assessment should justify
1832 the variables selected.

1833

1834 b) Determining the representative sizes of container/closure combinations to be used
1835 for validation. Bracketing or a matrix approach can be considered for initial
1836 validation of the same container/closure configuration.

1837

1838 c) The volume filled per container, which should be sufficient to ensure that the media
1839 contacts all equipment and component surfaces that may directly contaminate the
1840 sterile product.

1841

1842 d) Maximum permitted holding times for sterile product and associated sterile
1843 components exposed during the aseptic process.

1844

1845 e) Ensuring that any contamination is detectable.

1846

1847 f) The requirement for substitution of any inert gas used in the routine aseptic
1848 manufacturing process by air, unless anaerobic simulation is intended.

1849

1850 g) The duration of the process simulation filling run to ensure it is conducted over the
1851 maximum permitted filling time. If this is not possible, then the run should be of
1852 sufficient duration to challenge the process, the operators that perform interventions,
1853 and the capability of the processing environment to provide appropriate conditions
1854 for the manufacture of a sterile product.

1855

- 1856 h) Simulating normal aseptic manufacturing interruptions where the process is idle. In
1857 these cases, environmental monitoring should be conducted to ensure that grade A
1858 conditions have been maintained.
1859
- 1860 i) The special requirements and considerations for manually intensive operations.
1861
- 1862 j) Where campaign manufacturing occurs, such as in the use of barrier technologies or
1863 manufacture of sterile active substances, consideration should be given to designing
1864 and performing the process simulation so that it simulates the risks associated with
1865 both the beginning and the end of the campaign and demonstrating that the campaign
1866 duration does not pose any risk. If end of production campaign APS are used, then it
1867 should be demonstrated that any residual product does not negatively impact the
1868 recovery of any potential microbiological contamination.
1869
- 1870 k) Where barrier technologies (RABS, isolators, BFS, etc.) are used in the routine
1871 aseptic manufacturing process, the relative risk and unique aspects of these
1872 technologies should be taken into consideration when assessing the design of aseptic
1873 process simulation tests.
1874

1875 9.39 For sterile active substances, batch sizes should be large enough to represent routine
1876 operation, simulate intervention operation at the worst case, and cover potential contact
1877 surfaces. In addition, all the simulated materials (surrogates of growth medium) should be
1878 subjected to microbiological evaluation. The recovery rate from simulation materials should
1879 be sufficient to satisfy the evaluation of the process being simulated and should not
1880 compromise the recovery of micro-organisms.
1881

1882 9.40 Process simulation tests should be performed as initial validation, generally with
1883 three consecutive satisfactory simulation tests per shift, and after any significant
1884 modification to the HVAC system, equipment, major facility shut down, process and
1885 number of shifts, etc. Normally process simulation tests (periodic revalidation) should be
1886 repeated twice a year (approximately every six months) for each aseptic process and filling line,
1887 and at least annually for each operator. Consideration should be given to performing an APS after
1888 the last batch prior to shut down, before long periods of inactivity or before decommissioning or
1889 relocation of a line.
1890

1891 9.41 Where manual filling occurs, each product, container closure, equipment train and
1892 operator should be revalidated approximately every 6 months. The APS batch size should
1893 mimic that used in the routine aseptic manufacturing process. An aseptic process or filling
1894 should be subject to a repeat of the initial validation when:
1895

- 1896 a) Revalidation of the unique process has failed and corrective actions have been taken.
1897
- 1898 b) The specific aseptic process has not been in operation for an extended period of
1899 time..
1900
- 1901 c) A change to the process, equipment, personnel, procedures or environment that has
1902 potential to affect the aseptic process or the addition of new product containers or
1903 container-closure combinations.
1904

1905 9.42 The number of units processed (filled) for process simulation tests should be

1906 sufficient to effectively simulate all activities that are representative of the aseptic
1907 manufacturing process; justification for the number of units to be filled should be clearly
1908 captured in the PQS. For small batches, e.g. those under 5,000 units filled, the number of
1909 containers for media fills should at least equal the size of the production batch.

1910
1911 9.43 The target should be zero growth and any contaminated unit should result in an
1912 investigation (refer to clause 9.47) to determine the root cause (if possible) and to identify
1913 appropriate CAPA. Following implementation of CAPA, a repeat APS will be required to
1914 validate the effectiveness of the CAPA. The number of APS to be repeated should be
1915 determined using QRM principles taking into consideration the number and type of CAPA
1916 and the level of contamination found in the failed APS. Typically 3 successful consecutive
1917 repeat APS would be expected; any differences to this expectation should be clearly justified
1918 prior to repeat performance.

1919
1920 9.44 Filled APS units should be agitated, swirled or inverted before incubation to ensure
1921 contact of the media with all interior surfaces in the container. Cosmetic defects, non-
1922 destructive weight checks and all other units should be identified and incubated with the other
1923 units. Units discarded during the process simulation and not incubated should be comparable
1924 to units discarded during a routine fill.

1925 9.45 Filled APS units should be incubated in a clear container to ensure visual detection of
1926 microbial growth. Microorganisms isolated from contaminated units should be identified to at
1927 least the genus, and to the species level when practical, to assist in the determination of the
1928 likely source of the contaminant. The selection of the incubation duration and temperature
1929 should be justified and appropriate for the process being simulated and the selected growth
1930 medium.

1931
1932 9.46 All products that have been manufactured on a line subsequent to the process simulation
1933 should be quarantined until a successful resolution of the process simulation has occurred.

1934
1935 9.47 In the case of a failed process simulation there should be a prompt review of all
1936 appropriate records relating to aseptic production since the last successful process simulation.
1937 The outcome of the review should include a risk assessment of the non-sterility for batches
1938 manufactured since the last successful process simulation, and the justification for the
1939 disposition of batches of product affected. Subsequent to a failed APS, in addition to a full
1940 investigation, production should resume only upon further successful APS unless adequately
1941 justified. The number of repeat successful APS prior to resuming production should also be
1942 justified.

1943
1944 9.48 Where results indicate that an operator may have failed qualification, actions to restrict
1945 entry of the operator to the aseptic processing areas should be taken.

1946
1947 9.49 All process simulation runs should be fully documented and include a reconciliation of
1948 units processed and changes in the custody of the APS batch. All interventions performed
1949 during the process simulations should be recorded, including the start and end of each
1950 intervention.

1951
1952 **10 Quality Control (QC)**

1953

1954 10.1 Microbiological contamination of starting materials should be minimal.
1955 Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for
1956 this has been indicated by monitoring and/or by the contamination control strategy.
1957

1958 10.2 The bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled
1959 product and terminally sterilized products and the results considered as part of the final
1960 batch review. There should be working limits on contamination immediately before
1961 sterilization, which are related to the efficiency of the method to be used.
1962

1963 10.3 Where overkill sterilization parameters are set for terminally sterilized products,
1964 bioburden should be monitored at suitable scheduled intervals.
1965

1966 10.4 For parametric release systems, the bioburden assay should be performed on each batch
1967 and considered as an in-process test. Where appropriate, the level of endotoxins should
1968 be monitored.
1969

1970 10.5 The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in
1971 a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for
1972 the product(s) concerned.
1973

1974 10.6 The sterility test should be performed under aseptic conditions, which are at least
1975 consistent with the standard of clean room required for the aseptic manufacture of
1976 pharmaceutical products.
1977

1978 10.7 Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch,
1979 but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be
1980 most at risk of contamination, for example:
1981

1982 a) Products which have been filled aseptically, samples should include containers
1983 filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention.
1984

1985 b) Products which have been heat sterilized in their final containers, consideration
1986 should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.
1987

1988 c) Each sterilized load should be considered as different batches and require a separate
1989 sterility test.
1990

1991 d) Products that have been lyophilized in different lyophilization loads..
1992

1993 Note: Where sterilization or lyophilization leads to separate sterility tests, consideration of
1994 performing separate testing for other finished product tests should also be given.
1995

1996 10.8 Any process (e.g. VHP) used to decontaminate sterility samples prior to testing should
1997 not negatively impact the sensitivity of the test method.
1998

1999 10.9 Media used for environmental monitoring and APS should be tested for its growth
2000 promotion capability, in accordance with a formal written program.
2001

2002 10.10 Environmental monitoring data generated in grade A and B areas should be reviewed
2003 as part of product batch release. A written plan should be available that describes the actions

2004 to be taken when data from environmental monitoring are found out of trend or out of
2005 specification.
2006
2007 10.11 The use of rapid microbial methods can also be considered. These methods should be
2008 validated for the product(s) or processes concerned and be approved in the registered product
2009 testing specification.
2010

2011 **11 Glossary**

2012

2013 Air lock - A small room with interlocked doors, constructed to maintain air pressure control
2014 between adjoining rooms (generally with different air cleanliness standards). The intent of an
2015 aseptic processing airlock is to preclude ingress of particulate matter and microorganism
2016 contamination from a lesser controlled area.

2017

2018 Alert Level - An established microbial or airborne particle level giving early warning of
2019 potential drift from normal operating conditions and triggers appropriate scrutiny and follow-
2020 up to address the potential problem. Alert levels are always lower than action levels and are
2021 established based on historical and qualification trend data and periodically reviewed.

2022

2023 Action Level - An established microbial or airborne particle level that, when exceeded,
2024 should trigger appropriate investigation and corrective action based on the investigation.

2025

2026 Aseptic Manufacturing Area - The classified part of a facility that includes the aseptic
2027 processing room and ancillary cleanrooms. For purposes of this document, this term is
2028 synonymous with “aseptic processing facility”.

2029

2030 Aseptic Processing Facility - A building, or segregated segment of it, containing cleanrooms
2031 in which air supply, materials, and equipment are regulated to control microbial and particle
2032 contamination.

2033

2034 Aseptic Processing Room - A room in which one or more aseptic activities or processes are
2035 performed.

2036

2037 Asepsis - A state of control attained by using an aseptic work area and performing activities
2038 in a manner that precludes microbiological contamination of the exposed sterile product.

2039

2040 Bacterial retention testing – This test is performed to validate that a filter can remove bacteria
2041 from a gas or solution. The test is usually performed using a standard organism, such as
2042 *Brevundimonas diminuta* at a minimum concentration of 10^7 Colony Forming Units/ml.

2043

2044

2045 Bioburden - The total number of microorganisms associated with a specific item prior to
2046 sterilization.

2047

2048 Barrier - A physical partition that affords aseptic processing area (grade A) protection by
2049 partially separating it from the surrounding area such as RABS or isolators.

2050

2051 Biological Indicator (BI) - A population of microorganisms inoculated onto a suitable
2052 medium (e.g. solution, container or closure) and placed within appropriate sterilizer load
2053 locations to determine the sterilization cycle efficacy of a physical or chemical process. The
2054 challenge microorganism is selected based upon its resistance to the given process. Incoming
2055 lot D-value and microbiological count define the quality of the BI.

2056

2057 Blow-Fill-Seal - Blow-Fill-Seal (BFS) technology is a pharmaceutical filling process in
2058 which containers are formed from a thermoplastic granulate, filled with product, and then
2059 sealed in a continuous, integrated, automatic operation. The two most common types of BFS
2060 machines are the Shuttling machine (with Parison cut) and the Rotary machine (Closed

2061 Parison) types. The equipment design, operation, and therefore controls for these differ. For
2062 Shuttling systems the processes of container extrusion and filling occur at two separate
2063 locations within the machine. The extrusion of the container parison occurs adjacent to the
2064 filling zone, the extruded plastic is collected from underneath the extruder head, is cut and
2065 formed and automatically transferred (usually by horizontal shuttling) to the filling and
2066 sealing zone. For Rotary design machines the filling needles are enclosed within the extruded
2067 parison and therefore there is limited exposure of the inner surfaces of the container to the
2068 external environment.

2069
2070 Clean Area - An area with defined particle and microbiological cleanliness standards.

2071
2072 Cleanroom - A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and
2073 microbiological contamination of drug products. Such a room is assigned and reproducibly
2074 meets an appropriate air cleanliness classification.

2075
2076 Clean Non Classified (CNC) area - An area that does not meet any of the formal pre-
2077 determined grades of cleanliness included in the Annex, i.e. grades A to D, but where a
2078 manufacturer defined level of microbial control is still required. The area should be subject to
2079 a formal cleaning/disinfection regime and formal environmental monitoring program to
2080 achieve the defined level of control. The level, type and frequency of both the cleaning
2081 program and the environmental monitoring program (including contamination limits) should
2082 be based on a formal risk assessment (captured within the wider contamination control
2083 strategy) and should be commensurate with the specific risks to the processes and product
2084 performed manufactured within each CNC area.

2085
2086 It is possible that different CNC areas within the same facility may have different approaches
2087 to control and monitoring, based on differing risks to processes and products.

2088
2089 Clean Zone - See Clean Area.

2090
2091 Closed system – A system in which the sterile product is not exposed to the surrounding
2092 environment.

2093
2094 Colony Forming Unit (cfu) - A microbiological term that describes the formation of a single
2095 macroscopic colony after the introduction of one or more microorganisms to microbiological
2096 growth media. One colony forming unit is expressed as 1 cfu.

2097
2098 Commissioning – Activities to verify that equipment and systems are installed according to
2099 specification

2100
2101 Component - Any ingredient intended for use in the manufacture of a drug product, including
2102 those that may not appear in the final drug product.

2103
2104 Critical Area - An area designed to maintain sterility of sterile materials. Sterilized product,
2105 containers, closures, and equipment may be exposed in critical areas such as the grade A area
2106 or a closed system.

2107
2108 Critical surfaces - Surfaces that may come into contact with, or directly affect, a sterilized
2109 product or its containers or closures. Critical surfaces are rendered sterile prior to the start of
2110 the manufacturing operation, and sterility is maintained throughout processing.

2111
2112 Critical zone – See critical area
2113
2114 D value - The time (in minutes) of exposure at a given temperature that causes a one-log or
2115 90 per cent reduction in the population of a specific microorganism.
2116
2117 Deadleg – length of pipe that is not part of the circuit that is greater than 3 internal pipe
2118 diameters
2119
2120 Decontamination - A process that eliminates viable bioburden via use of chemical agents.
2121
2122 Depyrogenation - A process used to destroy or remove pyrogens (e.g. endotoxin).
2123
2124 Disinfection – The process by which surface bioburden is reduced to a safe level or
2125 eliminated. Some disinfection agents are effective only against vegetative microbes, while
2126 others possess additional capability to effectively kill bacterial and fungal spores.
2127
2128 Dynamic - Conditions relating to clean area classification under normal production
2129 operations.
2130
2131 Endotoxin - A pyrogenic product (e.g. lipopolysaccharide) present in the bacterial cell wall.
2132 Endotoxin can lead to reactions in patients receiving injections ranging from fever to death.
2133
2134 Extractables - Chemical entities that migrate from the surface of the process equipment
2135 contacting with model solvents under appropriate testing conditions (e.g. kind of solvent,
2136 temperature) that exceed “worst case” process conditions.
2137
2138 Form Fill seal – Similar to Blow fill Seal, this involves the formation of a large tube formed
2139 from a flexible packaging material, in the filling machine, the tube is then filled to form large
2140 volume bags.
2141
2142 Gowning Qualification - A program that establishes, both initially and on a periodic basis, the
2143 capability of an individual to don the complete sterile gown in an aseptic manner.
2144
2145 Grade A air – Air which is passed through a filter qualified as capable of producing grade A
2146 non-viable quality air, but where there is no requirement to continuously perform non-viable
2147 monitoring or meet grade A viable monitoring limits.
2148
2149 HEPA filter - High efficiency particulate air filter with minimum 0.3 µm particle retaining
2150 efficiency of 99.97 percent.
2151
2152 HVAC - Heating, ventilation, and air conditioning.
2153
2154 Intervention - An aseptic manipulation or activity that occurs at the critical area.
2155
2156 Intrinsic sterile connection device - A device that removes the risk of contamination during
2157 the connection process; these can be mechanical or fusion devices.
2158

2159 Isokinetic sampling head – A sampling head designed to disturb the air as little as possible so
2160 that the same particles go into the nozzle as would have passed the area of the nozzle had it
2161 not been there.

2162
2163 Isolator - A decontaminated unit supplied with grade A (ISO 5) or higher air quality that
2164 provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment
2165 (e.g., surrounding cleanroom air and personnel). There are two major types of isolators:

2166
2167 *Closed isolator systems* exclude external contamination from the isolator's interior by
2168 accomplishing material transfer via aseptic connection to auxiliary equipment, rather
2169 than use of openings to the surrounding environment. Closed systems remain sealed
2170 throughout operations.

2171
2172 *Open isolator systems* are designed to allow for the continuous or semi-continuous
2173 ingress and/or egress of materials during operations through one or more openings.
2174 Openings are engineered (e.g., using continuous overpressure) to exclude the entry of
2175 external contamination into the isolator.

2176
2177 Laminar flow - An airflow moving in a single direction and in parallel layers at constant
2178 velocity from the beginning to the end of a straight line vector.

2179
2180 Leachables - Chemical entities that migrate into medicinal products from the product contact
2181 surface of the process equipment under actual product and process conditions.

2182
2183 Lyophilization A physical-chemical drying process designed to remove solvents from both
2184 aqueous and non-aqueous systems, primarily to achieve product or material stability.
2185 Lyophilization is synonymous to the term freeze-drying.

2186
2187 Manual Filling –Where the product is transferred into the final container by systems where
2188 operator intervention is required to complete the filling of each container e.g. pipetting
2189 liquids.

2190
2191 Operator - Any individual participating in the aseptic processing operation, including line set-
2192 up, filler, maintenance, or other personnel associated with aseptic line activities.

2193
2194 Overkill sterilization process - A process that is sufficient to provide at least a 12 log
2195 reduction of microorganisms having a minimum D value of 1 minute.

2196
2197 Pass through hatch – refer to airlock.

2198
2199 Pyrogen - A substance that induces a febrile reaction in a patient.

2200
2201 Qualification - Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance
2202 that equipment or facilities will perform to the required specification detailed in the user
2203 requirement specification and the design qualification.

2204
2205 Restricted Access Barrier System (RABS) - A restricted access barrier system (RABS)
2206 provides an enclosed, but not closed, environment meeting defined cleanroom conditions
2207 using a rigid-wall enclosure and air overspill to separate its interior from the surrounding
2208 environment.

2209
2210 Active RABS: integral HEPA-filtered air supply
2211
2212 Passive RABS: air supply by ceiling mounted HEPA-filters.
2213
2214 Open RABS. Where there are vents in the barrier that allow air to move from the grade A
2215 to the grade B area.
2216
2217 Sterile Product - For purposes of this guidance, sterile product refers to one or more of the
2218 elements exposed to aseptic conditions and ultimately making up the sterile finished drug
2219 product. These elements include the containers, closures, and components of the finished
2220 drug product.
2221
2222 Sterilizing grade filter - A filter that, when appropriately validated, will remove a defined
2223 microbial challenge from a fluid stream, producing a sterile effluent.
2224
2225 Single Use Systems (SUS) - Systems in which some product contact components are used
2226 only once (i.e. single use components) to replace reusable equipment such as stainless steel
2227 transfer lines or bulk containers. SUS covered in this document are those that are used in
2228 manufacturing processes of sterile medicinal products (e.g. sterile API, sterile bio bulk, sterile
2229 finish dosage), and are typically made up of components such as bags, filters, tubing,
2230 connectors, storage bottles and sensors.
2231
2232 Terminal sterilization - The application of a lethal sterilizing agent to finished product within
2233 a sealed container to achieve a predetermined sterility assurance level (SAL) of 10^{-6} or better
2234 (i.e. the theoretical probability of there being a single viable microorganism present on or in a
2235 sterilized unit is equal to or less than 1×10^{-6} (one in a million)).
2236
2237 ULPA filter - Ultra-low penetration air filter with minimum 0.3 μm particle retaining
2238 efficiency of 99.999 per cent.
2239
2240 Unidirectional flow - An airflow moving in a single direction, in a robust and uniform
2241 manner, and at sufficient speed, to reproducibly sweep particles away from the critical
2242 processing or testing area.
2243
2244 Validation - Establishing documented evidence that provides a high degree of assurance that
2245 a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined
2246 specifications and quality attributes.
2247
2248 Worst case - A set of conditions encompassing upper and lower processing limits and
2249 circumstances, including those within standard operating procedures, that pose the greatest
2250 chance of process or product failure (when compared to ideal conditions). Such conditions do
2251 not necessarily induce product or process failure.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



PHARMACEUTICAL INSPECTION
CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION
CO- OPERATION SCHEME

2 February 2015
EMA/INS/GMP/735037/2014
GMP/GDP Inspectors Working Group (GMP/GDP IWG)

5 February 2015
PS/W 1/2015

Concept paper on the revision of annex 1 of the guidelines on good manufacturing practice – manufacture of sterile medicinal products

Agreed by GMP/GDP IWG and PIC/S	January 2015
Start of public consultation	5 February 2015
End of consultation (deadline for comments)	31 March 2015

The proposed guideline will replace:

- 'Eudralex Volume 4: annex 1 manufacture of sterile medicinal products'
- for PIC/S participating authorities: PE 009-11: annex 1 - manufacture of sterile medicinal products

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to ADM-GMDP@ema.europa.eu

Keywords	GMP, sterile, annex 1
----------	-----------------------

1. Introduction

This concept paper addresses the need to update annex 1 (manufacture of sterile medicinal products) of the good manufacturing practice (GMP) guide. Annex 1 is common to the member states of the European Union/European Economic Area as well as to the participating authorities of the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S)¹. The original version was partially revised in 1996, 2003 and 2007; however, there has not been a complete review of the document since it was originally issued. Since this time there have been changes in technologies and significant changes in GMP following the adoption of the ICH Q9 and Q10 guidelines.

The current annex 1 is therefore being reviewed in order to facilitate implementation of the principles in these ICH guidelines, to extend the underlying concepts to include new areas of technology and processing not previously covered and also to clarify areas that have been highlighted as ambiguous due to the age of the document.

The current guideline, including its title, is focused on the manufacture of sterile medicinal products. However, this annex is the only source of guidance in EU-PIC/S GMP for the conditions of manufacture of some non-sterile finished products and for the early stages in the manufacture of a range of products.

2. Discussion

Since annex 1 was published, introduction of the relevant ICH concepts and consequential regulatory changes and technological advancements are not reflected in the current GMP guideline. In addition, and in keeping with greater international convergence, opportunities will be taken where appropriate to align this guideline with international requirements. The opportunity will also be taken to ensure maintenance of coherence with other EU or PIC/S pharmaceutical guideline documents.

The current GMP guideline on the manufacture of sterile medicinal products was developed before the development of the ICH Q9 risk management concepts that offer a systematic approach to quality risk management, Q10 describes a modern quality system in order to establish and maintain a state of control, the realisation of product quality and to facilitate continual improvement over the entire life cycle.

The revised guideline will clarify to what extent Q9 and Q10 should be followed in the design and implementation of facilities, equipment and processes for the manufacture of sterile medicinal products. Other changes that may require new GMP guidance include those for the revision to the Ph.Eur. monograph on methods other than distillation for the production of water for injection.

Since the current guideline is used to provide guidance on the conditions of the manufacture of some non-sterile finished products and the early stages in the manufacture of a range of products, the revised guideline will also clarify these areas of applicability utilising quality risk management principles. The scope and title of the guideline should therefore be broadened to encompass these references. It is stressed that this is a clarification of current practices and that no new expectations will be created.

The current guideline does not reflect the advances in the manufacture of sterile medicinal products; the revised guideline will embrace the use of new technologies to prevent detrimental impact on product and also to encourage the introduction of new technologies that are not currently covered.

The current guideline contains historical inaccuracies and areas of ambiguity, the revised guideline will correct the inaccuracies and offer more detail to remove ambiguity and to give clearer interpretation of GMP expectations.

¹ For the complete list of the 46 PIC/S Participating Authorities, see <http://www.picscheme.org/members.php>

3. Recommendation

The GMP/GDP Inspectors Working Group and the PIC/S Committee jointly recommend that the current version of annex 1, on the manufacture of sterile medicinal products, is revised to reflect changes in regulatory and manufacturing environments. The new guideline should clarify how manufacturers can take advantage of new possibilities deriving from the application of an enhanced process understanding by using innovative tools as described in the ICH Q9 and Q10 guidelines.

The revision of annex 1 should also take into account related changes in other GMP chapters and annexes as well as in other regulatory documents. The revised guideline will seek to remove ambiguity and inconsistencies and will take account of advances in technologies.

4. Proposed timetable

Preparation of draft concept paper - September 2014
Approval of draft concept paper - October 2014
Released for consultation - February 2015
Deadline for comments - March 2015
Discussion in PIC/S Committee - May 2015
Discussion in GMDP IWG - June 2015
Discussion with other Working Parties - June 2015 - September 2015
Proposed date for release of draft guideline - October 2015
Deadline for comments - April 2016
Re-discussion in GMDP IWG - June 2016
Re-discussion in PIC/S Committee - July 2016

5. Resource requirements for preparation

A drafting group will be established by GMP/GDP Inspectors Working Group and the PIC/S Committee with a rapporteur from the UK and supporting experts from other EU member regulatory authorities and from non-EU PIC/S participating authorities.

The guideline will be discussed at GMP/GDP IWG and the PIC/S Committee as necessary and at other involved working parties and groups. Further discussions are expected with interested parties.

6. Impact assessment (anticipated)

No adverse impact on industry with respect to either resources or costs is foreseen, although clarification of the use of new systems may lead to the requirement for some facilities, equipment and processes to be modified over a period of time.

Revision of the guideline will facilitate a better understanding of expectations which will lead to more consistent and improved manufacture of sterile medicinal products and thereby enhancing the continuity of supply.

7. Interested parties

EMA (GMP/GDP Inspectors Working Group, Quality Working Party, Biologics Working party), PIC/S (Committee, Sub-committee on GMDP Harmonisation, WG on annex 1), national competent authorities of EU/EEA member states and PIC/S participating authorities, EDQM, the pharmaceutical industry.

8. References to literature, guidelines, etc.

ICH Q9 Quality Risk Management

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002873.pdf

ICH Q10 Pharmaceutical Quality System

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002871.pdf

GMP guide to good manufacturing practice for medicinal products annex 1

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-4/2008_11_25_gmp-an1_en.pdf

FDA guidance for industry sterile drug products produced by aseptic processing - current good manufacturing practice

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM070342.pdf>

WHO annex 6 good manufacturing practices for sterile pharmaceutical products

http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS961/TRS961_Annex6.pdf

事 務 連 絡
平成 2 4 年 2 月 1 日

各都道府県衛生主管部（局）御中

厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課

P I C / S の G M P ガイドラインを活用する際の考え方について

我が国の医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理においては、医薬品及び医薬部外品の製造等に係る適合性確認の基準及び医薬品及び医薬部外品の製造業者等に対する遵守事項について、「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 1 6 年厚生労働省令第 1 7 9 号。以下「GMP 省令」という。）等により示しているところである。一方、近年の医薬品の品質確保に対する国際的な動向は著しく変化してきており、品質確保の手法として、外国での品質確保の実施方法を参考とし、業務に活用することが重要となる。さらに、GMP 調査においても国際的な協力や情報交換等の必要性が高まっている状態であり、その業務の実施体制を一層充実することが求められている。

このような状況を踏まえ、GMP 省令第 3 条の適用の範囲に規定される製造所及び医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令（平成 9 年厚生省令第 2 8 号）第 1 7 条第 1 項及び第 2 6 条の 3 の規定に基づく「治験薬の製造管理、品質管理等に関する基準（治験薬 GMP）」について」（平成 2 0 年 7 月 9 日付け薬食発第 0 7 0 9 0 0 2 号厚生労働省医薬食品局長通知。以下「治験薬 GMP 通知」という。）が適用される製造所に対し、国際整合等の観点から、医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム（以下「P I C / S」という。）の GMP ガイドラインを参考として活用する際の考え方を事務連絡としてとりまとめたので、下記事項に御留意のうえ、周知徹底方御配慮願いたい。

なお、本事務連絡の写しについては、別記の関係団体等あてに送付することを念のため申し添える。

記

P I C / S の G M P ガイドラインの活用に係る取扱いについては、以下のとおりとすること。

- (1) GMP省令は、薬事法施行令（昭和36年政令第11号）第20条第1項及び薬事法施行規則（昭和36年厚生省令第1号）第96条の規定に示すとおり、生薬を粉末にし、又は刻む工程のみを行う製造所や、医療用に供するガス類のうち厚生労働大臣が指定するものを製造する製造所には適用しないため、これらの製造所に対して、PIC/SのGMPガイドラインを活用する場合であっても、GMP省令を適用しない範囲に変更はないものであること。
- (2) 治験薬の品質確保については、従前の通り治験薬GMP通知を踏まえ、PIC/SのGMPガイドラインを活用するものであること。
- (3) 別紙に掲げるPIC/SのGMPガイドラインには外国における品質確保のための様々な具体的手法が示されているところであり、GMPを運用する上での参考となる品質確保の手法を示したものであること。実際の運用においては、製造業者等の自らの手法においてもPIC/SのGMPガイドラインの手法と同等以上の品質が確保される場合、PIC/SのGMPガイドラインの手法を活用することの是非については、製造業者等において主体的に判断して対応すべきものであること。
- (4) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県のGMP調査に係る業務等にあたっては、PIC/SのGMPガイドラインを品質確保のための参考となる手法とし、製造業者等の自らの製造管理及び品質管理の手法によってもPIC/SのGMPガイドライン等の手法と同等以上の品質が確保されているか、科学的な知見に基づき検討すべきものであること。その結果、製造業者等の自らの手法において、許容できない品質及び保健衛生に対するリスクがあると判断される場合にあっては、GMP省令を踏まえた上で必要に応じPIC/SのGMPガイドラインにある手法を活用するよう指導しても差し支えないこと。
- (5) PIC/SのGMPガイドラインのうち、別紙に記載のないパートII、アネックス4、アネックス5、アネックス16、アネックス18及びアネックス20については、その対象が薬事法（昭和35年法律第145号）に該当しないもの又は国内で別途通知され、その取扱いが定められているものであること。また、同様に記載のないPIC/SのGMPガイドラインに付随して発行されている「Recommendations」に係る各文書に関しては、別紙の各ガイドラインをさらに詳細に記載したものであることから、各ガイドラインを用いる場合には業務の参考とし活用する対象となるものであること。

別紙	(1) PIC/S GMPガイドライン	パートI
別紙	(2) PIC/S GMPガイドライン	アネックス1
別紙	(3) PIC/S GMPガイドライン	アネックス2
別紙	(4) PIC/S GMPガイドライン	アネックス3

別紙	(5)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス6
別紙	(6)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス7
別紙	(7)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス8
別紙	(8)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス9
別紙	(9)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス10
別紙	(10)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス11
別紙	(11)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス12
別紙	(12)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス13
別紙	(13)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス14
別紙	(14)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス15
別紙	(15)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス17
別紙	(16)	P I C / S	GMPガイドライン	アネックス19

別記

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

日本製薬団体連合会

日本漢方生薬製剤協会

一般社団法人日本産業・医療ガス協会

日本製薬工業協会

日本医薬品原薬工業会

日本 OTC 医薬品協会

社団法人東京医薬品工業協会

大阪医薬品協会

社団法人日本薬業貿易協会

米国研究製薬工業協会在日技術委員会

在日米国商工会議所製薬小委員会

欧州製薬団体連合会在日執行委員会

別紙(2) PIC/S GMP ガイドライン アネックス1

原文	和訳
MANUFACTURE OF STERILE MEDICINAL PRODUCTS	無菌医薬品の製造
PRINCIPLE	原則
<p>The manufacturer of sterile products is subject to special requirements in order to minimise risks of microbiological contamination, and of particulate and pyrogen contamination. Much depends on the skill, training and attitudes of the personnel involved. Quality Assurance is particularly important, and this type of manufacture must strictly follow carefully established and validated methods of preparation and procedure. Sole reliance for sterility or other quality aspects must not be placed on any terminal process or finished product test.</p>	<p>無菌医薬品の製造は、微生物汚染、微粒子及び発熱物質の汚染リスクを最小限にする為、特別に定めた要求事項に従って実施しなければならない。製造に関わる人員の技術、訓練、姿勢が、無菌医薬品の製造に大きく影響する。とりわけ品質の保証が重要であり、製造の際は、慎重に設定し、バリデーション済みの準備、手順に従わなければならない。最終工程や最終試験において、無菌やその他の品質的観点のみ確認するだけでは不十分である。</p>
<p>Note: This guidance does not lay down detailed methods for determining the microbiological and particulate cleanliness of air, surfaces, etc. Reference should be made to other documents such as the EN/ISO Standards.</p>	<p>注：本ガイダンスは空気、製品表面等の微生物、微粒子汚染の検知方法について詳細を規定していない。EN/ISO等、他の文書を参照のこと。</p>
GENERAL	全般事項
<p>1. The manufacture of sterile products should be carried out in clean areas entry to which should be through airlocks for personnel and/or for equipment and materials. Clean areas should be maintained to an appropriate cleanliness standard and supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency.</p>	<p>1. 無菌製品の製造は清浄区域で行わなければならない、その区域に人ないし設備及び原材料を入れるにはエアロックを通じて行わなければならない。清浄区域は適切な清浄度に保持し、適切な効率のフィルターを通した空気を供給しなければならない。</p>
<p>2. The various operations of component preparation, product preparation and filling should be carried out in separate areas within the clean area. Manufacturing operations are divided into two categories; firstly those where the product is terminally sterilised, and secondly those which are conducted aseptically at some or all stages.</p>	<p>2. 成分の調製、薬液の調製及び充てんは清浄区域内の区分された区域で実施すること。製造操作法は2つのカテゴリーに分けられる。一つ目は、製品を最終滅菌する操作法であり、二つ目は、一部或いは全段階を無菌的に実施する操作法である。</p>
<p>3. Clean areas for the manufacture of sterile products are classified according to the required characteristics of the environment. Each manufacturing operation requires an appropriate environmental cleanliness level in the operational state in order to minimise the risks of particulate or microbial contamination of the product or materials being handled.</p>	<p>3. 無菌製剤を製造する清浄区域は、要求される環境特性に応じてクラス分けされる。取り扱う原材料及び製品の塵或いは菌の汚染を最小限にするため、製造作業は作業状態で、適切な環境の清浄度を必要とする。</p>
<p>In order to meet “in operation” conditions these areas should be designed to reach certain specified air-cleanliness levels in the “at rest” occupancy state. The “at rest” state is the condition where the installation is installed and operating, complete with production equipment but with no operating personnel present. The “in operation” state is the condition where the installation is functioning in the defined operating mode with the specified number of personnel working.</p>	<p>「作業時」の状態では要求に適合するためにこれらの区域は「非作業時」の状態では規定された空気清浄度を達成するように設計されなければならない。 「非作業時」: 全ての空調設備の設置が終了し作動している。製造設備が設置され作業員がいない状態 「作業時」: 全ての空調設備が設定された運転条件で作動していて規定数の作業員が作業をしている状態</p>

<p>The “in operation” and “at rest” states should be defined for each clean room or suite of clean rooms.</p>	<p>「作業時」及び「非作業時」の状態は各クリーンルーム毎或いは一連のクリーンルーム毎に規定しておかなければならない。</p>																																																																		
<p>For the manufacture of sterile medicinal products 4 grades can be distinguished.</p>	<p>無菌医薬品の製造は、4つのグレードに区分されている。</p>																																																																		
<p>Grade A: The local zone for high risk operations, e.g. filling zone, stopper bowls, open ampoules and vials, making aseptic connections. Normally such conditions are provided by a laminar air flow work station. Laminar air flow systems should provide a homogeneous air speed in a range of 0.36 – 0.54 m/s (guidance value) at the working position in open clean room applications. The maintenance of laminarity should be demonstrated and validated. A uni-directional air flow and lower velocities may be used in closed isolators and glove boxes.</p>	<p>グレード A: 高リスクの作業を行う区域、即ち充てん区域、ゴム栓ホッパー、開口アンプル・バイアルを扱う部分、無菌接続を行う部分等である。通常その条件はラミナーエアフローのワークステーションにより提供される。ラミナーエアフローシステムは、開放式の(アイソレータに対して)クリーンルーム設備の作業実施位置において、0.36–0.54m/sの範囲で均一な流速の空気を供給すること。層流の維持を証明し、バリデーションを実施すること。閉鎖式のアイソレータ或いはグローブボックスでは一方向気流でより低い流速を用いても良い。</p>																																																																		
<p>Grade B: For aseptic preparation and filling, this is the background environment for the grade A zone.</p>	<p>グレード B: 無菌の調製や充てんの工程に関して、この区域はグレードA区域のバックグラウンドの環境である。</p>																																																																		
<p>Grade C and D: Clean areas for carrying out less critical stages in the manufacture of sterile products</p>	<p>グレード C及びD: 無菌製品の製造において、より重要度の低い工程を行う清浄区域</p>																																																																		
<p>CLEAN ROOM AND CLEAN AIR DEVICE CLASSIFICATION</p>	<p>クリーンルーム及びクリーンエア設備の分類</p>																																																																		
<p>4. Clean rooms and clean air devices should be classified in accordance with EN ISO 14644-1. Classification should be clearly differentiated from operational process environmental monitoring. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is given in the following table:</p>	<p>4. クリーンルーム及びクリーンエア設備はENISO14644-1に従ってクラス確認しなければならない。クラス確認と工程作業中の環境モニタリングとは区別すること。各グレードの最大許容浮遊塵濃度を下の表に示す。</p>																																																																		
<table border="1" data-bbox="76 1429 737 1624"> <thead> <tr> <th rowspan="3">Grade</th> <th colspan="4">Maximum permitted number of particles/m³ equal to or greater than the tabulated size</th> </tr> <tr> <th colspan="2">At rest</th> <th colspan="2">In operation</th> </tr> <tr> <th>0.5µm</th> <th>5.0µm</th> <th>0.5µm</th> <th>5.0µm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3,520</td> <td>20</td> <td>3,520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3,520</td> <td>29</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> <td>not defined</td> <td>not defined</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size				At rest		In operation		0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm	A	3,520	20	3,520	20	B	3,520	29	352,000	2,900	C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	D	3,520,000	29,000	not defined	not defined	<table border="1" data-bbox="821 1429 1503 1637"> <thead> <tr> <th rowspan="3">グレード</th> <th colspan="4">最大許容微粒子/ リッポウメートル (各サイズ以上)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">非作業時</th> <th colspan="2">作業時</th> </tr> <tr> <th>0.5 マイクロメートル</th> <th>5.0 マイクロメートル</th> <th>0.5 マイクロメートル</th> <th>5.0 マイクロメートル</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3,520</td> <td>20</td> <td>3,520</td> <td>20</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3,520</td> <td>29</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352,000</td> <td>2,900</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3,520,000</td> <td>29,000</td> <td>規定なし</td> <td>規定なし</td> </tr> </tbody> </table>	グレード	最大許容微粒子/ リッポウメートル (各サイズ以上)				非作業時		作業時		0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル	A	3,520	20	3,520	20	B	3,520	29	352,000	2,900	C	352,000	2,900	3,520,000	29,000	D	3,520,000	29,000	規定なし	規定なし
Grade		Maximum permitted number of particles/m ³ equal to or greater than the tabulated size																																																																	
		At rest		In operation																																																															
	0.5µm	5.0µm	0.5µm	5.0µm																																																															
A	3,520	20	3,520	20																																																															
B	3,520	29	352,000	2,900																																																															
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000																																																															
D	3,520,000	29,000	not defined	not defined																																																															
グレード	最大許容微粒子/ リッポウメートル (各サイズ以上)																																																																		
	非作業時		作業時																																																																
	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル	0.5 マイクロメートル	5.0 マイクロメートル																																																															
A	3,520	20	3,520	20																																																															
B	3,520	29	352,000	2,900																																																															
C	352,000	2,900	3,520,000	29,000																																																															
D	3,520,000	29,000	規定なし	規定なし																																																															

<p>5. For classification purposes in Grade A zones, a minimum sample volume of 1m³ should be taken per sample location. For Grade A the airborne particle classification is ISO 4.8 dictated by the limit for particles $\geq 5.0 \mu\text{m}$. For Grade B (at rest) the airborne particle classification is ISO 5 for both considered particle sizes. For Grade C (at rest & in operation) the airborne particle classification is ISO 7 and ISO 8 respectively. For Grade D (at rest) the airborne particle classification is ISO 8. For classification purposes EN/ISO 14644-1 methodology defines both the minimum number of sample locations and the sample size based on the class limit of the largest considered particle size and the method of evaluation of the data collected.</p>	<p>5. グレードA区域のクラス確認のためには、サンプリング場所毎に最低1m³のサンプル採取を行うこと。グレードAの浮遊塵のクラスは5.0 μm以上の粒子で規定されるISO4.8である。グレードBの(非作業時)の浮遊塵のクラスは、規定されている両方の粒子サイズについて、ISO5である。グレードCの浮遊塵のクラスは、非作業時でISO7、作業時でISO8である。グレードDの(非作業時の状態での)浮遊塵のクラスはISO8である。クラス確認の目的のために、EN/ISO14644-1の方法は、考慮される最大の粒子サイズについてのクラス毎の限度値に基づいたサンプル採取場所の必要最低数とサンプル量、及びデータの評価法を規定している。</p>
<p>6. Portable particle counters with a short length of sample tubing should be used for classification purposes because of the relatively higher rate of precipitation of particles $\geq 5.0 \mu\text{m}$ in remote sampling systems with long lengths of tubing. Isokinetic sample heads should be used in unidirectional airflow systems.</p>	<p>6. 長いチューブを持つ遠隔サンプリング方式では比較的5.0 μm以上の粒子の沈殿が多いため、クラス分けの目的にはサンプリングチューブが短い携帯型のパーティクルカウンターを使うこと。一方向気流のシステムにおいて使用する場合は等速サンプルヘッドを使用すること。</p>
<p>7. "In operation" classification may be demonstrated during normal operations, simulated operations or during media fills as worst-case simulation is required for this. EN ISO 14644-2 provides information on testing to demonstrate continued compliance with the assigned cleanliness classifications.</p>	<p>7. 「作業時」のクラス確認は、通常の作業状態、模擬作業状態、或いはワーストケースにおけるシミュレーションが要求されるので、培地充てんの作業中に実証しなければならない。ENISO14644-2は、所定の清浄度クラスを継続して維持していることを実証するための試験法についての情報を提供する。</p>
<p>CLEAN ROOM AND CLEAN DEVICE MONITORING</p>	<p>クリーンルーム及びクリーンエア設備のモニタリング</p>
<p>8. Clean rooms and clean air devices should be routinely monitored in operation and the monitoring locations based on a formal risk analysis study and the results obtained during the classification of rooms and/or clean air devices.</p>	<p>8. クリーンルーム及びクリーンエア設備は作業状態で日常モニタリングしなければならない。また、モニタリング位置は正式なリスク分析と、クリーンルーム及び/又はクリーンエアシステムのクラス確認の過程で得られた結果に基づいて設定しなければならない。</p>
<p>9. For Grade A zones, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where justified by contaminants in the process that would damage the particle counter or present a hazard, e.g. live organisms and radiological hazards. In such cases monitoring during routine equipment set up operations should be undertaken prior to exposure to the risk. Monitoring during simulated operations should also be performed. The Grade A zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that all interventions, transient events and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded. It is accepted that it may not always be possible to demonstrate low levels of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particles at the point of fill when filling is in progress, due to the generation of particles or droplets from the product itself.</p>	<p>9. グレードAの区域における塵のモニタリングはパーティクルカウンターにダメージを与えたり、生きた微生物や放射性物質等の危険を生じさせる場合を除き、設備の組み立てを含む重要工程の全操作の過程について実施すること。ダメージや危険性の有る場合は、リスクに曝される前に、定期的な設備の設定操作におけるモニタリングを実施すること。又模擬操作状態でのモニタリングをも実施すること。グレードA区域でのモニタリングは全ての介入、一過性の事象、及びシステムの劣化をもとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、万アラート限度を越えた場合、警告がされるようになっていること。充てん箇所においては、製品そのものの粒子或いは液滴がある為、5.0 μm以上の粒子が常に低レベルでなくてもよい。</p>

<p>10. It is recommended that a similar system be used for Grade B zones although the sample frequency may be decreased. The importance of the particle monitoring system should be determined by the effectiveness of the segregation between the adjacent Grade A and B zones. The Grade B zone should be monitored at such a frequency and with suitable sample size that changes in levels of contamination and any system deterioration would be captured and alarms triggered if alert limits are exceeded.</p>	<p>10. グレードBの区域ではサンプリング頻度は減らしてもよいが、同様のシステムを用いることを推奨する。塵のモニタリングシステムの重要度は隣接するグレードAの区域とBの区域の隔離の有効性により決めなければならない。グレードB区域でのモニタリングは、汚染レベルの変化及びシステムの劣化をとらえる事ができる頻度と適切なサンプルサイズで実施し、もしアラートの限度を越えた場合、警告がされるようになっていなければならない。</p>
<p>11. Airborne particle monitoring systems may consist of independent particle counters; a network of sequentially accessed sampling points connected by manifold to a single particle counter; or a combination of the two. The system selected must be appropriate for the particle size considered. Where remote sampling systems are used, the length of tubing and the radii of any bends in the tubing must be considered in the context of particle losses in the tubing. The selection of the monitoring system should take account of any risk presented by the materials used in the manufacturing operation, for example those involving live organisms or radiopharmaceuticals.</p>	<p>11. 浮遊塵のモニタリングシステムは、独立したパーティクルカウンターでも、順次測定方式のマニホールドにより1台のパーティクルカウンターに連結されたサンプリングポイントのネットワーク、或いはそれらの組み合わせでも良い。該当する粒子のサイズに適切なシステムを選択すること。リモートサンプリングシステムを使用する場合にはチューブの長さやチューブの曲率半径により粒子の減少が起こることを考慮しなければならない。又、モニタリングシステムを選択する際には、生きた微生物や放射性医薬品の場合のような製造工程に使用する原材料によるリスクを考慮しなければならない。</p>
<p>12. The sample sizes taken for monitoring purposes using automated systems will usually be a function of the sampling rate of the system used. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for formal classification of clean rooms and clean air devices.</p>	<p>12. 自動システムでモニタリングするためのサンプルサイズは通常、使用するシステムのサンプリング速度に依存した量となる。それは必ずしもクリーンルームないしクリーンエア設備の正式なクラス確認で使用したサンプル量と同じである必要はない。</p>
<p>13. In Grade A and B zones, the monitoring of the $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle concentration count takes on a particular significance as it is an important diagnostic tool for early detection of failure. The occasional indication of $\geq 5.0 \mu\text{m}$ particle counts may be false counts due to electronic noise, stray light, coincidence, etc. However consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination event and should be investigated. Such events may indicate early failure of the HVAC system, filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.</p>	<p>13. グレードA及びBの区域に於いては$5.0 \mu\text{m}$以上の粒子のカウントは、異常の早期検知のための重要な判断材料であるという点で、特に重要である。散発的な$5.0 \mu\text{m}$以上の粒子の検出は電氣的ノイズ、偶発的な光、その他偶発的な理由による可能性がある。しかし、継続的或いは定常的に低レベルで検出される場合は、汚染の発生の可能性があるため、原因究明を行わなければならない。そのような件はHVACシステムの故障の初期段階や充てん機の故障或いは機器の組み立てやルーチン操作に問題のあることを示している。</p>
<p>14. The particle limits given in the table for the “at rest” state should be achieved after a short “clean up” period of 15–20 minutes (guidance value) in an unmanned state after completion of operations.</p>	<p>14. 表に示された非作業時の浮遊塵の限度値は作業が終了後の15～20分(ガイダンス値)の「クリーンアップ期間」の後に人がいない状態で達成しなければならない。</p>
<p>15. The monitoring of Grade C and D areas in operation should be performed in accordance with the principles of quality risk management. The requirements and alert/action limits will depend on the nature of the operations carried out, but the recommended “clean up period” should be attained.</p>	<p>15. グレードC及びDの区域の作業中状態でのモニタリングは品質リスクマネジメントの原則に基づいて実施すること。要求事項、アラートレベル、アクションレベルは実施する作業に依存するが、推奨される「クリーンアップ期間」は達成されなければならない。</p>

<p>16. Other characteristics such as temperature and relative humidity depend on the product and nature of the operations carried out. These parameters should not interfere with the defined cleanliness standard.</p>	<p>16. 温度、相対湿度等の他の特性については、製品と実施する作業の特性に依存する。これらのパラメータは規定された清浄度を阻害しないこと。</p>																																
<p>17. Examples of operations to be carried out in the various grades are given in the table below (see also paragraphs 28 to 35):</p>	<p>17. 様々なグレードで行われる作業の例を以下の表に示した。(28項から35項も参照のこと)</p>																																
<table border="1" data-bbox="156 600 526 772"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>Examples of operations for terminally sterilised products (see para. 28-30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Filling of products, when unusually at risk</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Preparation of solutions and components for subsequent filling</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="156 795 526 967"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>Examples of operations for aseptic preparations (see para. 31-35)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Aseptic preparation and filling</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Preparation of solutions to be filtered</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>Handling of components after washing</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Examples of operations for terminally sterilised products (see para. 28-30)	A	Filling of products, when unusually at risk	C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products	D	Preparation of solutions and components for subsequent filling	Grade	Examples of operations for aseptic preparations (see para. 31-35)	A	Aseptic preparation and filling	C	Preparation of solutions to be filtered	D	Handling of components after washing	<table border="1" data-bbox="865 654 1375 761"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>最終製品の例 (28-30)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>リスクの高い場合の充てん</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>リスクの高い場合の薬剤調整、通常の充てん</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>通常の場合の薬液調製と、容器類の充てん前の調整</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1" data-bbox="865 824 1375 922"> <thead> <tr> <th>グレード</th> <th>無菌工程による製剤の例 (31-35 参照)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>無菌的薬液調製、充てん</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>濾過前の薬液調製</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>洗浄後の容器類の取り扱い</td> </tr> </tbody> </table>	グレード	最終製品の例 (28-30)	A	リスクの高い場合の充てん	C	リスクの高い場合の薬剤調整、通常の充てん	D	通常の場合の薬液調製と、容器類の充てん前の調整	グレード	無菌工程による製剤の例 (31-35 参照)	A	無菌的薬液調製、充てん	C	濾過前の薬液調製	D	洗浄後の容器類の取り扱い
Grade	Examples of operations for terminally sterilised products (see para. 28-30)																																
A	Filling of products, when unusually at risk																																
C	Preparation of solutions, when unusually at risk. Filling of products																																
D	Preparation of solutions and components for subsequent filling																																
Grade	Examples of operations for aseptic preparations (see para. 31-35)																																
A	Aseptic preparation and filling																																
C	Preparation of solutions to be filtered																																
D	Handling of components after washing																																
グレード	最終製品の例 (28-30)																																
A	リスクの高い場合の充てん																																
C	リスクの高い場合の薬剤調整、通常の充てん																																
D	通常の場合の薬液調製と、容器類の充てん前の調整																																
グレード	無菌工程による製剤の例 (31-35 参照)																																
A	無菌的薬液調製、充てん																																
C	濾過前の薬液調製																																
D	洗浄後の容器類の取り扱い																																
<p>18. Where aseptic operations are performed monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Sampling methods used in operation should not interfere with zone protection. Results from monitoring should be considered when reviewing batch documentation for finished product release. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring is also required outside production operations, e.g. after validation of systems, cleaning and sanitisation.</p>	<p>18. 無菌作業を行う箇所においては、落下菌、空気吸引、付着菌(スワブ、コンタクトプレート)等の収集方法により頻繁にモニタリングを行うこと。作業中のサンプリング方法が環境管理の妨げとならないよう注意すること。モニタリング結果は最終製品の出荷判定の際の製造記録の照査をする際に考慮すること。設備表面と作業員の付着菌のモニタリングはクリティカルな作業の後にを行うこと。例えばシステム、洗浄、消毒のバリデーションの終了後等のように、製造作業時以外にも、追加の微生物のモニタリングを実施すること。</p>																																
<p>19. Recommended limits for microbiological monitoring of clean areas during operation:</p>	<p>19. 作業中の清浄区域での菌の限度の推奨値</p>																																

Recommended limits for microbial contamination ^(a)				
Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diam. 90 mm), cfu/4 hours ^(b)	Contact plates (diam. 55 mm), cfu/plate	Glove print 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	-
D	200	100	50	-

微生物汚染の推奨リミット (a)				
グレード	浮遊微生物 cfu/リッポウメートル	落下微生物 (diam.90mm) cfu/4hours(b)	表面付着微生物 (diam.55mm) cfu/plate	手指付着微生物 5 fingers cfu/glove
A	<1	<1	<1	<1
B	10	5	5	5
C	100	50	25	・
D	200	100	50	・

Notes:

(a) These are average values.

(b) Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours.

20. Appropriate alert and action limits should be set for the results of particulate and microbiological monitoring. If these limits are exceeded operating procedures should prescribe corrective action.

ISOLATOR TECHNOLOGY

21. The utilisation of isolator technology to minimise human interventions in processing areas may result in a significant decrease in the risk of microbiological contamination of aseptically manufactured products from the environment. There are many possible designs of isolators and transfer devices. The isolator and the background environment should be designed so that the required air quality for the respective zones can be realised. Isolators are constructed of various materials more or less prone to puncture and leakage. Transfer devices may vary from a single door to double door designs to fully sealed systems incorporating sterilisation mechanisms.

22. The transfer of materials into and out of the unit is one of the greatest potential sources of contamination. In general the area inside the isolator is the local zone for high risk manipulations, although it is recognised that laminar air flow may not exist in the working zone of all such devices.

23. The air classification required for the background environment depends on the design of the isolator and its application. It should be controlled and for aseptic processing it should be at least grade D.

注

(a)これらは平均値である。

(b)個々のプレートの暴露時間は4時間未満でもよい。

20. 塵及び菌のモニタリング結果について適切なアラート及びアクション値を設定すること。手順書には、これらの限度値を超えた場合の是正処置を規定すること。

アイソレータ技術

21. 作業区域への人の介入を最小限にするアイソレータ技術を使用することで、環境から無菌製造製品への微生物汚染のリスクを大幅に減少させるであろう。アイソレータ及び搬送設備には多くの設計が考えられる。アイソレータ及び周辺環境は、関連する区域に要求される空気の質が実現できるように設計しなければならない。アイソレータは多かれ少なかれ、穴あきや漏洩し易い様々な素材でできている。搬送設備は一重ドア、二重ドア設計から、滅菌機能を備えた完全密閉構造のものまで、様々である。

22. アイソレータへの物の出し入れが、最大の汚染源のひとつである。通常、アイソレータ内部はハイリスクな操作を行う区域であるが、全てのアイソレータの内部の作業ゾーンが一方向気流となっているわけではない。

23. アイソレータの周辺区域の環境クラスはアイソレータの設計とその用途に依存する。それは管理されなければならない。そして、無菌操作のアイソレータの場合は少なくともグレードDでなければならない。

<p>24. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, sanitisation of the isolator, the transfer process and isolator integrity.</p>	<p>24. アイソレータを導入する前に、適切なバリデーションを実施しなければならない。バリデーションは内部と周辺区域の空気の質、アイソレータの消毒、搬送システム、アイソレータの完全性等のアイソレータ技術の重要な要因を考慮したものでなければならない。</p>
<p>25. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeves system.</p>	<p>25. アイソレータ本体及びグローブ/スリーブシステムのリークテストを含むモニタリングを日常的に実施すること。</p>
<p>BLOW/FILL/SEAL TECHNOLOGY</p>	<p>ブロー/フィル/シール技術</p>
<p>26. Blow/fill/seal units are purpose built machines in which, in one continuous operation, containers are formed from a thermoplastic granulate, filled and then sealed, all by the one automatic machine. Blow/fill/seal equipment used for aseptic production which is fitted with an effective grade A air shower may be installed in at least a grade C environment, provided that grade A/B clothing is used. The environment should comply with the viable and non viable limits at rest and the viable limit only when in operation. Blow/fill/seal equipment used for the production of products which are terminally sterilised should be installed in at least a grade D environment.</p>	<p>26. ブロー/フィル/シールユニットは、熱可塑性の高分子顆粒から成形され、充填された後密封される操作が、全て1台の自動機で一連の継続した操作で行われる事を目的として建造した設備である。効果的なグレードAのエアシャワーが組み込まれたブロー・フィル・シール装置は、作業員がグレードA/Bの作業着を使用する場合はグレードCの環境に設置しても良い。装置周囲の環境は非作業時の状態で当該グレードの菌及び塵の基準を満たすこと、また作業中は菌の基準を満たさなければならない。最終滅菌製品を製造するブロー・フィル・シールの装置は少なくともグレードD以上の環境に設置しなければならない。</p>
<p>27. Because of this special technology particular attention should be paid to , at least the following</p> <ul style="list-style-type: none"> * equipment design and qualification * validation and reproducibility of cleaning-in-place and sterilisation-in-place * background clean room environment in which the equipment is located * operator training and clothing * interventions in the critical zone of the equipment including any aseptic assembly prior to the commencement of filling 	<p>27. その技術的特性から、少なくとも以下に挙げた事柄に特に注意すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> *装置のデザイン、適格性 *CIP、SIPのバリデーション、再現性 *装置が設置されているクリーンルームの環境 *作業員の教育、更衣 *充てん工程の準備作業におけるクリティカルゾーンへの人の介入
<p>TERMINALLY STERILISED PRODUCTS</p>	<p>最終滅菌製剤</p>
<p>28. Preparation of components and most products should be done in at least a grade D environment in order to give low risk of microbial and particulate contamination, suitable for filtration and sterilisation. Where the product is at a high or unusual risk of microbial contamination, (for example, because the product actively supports microbial growth or must be held for a long period before sterilisation or is necessarily processed not mainly in closed vessels), then preparation should be carried out in a grade C environment.</p>	<p>28. 容器類の調製(洗浄・滅菌)、及び薬液調製は、濾過及び滅菌に適するような、菌と塵に関する低い汚染リスク達成のために、グレードDの環境で実施しなければならない。製品に微生物汚染に関して高リスク或いは通常以上のリスクのある場合(製品が菌の増殖を促進する場合、滅菌までの時間が長い場合、密閉系で作業ができない場合等)は、薬液調製はグレードCの環境で行わなければならない。</p>
<p>29. Filling of products for terminal sterilisation should be carried out in at least a grade C environment.</p>	<p>29. 最終滅菌製品の充てんは最低限グレードCの環境で実施すること。</p>

<p>30. Where the product is at unusual risk of contamination from the environment, for example because the filling operation is slow or the containers are wide-necked or are necessarily exposed for more than a few seconds before sealing, the filling should be done in a grade A zone with at least a grade C background. Preparation and filling of ointments, creams, suspensions and emulsions should generally be carried out in a grade C environment before terminal sterilisation.</p>	<p>30. 充てん作業が遅い、容器の開口部が広い、閉止までの時間が2,3秒以上かかる場合等の、環境からの汚染のリスクが高い場合は、充填は少なくともグレードC以上の環境に設置されたグレードAの環境で行うこと。最終滅菌前の軟膏、クリーム、懸濁液、エマルジョンの調製及び充てんはグレードCの環境で行うこと。</p>
<p>ASEPTIC PREPARATION</p>	<p>無菌製造</p>
<p>31. Components after washing should be handled in at least a grade D environment. Handling of sterile starting materials and components, unless subjected to sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter later in the process, should be done in a grade A environment with grade B background.</p>	<p>31. 洗浄後の容器類は少なくともグレードD以上の環境で取り扱うこと。無菌原料及び容器類の取り扱いは、その後の工程でろ過滅菌するか滅菌しない限りグレードBの中にあるグレードAの環境で実施すること。</p>
<p>32. Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process should be done in a grade C environment; if not filtered, the preparation of materials and products should be done in a grade A environment with a grade B background.</p>	<p>32. 工程内で濾過滅菌する薬液はグレードCの環境で調製すること、もし濾過滅菌を行わない場合は、グレードBの中にあるグレードAの環境で原料及び製品の調整を実施すること。</p>
<p>33. Handling and filling of aseptically prepared products should be done in a grade A environment with a grade B background.</p>	<p>33. 無菌的に調製された薬液の取り扱いや充てんはグレードBの中にあるグレードAの環境で行わなければならない。</p>
<p>34. Prior to the completion of stoppering, transfer of partially closed containers, as used in freeze drying, should be done either in a grade A environment with grade B background or in sealed transfer trays in a grade B environment.</p>	<p>34. 凍結乾燥で行われているように、打栓が完了するまでは、半打栓された容器の搬送はグレードBの中にあるグレードAの環境で行うか、或いはグレードBの環境下で密閉された搬送トレーで行わなければならない。</p>
<p>35. Preparation and filling of sterile ointments, creams, suspensions and emulsions should be done in a grade A environment, with a grade B background, when the product is exposed and is not subsequently filtered.</p>	<p>35. 無菌の軟膏、クリーム、懸濁液、エマルジョンの調製及び充てんは、製品が暴露される場合或いはその後の滅菌がない場合はグレードBの中にあるグレードAの環境で行わなければならない。</p>
<p>PERSONNEL</p>	<p>人員</p>
<p>36. Only the minimum number of personnel required should be present in clean areas; this is particularly important during aseptic processing. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.</p>	<p>36. 清浄区域、特に無菌操作を行う区域で作業する人員は最小限に限定しなければならない。検査及び品質管理は可能な限り清浄区域の外で行わなければならない。</p>
<p>37. All personnel (including those concerned with cleaning and maintenance) employed in such areas should receive regular training in disciplines relevant to the correct manufacture of sterile products. This training should include reference to hygiene and to the basic elements of microbiology. When outside staff who have not received such training (e.g. building or maintenance contractors) need to be brought in, particular care should be taken over their instruction and supervision.</p>	<p>37. 清掃や維持管理に従事する人も含め、そのようなエリアに従事する全ての従業員は無菌製剤の正しい製造に関する定常的な訓練を受けなければならない。この訓練には衛生に関する事柄、菌についての基礎的な事柄を含まなければならない。建物の業者或いは維持管理業者等の外部作業員がそのような訓練を受けていない場合、それらの人の指導或いは監視に特別の注意を払わなければならない。</p>

<p>38. Staff who have been engaged in the processing of animal tissue materials or of cultures of micro-organisms other than those used in the current manufacturing process should not enter sterile-product areas unless rigorous and clearly defined entry procedures have been followed.</p>	<p>38. 動物組織や微生物の培養に従事した作業員は、同様な作業に付く場合を除いて、厳密で、明確に規定された手順に従わない限り無菌作業区域に入室してはならない。</p>
<p>39. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Personnel involved in the manufacture of sterile preparations should be instructed to report any condition which may cause the shedding of abnormal numbers or types of contaminants; periodic health checks for such conditions are desirable. Actions to be taken about personnel who could be introducing undue microbiological hazard should be decided by a designated competent person.</p>	<p>39. 作業員については高い水準の衛生と清浄度が必須である。無菌製品の製造に携わる作業員は異常な数或いは種類の汚染物質の放出を生ずるような状態をいつでも報告するよう指導されなければならない; そのような状態を検知するために定期的なチェックを行うことが望ましい。過度の微生物学的ハザードをもたらす可能性のある作業員に対して取るべき対応については、指定された責任者が決定しなければならない。</p>
<p>40. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.</p>	<p>40. 腕時計、化粧、装身具は清浄区域では身に着けてはならない。</p>
<p>41. Changing and washing should follow a written procedure designed to minimise contamination of clean area clothing or carry-through of contaminants to the clean areas.</p>	<p>41. 作業衣の交換及び手洗いは、更衣からの汚染を最小限にする、或いは、清浄区域への汚染物の持ち込みを最小限にする為に作成した手順書に従い、実施しなければならない。</p>
<p>42. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the product from contamination.</p>	<p>42. 作業衣とその質は従事する工程と作業区域のグレードに対して適切でなければならない。製品への汚染を防止するような方法で着用しなければならない。</p>
<p>43 The description of clothing required for each grade is given below:</p>	<p>43.各グレードで要求される作業衣について以下に記述する。</p>
<p>・ Grade D: Hair and, where relevant, beard should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area.</p>	<p>グレードD: 頭髪、該当する場合はあごひげを覆わなければならない。一般的な保護衣、適切な靴或いはオーバーシューズを着用しなければならない。清浄区域外からの汚染を避けるための対策をとらなければならない。</p>
<p>・ Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fibres or particulate matter.</p>	<p>グレードC: 頭髪と該当する場合はあごひげ及び口ひげを覆わなければならない。つなぎ、或いはツーピースの作業衣で、手首が絞られていて、ハイネックのもの、適切な靴或いはオーバーシューズを着用しなければならない。それらは繊維或いは塵を放出しないこと。</p>

<p>Grade A/B: Headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a face mask should be worn to prevent the shedding of droplets. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trouser-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.</p>	<p>グレードA/B: 頭巾は頭髪及び該当する場合にはあごひげ及び口ひげを完全に覆うとともに、すそが無塵衣の襟の中に完全に入るようにしなければならない。水滴の放出を防止するための顔面マスクを着用し、粉をつけていないゴム或いはプラスチック製の手袋、そして滅菌或いは消毒した履物を着用すること。ズボンの裾は履物の中に、上着の袖は手袋の中に入れること。保護衣は実質的に繊維や塵を放出しないとともに、体から放出される塵を外に出さないものでなければならない。</p>
<p>44. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean sterile (sterilised or adequately sanitised) protective garments should be provided at each work session. Gloves should be regularly disinfected during operations. Masks and gloves should be changed at least for every working session.</p>	<p>44. 屋外用の着衣はグレードB及びCの区域に通じる更衣室には持ち込んではならない。グレードA/Bの区域の作業員には、清浄で無菌の(滅菌された、或いは適切に消毒された)保護衣を作業セッション毎に配布しなければならない。手袋は作業中定期的に消毒すること。マスクと手袋は最低限、作業セッション毎に交換すること。</p>
<p>45. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. These operations should follow written procedures. Separate laundry facilities for such clothing are desirable. Inappropriate treatment of clothing will damage fibres and may increase the risk of shedding of particles.</p>	<p>45. 清浄区域の作業着は後で放出される可能性のある汚染物質を付着させないように洗濯し、取り扱うこと。洗濯及びその後の取り扱いは文書化された手順に従うこと。作業着の洗濯は別の設備で行うことが望ましい。作業衣の不適切な取り扱いは繊維にダメージを与え、塵の放出のリスクを増加させる。</p>
<p>PREMISES</p>	<p>建物</p>
<p>46. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimise the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents, and disinfectants where used.</p>	<p>46. 清浄区域における全ての露出表面は粒子、微生物等の発散或いは蓄積を防止し、洗剤、消毒剤を繰り返し使用しても耐えうる平滑で傷んだり破けにくいものでなければならない。</p>
<p>47. To reduce accumulation of dust and to facilitate cleaning there should be noncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.</p>	<p>47. 塵の蓄積を防止し、洗浄し易くする為、清掃できない凹みを無くさなければならない。又、また庇、棚、戸棚、設備は最小限としなければならない。ドアは、そのような洗浄できない凹みを避けるデザインにしなければならない。この理由から、引き戸を設置することは好ましくない。</p>
<p>48. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.</p>	<p>48. 天井の欠陥(ひび、隙間等)は上部からの汚染防止のため封止しなければならない。</p>
<p>49. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.</p>	<p>49. パイプ、ダクト等のユーティリティは凹み、隙間、清掃困難な表面を生じない様に設置しなければならない。</p>

<p>50. Sinks and drains should be prohibited in grade A/B areas used for aseptic manufacture. In other areas air breaks should be fitted between the machine or sink and the drains. Floor drains in lower grade clean rooms should be fitted with traps or water seals to prevent backflow.</p>	<p>50. 無菌操作を行うグレードA/Bの区域では流し及び排水口は禁止。他の区域で設置する場合は、流しあるいは設備と排水口との間に空気遮断装置を設置すること。低グレードの区域の床の排水口は逆流防止用のトラップあるいは水封を設置すること。</p>
<p>51. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and so minimise microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The final stage of the changing room should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.</p>	<p>51. 更衣室はエアロックとして設計されていなければならない。保護衣への菌及び塵による汚染防止のため更衣の段階ごとに物理的に区分しなければならない。これらの部屋はフィルターを通した空気を供給してフラッシングすること。更衣室の最終段階は非作業時の状態でこれから入室する区域と同じグレードでなければならない。入室と退出で別の更衣室とすることが望ましい。通常、手の洗浄設備は更衣室の初めの段階のみに限定しなければならない。</p>
<p>52. Both airlock doors should not be opened simultaneously. An interlocking system or a visual and/or audible warning system should be operated to prevent the opening of more than one door at a time.</p>	<p>52. エアロックのドアは両側同時に開いてはならない。同時に1つ以上のドアの開放を防止するためにインターロッキングシステム或いは視覚的、及び/又は聴覚的同時開放警報システムを設置すること。</p>
<p>53. A filtered air supply should maintain a positive pressure and an air flow relative to surrounding areas of a lower grade under all operational conditions and should flush the area effectively. Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10–15 pascals (guidance values). Particular attention should be paid to the protection of the zone of greatest risk, that is, the immediate environment to which a product and cleaned components which contact the product are exposed. The various recommendations regarding air supplies and pressure differentials may need to be modified where it becomes necessary to contain some materials, e.g. pathogenic, highly toxic, radioactive or live viral or bacterial materials or products. Decontamination of facilities and treatment of air leaving a clean area may be necessary for some operations.</p>	<p>53. フィルターを通した空気を供給することで、周囲のグレードの低い区域に対し、陽圧を保持し、常に空気の流れの上流側でいなければならない。そして効果的な区域の清浄化が実施されなければならない。(非作業時、作業時の状態を含める。)隣接したグレードの異なる区域間の差圧は10–15パスカル(ガイダンス値である)であること。製品及び製品接触面が暴露する高リスク区域の保護に特別な注意を払うこと。病原性物質、高毒性物質、放射性物質、生ウイルス、微生物等を扱う区域については空気の供給、差圧等については通常とは異なる基準が必要である。作業によっては施設の除染或いは排出空気の除染が必要である。</p>
<p>54. It should be demonstrated that air-flow patterns do not present a contamination risk, e.g. care should be taken to ensure that air flows do not distribute particles from a particle-generating person, operation or machine to a zone of higher product risk.</p>	<p>54. エアフローパターンが汚染のリスクを含んでいないことを示すこと。発塵する作業員、作業、機器、から塵を製品汚染リスクの高い側の区域に拡散しない気流パターンであることを保証しなければならない。</p>
<p>55. A warning system should be provided to indicate failure in the air supply. Indicators of pressure differences should be fitted between areas where these differences are important. These pressure differences should be recorded regularly or otherwise documented.</p>	<p>55. 空気の供給に異常をきたした場合の警報システムを設置すること。差圧管理が重要な箇所には差圧計を設置すること。これらの差圧は定期的に記録するか、他の方法で文書化すること。</p>
<p>EQUIPMENT</p>	<p>設備</p>

<p>56. A conveyor belt should not pass through a partition between a grade A or B area and a processing area of lower air cleanliness, unless the belt itself is continually sterilised (e.g. in a sterilising tunnel).</p>	<p>56. コンベアベルトは、自己滅菌装置が装着されていない限り、グレードAの区域とグレードB及びそれ以下のグレードの区域との間の仕切りを貫通してはならない。(例、トンネル滅菌機)</p>
<p>57. As far as practicable equipment, fittings and services should be designed and installed so that operations, maintenance and repairs can be carried out outside the clean area. If sterilisation is required, it should be carried out, wherever possible, after complete reassembly.</p>	<p>57. 設備、装着物、及び付帯設備は、可能な限り操作、維持管理、修理等を清浄区域外からできるように設計し、設置すること。それらの滅菌が必要な場合は、完全に組み立てが終了してから行うこと。</p>
<p>58. When equipment maintenance has been carried out within the clean area, the area should be cleaned, disinfected and/or sterilised where appropriate, before processing recommences if the required standards of cleanliness and/or asepsis have not been maintained during the work.</p>	<p>58. 設備の維持管理作業を清浄区域内で実施し、その作業中に当該区域の清浄度基準を維持できない場合、製造作業を再開する前に、状況に応じて清掃、消毒、滅菌等適切に行うこと。</p>
<p>59. Water treatment plants and distribution systems should be designed, constructed and maintained so as to ensure a reliable source of water of an appropriate quality. They should not be operated beyond their designed capacity. Water for injections should be produced, stored and distributed in a manner which prevents microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70° C.</p>	<p>59. 水製造及び供給システムは適切な品質の水の信頼できる供給源として適切に設計され、維持管理されなければならない。システムは設計能力を越えて運転しないこと。注射用水の製造、貯蔵、配送の際は、例えば70度を超える温度で常時循環する等の方法により、微生物の生育を防止しなければならない。</p>
<p>60. All equipment such as sterilisers, air handling and filtration systems, air vent and gas filters, water treatment, generation, storage and distribution systems should be subject to validation and planned maintenance; their return to use should be approved.</p>	<p>60. 滅菌設備、空調設備、濾過設備、空気のベントフィルター、ガスフィルター、水処理・製造・貯蔵分配設備、等の全ての設備はバリデーション及び計画的維持管理の対象とすること。(修理・点検からの)正常使用への復帰は承認を得なければならない。</p>
<p>SANITATION</p>	<p>消毒</p>
<p>61. The sanitation of clean areas is particularly important. They should be cleaned thoroughly in accordance with a written programme. Where disinfectants are used, more than one type should be employed. Monitoring should be undertaken regularly in order to detect the development of resistant strains.</p>	<p>61. 清浄区域の消毒は特別に重要であり、文書化されたプログラムに従って行うこと。消毒剤を使用する場合は2種類以上使用すること。耐性菌の発生を検出するため、定期的にモニタリングを行うこと。</p>
<p>62. Disinfectants and detergents should be monitored for microbial contamination; dilutions should be kept in previously cleaned containers and should only be stored for defined periods unless sterilised. Disinfectants and detergents used in Grades A and B areas should be sterile prior to use.</p>	<p>62. 消毒剤及び洗剤について菌の汚染に関するモニタリングを行うこと。希釈したものは予め清浄にした容器内に収納し、滅菌しない場合は規定された期限内の保管に限定すること。グレードA及びBの区域内で使用する消毒剤及び洗剤は使用前には無菌であること。</p>
<p>63. Fumigation of clean areas may be useful for reducing microbiological contamination in inaccessible places.</p>	<p>63. 清浄区域の燻蒸は手の届かない部分の微生物汚染を低減させるのに有用であろう。</p>

PROCESSING	工程
64. Precautions to minimise contamination should be taken during all processing stages including the stages before sterilisation.	64. 滅菌前の段階を含めて全ての作業段階を通じて汚染を最小限にする注意を払うこと。
65. Preparations of microbiological origin should not be made or filled in areas used for the processing of other medicinal products; however, vaccines of dead organisms or of bacterial extracts may be filled, after inactivation, in the same premises as other sterile medicinal products.	65. 微生物由来の製剤は他の医薬品の製造に使用する区域で製造或いは充てんを行わないこと。ただし、死滅した微生物やバクテリアの抽出物等は、不活化した後であれば他の無菌医薬品と同じ施設内で充てんしてもよい。
66. Validation of aseptic processing should include a process simulation test using a nutrient medium (media fill). Selection of the nutrient medium should be made based on dosage form of the product and selectivity, clarity, concentration and suitability for sterilisation of the nutrient medium.	66. 無菌の工程のバリデーションには栄養培地を使用したプロセスシミュレーションテスト(培地充てん)を含めること。培地の選択は製品の剤形、培地の選択性、清澄度、濃度、及び滅菌の適合性を考慮して行うこと。
67. The process simulation test should imitate as closely as possible the routine aseptic manufacturing process and include all the critical subsequent manufacturing steps. It should also take into account various interventions known to occur during normal production as well as worst-case situations.	67. プロセスシミュレーションは当該製品の通常の無菌製造工程にできるだけ類似させ、そして、その後の重要工程を全て含めること。また、ワーストケースのみならず、通常の作業時にも起こり得る様々な種類の介入について考慮しなければならない。
68. Process simulation tests should be performed as initial validation with three consecutive satisfactory simulation tests per shift and repeated at defined intervals and after any significant modification to the HVAC-system, equipment, process and number of shifts. Normally process simulation tests should be repeated twice a year per shift and process.	68. 培地充てんは当該製品の工業化生産開始時の製造シフト毎に連続して成功した3ロットを実施し、その後規定された間隔、及び空調システム、設備、工程、シフト数等の重要な変更がある度に繰り返すこと。通常、培地充てんはシフト毎、工程毎に年2回実施すること。
69. The number of containers used for media fills should be sufficient to enable a valid evaluation. For small batches, the number of containers for media fills should at least equal the size of the product batch. The target should be zero growth and the following should apply:	69. 充てんする本数は有意な評価を行うのに十分な数であること。バッチサイズが小さな品目については、充てん本数は最低バッチサイズと同じであること。目標は菌の生育がゼロである、そして以下の点が適用される。
• When filling fewer than 5000 units, no contaminated units should be detected.	• 充てん本数が5000本未満の場合は汚染容器が有ってはならない。
• When filling 5,000 to 10,000 units:	• 充てんが5000と10000の間の場合:
a) One (1) contaminated unit should result in an investigation, including consideration of a repeat media fill;	a) 一容器が汚染されていた場合、究明を行い、培地充てんを繰り返す事を考慮すること

b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.	b)二容器が汚染されていた場合、究明を行った後再バリデーションを行う
・ When filling more than 10,000 units:	・ 10000本を超える場合 :
a) One (1) contaminated unit should result in an investigation;	a)一容器が汚染されていたら究明を行う
b) Two (2) contaminated units are considered cause for revalidation, following investigation.1	b)二容器が汚染されていたら究明の後再バリデーションを行う
70. For any run size, intermittent incidents of microbial contamination may be indicative of low-level contamination that should be investigated. Investigation of gross failures should include the potential impact on the sterility assurance of batches manufactured since the last successful media fill.	70. いかなる充てん本数であっても、微生物汚染が間歇的に発生する場合は究明すべき低レベルでの汚染があることを示している。実質的汚染が発生した場合には、前回正常であった培地充てん以降に製造したバッチについて、無菌性保証への影響への究明を行わなければならない。
71. Care should be taken that any validation does not compromise the processes.	71. バリデーションが工程に悪影響を及ぼさないよう注意すること。
72. Water sources, water treatment equipment and treated water should be monitored regularly for chemical and biological contamination and, as appropriate, for endotoxins. Records should be maintained of the results of the monitoring and of any action taken.	72. 水源、水処理設備、及び処理された水は化学的、微生物学的、また該当する場合はエンドトキシンの汚染について定期的にモニタリングしなければならない。モニタリングの結果及び、何らかの処置を行った場合は記録を取らなければならない。
73. Activities in clean areas and especially when aseptic operations are in progress should be kept to a minimum and movement of personnel should be controlled and methodical, to avoid excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity. The ambient temperature and humidity should not be uncomfortably high because of the nature of the garments worn.	73. 清浄区域において、特に無菌操作を行っている際は行動は最小限に控えること。作業員の動きは、過剰な塵と微生物の放出を防止するため抑制し、手順に従うこと。着用している無塵衣の特性により(蒸れやすいので)室内の温度と湿度は不快なほど高くないようにすること。
74. Microbiological contamination of starting materials should be minimal. Specifications should include requirements for microbiological quality when the need for this has been indicated by monitoring.	74. 出発原料の微生物汚染を最小限とすること。モニタリングにより微生物の規格の必要性が示された場合は出発原料の規格に含めること。
75. Containers and materials liable to generate fibres should be minimised in clean areas.	75. 繊維を発生する可能性のある容器或いは材質は清浄区域では最小限としなければならない。
76. Where appropriate, measures should be taken to minimise the particulate contamination of the end product.	76. 該当する場合は最終製品の塵による汚染への防止対策をとらなければならない。
77. Components, containers and equipment should be handled after the final cleaning process in such a way that they are not recontaminated.	77. 容器構成部品(ゴム栓、キャップ等)、容器、設備(製品接触部品)は最終清浄化の後には再汚染されないよう取り扱いなければならない。

<p>78. The interval between the washing and drying and the sterilisation of components, containers and equipment as well as between their sterilisation and use should be minimised and subject to a time-limit appropriate to the storage conditions.</p>	<p>78. 容器構成部品、容器、設備について、洗浄・乾燥と滅菌の間隔及び滅菌と製造での使用との間隔は最小限にすると共に、保管条件に対して適切に設定された時間制限に従わなければならない。</p>
<p>79. The time between the start of the preparation of a solution and its sterilisation or filtration through a micro-organism-retaining filter should be minimised. There should be a set maximum permissible time for each product that takes into account its composition and the prescribed method of storage.</p>	<p>79. 薬液の調製開始から滅菌或いはろ過滅菌までの時間は最小限とすること。各品目ごとに、薬液の組成と保管条件を考慮した最大許容時間を設定しなければならない</p>
<p>80. The bioburden should be monitored before sterilisation. There should be working limits on contamination immediately before sterilisation, which are related to the efficiency of the method to be used. Bioburden assay should be performed on each batch for both aseptically filled product and terminally sterilised products. Where overkill sterilisation parameters are set for terminally sterilised products, bioburden might be monitored only at suitable scheduled intervals. For parametric release systems, bioburden assay should be performed on each batch and considered as an in-process test. Where appropriate the level of endotoxins should be monitored. All solutions, in particular large volume infusion fluids, should be passed through a microorganism-retaining filter, if possible sited immediately before filling.</p>	<p>80. 滅菌前のバイオバーデン(薬液の生菌数試験)をモニターすること。滅菌直前の薬液について工程規格を設定すること、規格は適用する滅菌法の効率に依存する。バイオバーデンアッセイは無菌工程で製造される製品についても、最終滅菌製品についても実施すること。オーバーキル滅菌パラメータが設定されている最終滅菌製品については、バイオバーデンは適切に設定された間隔で実施しても良い。パラメトリックリリースのシステムに於いては、バイオバーデンアッセイは全ロットについて実施し、工程管理試験として考慮すること。該当する場合には、エンドトキシンのレベルをモニターしなければならない。全ての薬液、特に大容量点滴用注射液の場合は、可能な場合充てん直前の位置に設置された除菌フィルターを通さなければならない。</p>
<p>81. Components, containers, equipment and any other article required in a clean area where aseptic work takes place should be sterilised and passed into the area through double-ended sterilisers sealed into the wall, or by a procedure which achieves the same objective of not introducing contamination. Noncombustible gases should be passed through micro-organism retentive filters.</p>	<p>81. 無菌操作を実施する区域に必要な容器の部材、容器、設備は壁に隙間なく設置されたダブルドアの滅菌機で滅菌し、無菌作業区域に搬入するか、或いは同等の汚染防止操作手順を実施しなければならない。不燃性ガスは除菌フィルターを通さなければならない。</p>
<p>82. The efficacy of any new procedure should be validated, and the validation verified at scheduled intervals based on performance history or when any significant change is made in the process or equipment.</p>	<p>82. いかなる新しい工程もその効果についてバリデーションを実施しなければならない。又、過去の実績に基づいて、設定された間隔で、その効果を検証しなければならない。又、工程或いは設備に明確な変更が行われた際にも、再度バリデーションを行うこと。</p>
<p>STERILISATION</p>	<p>滅菌</p>

<p>•83. All sterilisation processes should be validated. Particular attention should be given when the adopted sterilisation method is not described in the current edition of the European (or other relevant) Pharmacopoeia or when it is used for a product which is not a simple aqueous or oily solution. Where possible, heat sterilisation is the method of choice. In any case, the sterilisation process must be in accordance with the marketing and manufacturing authorisations.</p>	<p>83. 全ての滅菌工程にバリデーションを実施しなければならない。適用される滅菌法が欧州(あるいは関連する)薬局方の最新版に記載されていない場合や、適用される製品が単純な水溶液或いは油性液でない場合は特別な注意を要する。可能な場合は加熱滅菌を選択すること。何れの場合も滅菌工程は製造販売承認に従わなければならない。</p>
<p>84. Before any sterilisation process is adopted its suitability for the product and its efficacy in achieving the desired sterilising conditions in all parts of each type of load to be processed should be demonstrated by physical measurements and by biological indicators where appropriate. The validity of the process should be verified at scheduled intervals, at least annually, and whenever significant modifications have been made to the equipment. Records should be kept of the results.</p>	<p>84. いかなる滅菌法を適用する場合においても、当該製品に適していること、滅菌する各載荷形態毎の全ての部分において、滅菌庫内の全ての部分で必要とする滅菌条件を達成するための効果を有していることを物理的測定及びバイオリジカルインジケータにより示さなければならない。工程の有効性を最低年一回の規定した間隔で、又設備に重大な変更が行われた際に検証しなければならない。結果について記録を残さなければならない。</p>
<p>85. For effective sterilisation the whole of the material must be subjected to the required treatment and the process should be designed to ensure that this is achieved.</p>	<p>85. 有効に滅菌する為、被滅菌物全体が必要な条件にさらされること、そして工程がこの点を達成するように設計されていないとなければならない。</p>
<p>86. Validated loading patterns should be established for all sterilisation processes.</p>	<p>86. 全ての滅菌工程についてバリデーションで検証された載荷形態を確立しなければならない。</p>
<p>87. Biological indicators should be considered as an additional method for monitoring the sterilisation. They should be stored and used according to the manufacturer's instructions, and their quality checked by positive controls. If biological indicators are used, strict precautions should be taken to avoid transferring microbial contamination from them.</p>	<p>87. 滅菌のモニタリングの別の方法としてバイオリジカルインジケータを考慮すること。それらの製造業者の指示に従って保管、使用し、陽性対照を用いてそれらの品質をチェックすること。 バイオリジカルインジケータを使用する場合はそれから微生物汚染を起こさないよう厳重な注意をすること。</p>
<p>88. There should be a clear means of differentiating products which have not been sterilised from those which have. Each basket, tray or other carrier of products or components should be clearly labelled with the material name, its batch number and an indication of whether or not it has been sterilised. Indicators such as autoclave tape may be used, where appropriate, to indicate whether or not a batch (or sub-batch) has passed through a sterilisation process, but they do not give a reliable indication that the lot is, in fact, sterile.</p>	<p>88. 滅菌前と滅菌済みの製品を明確に区別するための方策がなければならない。製品或いは構成部品を入れたバスケット、トレイ、或いは他の運搬用具には個々に物質名、バッチ番号、滅菌前或いは滅菌済み、といった表示を行わなければならない。オートクレープテープ等を滅菌工程を受けたか否かの指示用具として使用しても良いが、それらはロットが実際に無菌であることを示す程の信頼性を有しない。</p>
<p>89. Sterilization records should be available for each sterilisation run. They should be approved as part of the batch release procedure.</p>	<p>89. 各滅菌工程毎に滅菌記録がなくてはならない。それらはバッチの出荷判定の一部として承認されなければならない。</p>
<p>STERILIZATION BY HEAT</p>	<p>加熱滅菌</p>

<p>90. Each heat sterilisation cycle should be recorded on a time/temperature chart with a sufficiently large scale or by other appropriate equipment with suitable accuracy and precision. The position of the temperature probes used for controlling and/or recording should have been determined during the validation, and where applicable also checked against a second independent temperature probe located at the same position.</p>	<p>90. 加熱滅菌の各サイクルを時間/温度チャートに充分大きいスケールで記録するか、或いはその他の機器によって充分な正確度と精度をもって記録しなければならない。温度制御と記録のための温度センサーの位置はバリデーションの過程で決定し、該当する場合は、同じ位置に配置した2番目の独立したセンサーと対比して確認しなければならない。</p>
<p>91. Chemical or biological indicators may also be used, but should not take the place of physical measurements.</p>	<p>91. 化学的或いはバイオロジカルインジケーターを使用しても良いが、物理学的測定に代替することはできない。</p>
<p>92. Sufficient time must be allowed for the whole of the load to reach the required temperature before measurement of the sterilising time-period is commenced. This time must be determined for each type of load to be processed.</p>	<p>92. 滅菌時間の計測を開始する前に載荷全体が必要な温度に達するために充分な時間をかけなければならない。この時間は、被滅菌物の各載荷形態毎に定めなければならない。</p>
<p>93. After the high temperature phase of a heat sterilisation cycle, precautions should be taken against contamination of a sterilised load during cooling. Any cooling fluid or gas in contact with the product should be sterilised unless it can be shown that any leaking container would not be approved for use.</p>	<p>93. 加熱滅菌サイクルの高温相が終了後の冷却過程において、被滅菌物の汚染に対して注意を払わなければならない。リークのある容器の使用が阻止される場合を除き、全ての製品に接する冷却用流体及びガスは滅菌しなければならない。</p>
<p>MOIST HEAT</p>	<p>湿熱滅菌</p>
<p>94. Both temperature and pressure should be used to monitor the process. Control instrumentation should normally be independent of monitoring instrumentation and recording charts. Where automated control and monitoring systems are used for these applications they should be validated to ensure that critical process requirements are met. System and cycle faults should be registered by the system and observed by the operator. The reading of the independent temperature indicator should be routinely checked against the chart recorder during the sterilisation period. For sterilisers fitted with a drain at the bottom of the chamber, it may also be necessary to record the temperature at this position, throughout the sterilisation period. There should be frequent leak tests on the chamber when a vacuum phase is part of the cycle.</p>	<p>94. 滅菌工程のモニターは温度と圧力の両方を用いること。制御機器は通常モニタリング機器及び記録チャートと独立していること。自動制御及びモニタリング装置が用いられている場合は重要工程要求項目が達成されていることを保証するためバリデーションを実施すること。システム及び滅菌サイクルの異常はシステムにより登録されると共に作業者が観察しなければならない。独立した温度指示器の読みは、滅菌サイクルの間に記録計チャートと対比して日常的に確認すること。チャンバーの底部にドレーンがある滅菌機については、滅菌期間中この部分の温度を記録する必要があるであろう。滅菌サイクルの一部として真空減圧フェーズがある場合は頻繁にリークテストを実施しなければならない。</p>
<p>95. The items to be sterilised, other than products in sealed containers, should be wrapped in a material which allows removal of air and penetration of steam but which prevents recontamination after sterilisation. All parts of the load should be in contact with the sterilising agent at the required temperature for the required time.</p>	<p>95. 密封容器中の製品以外の場合、被滅菌物は空気の除去と蒸気の透過は可能であるが、再汚染を防止できる材質で包装しなければならない。投入した被滅菌物の全ての部位が必要な温度で必要な時間滅菌剤と接触しなければならない。</p>

96. Care should be taken to ensure that steam used for sterilisation is of suitable quality and does not contain additives at a level which could cause contamination of product or equipment.	96. 滅菌に使用する蒸気は適切な品質であり、製品或いは設備に汚染を生じさせる量の付加物を含まないよう注意しなければならない。
DRY HEAT	乾熱滅菌
97. The process used should include air circulation within the chamber and the maintenance of a positive pressure to prevent the entry of non-sterile air. Any air admitted should be passed through a HEPA filter. Where this process is also intended to remove pyrogens, challenge tests using endotoxins should be used as part of the validation.	97. 工程においては、チャンバー内で空気が循環し、非無菌の空気が侵入するのを防止するため陽圧を保持しなければならない。供給空気はHEPAフィルターを通すこと。この工程が脱ピロジェンを意図する場合は、バリデーシンの一環としてエンドトキシンチャレンジ試験を実施すること。
STERILISATION BY RADIATION	放射線滅菌
98. Radiation sterilisation is used mainly for the sterilisation of heat sensitive materials and products. Many medicinal products and some packaging materials are radiation-sensitive, so this method is permissible only when the absence of deleterious effects on the product has been confirmed experimentally. Ultraviolet irradiation is not normally an acceptable method of sterilisation.	98. 放射線滅菌は熱感受性の強い材質や製品に適用される。多くの医薬品及び一部の包装材料は放射線感受性があるので、この滅菌法は実験により製品品質を損なうことが無いことが確認された場合のみ適用できる。紫外線照射は通常滅菌法として認められない。
99. During the sterilisation procedure the radiation dose should be measured. For this purpose, dosimetry indicators which are independent of dose rate should be used, giving a quantitative measurement of the dose received by the product itself. Dosimeters should be inserted in the load in sufficient number and close enough together to ensure that there is always a dosimeter in the irradiator. Where plastic dosimeters are used they should be used within the time-limit of their calibration. Dosimeter absorbances should be read within a short period after exposure to radiation.	99. 滅菌工程の間照射線量を測定しなければならない。照射線量率の測定とは別に、製品により吸収された線量を定量的に示す照射量インジケータを使用すること。線量計は被滅菌物の中に十分な数を、互いに近接して挿入し、照射機の中に常に線量計があるようにすること。プラスチック製の線量計を用いる場合は、校正の有効期限内に使用すること。線量計の吸収線量は照射後速やかに読み取ること。
100. Biological indicators may be used as an additional control	100. バイオロジカルインジケータは追加的な管理方法として使用することができる。
101. Validation procedures should ensure that the effects of variations in density of the packages are considered.	101. バリデーシンの手順は、包装材料の密度の変動の影響が考慮されることを確実にしなければならない。
102. Materials handling procedures should prevent mix-up between irradiated and nonirradiated materials. Radiation sensitive colour disks should also be used on each package to differentiate between packages which have been subjected to irradiation and those which have not.	102. 被滅菌物を取り扱う手順は、照射前と済みのものの混同を防止するようになっていること。照射前と済みのものを識別するために、放射線感応変色ディスクを各包装ごとに使用すること。
103. The total radiation dose should be administered within a predetermined time span.	103. 総照射線量を予め決められた時間枠内に投与すること。
STERILISATION WITH ETHYLENE OXIDE	エチレンオキサイドガスによる滅菌

<p>104. This method should only be used when no other method is practicable. During process validation it should be shown that there is no damaging effect on the product and that the conditions and time allowed for degassing are such as to reduce any residual gas and reaction products to defined acceptable limits for the type of product or material.</p>	<p>104. この滅菌法は他に現実的方法がない場合のみ適用すること。工程バリデーションの過程で、滅菌による製品品質へのダメージが無いこと、脱ガスにおける条件と時間が、製品特性に応じて規定された残留ガス及び滅菌ガスの反応生成物の許容濃度以下になることを示すこと。</p>
<p>105. Direct contact between gas and microbial cells is essential; precautions should be taken to avoid the presence of organisms likely to be enclosed in material such as crystals or dried protein. The nature and quantity of packaging materials can significantly affect the process.</p>	<p>105. ガスと微生物の直接接触が必須である。結晶や乾燥蛋白等の物質内に封入された微生物が存在しないよう注意が必要である。包装材料の性質と量が当該工程に多大に影響する。</p>
<p>106. Before exposure to the gas, materials should be brought into equilibrium with the humidity and temperature required by the process. The time required for this should be balanced against the opposing need to minimise the time before sterilisation.</p>	<p>106. ガスへの暴露の前に、被滅菌物を滅菌条件で要求される温度と湿度に平衡しておかなければならない。この状態に達するまでの時間は、滅菌までの時間を最小にしなければならないという必要性と相反しているが、それらのバランスをとらなければならない。</p>
<p>107. Each sterilisation cycle should be monitored with suitable biological indicators, using the appropriate number of test pieces distributed throughout the load. The information so obtained should form part of the batch record.</p>	<p>107. 滅菌サイクル毎に、適切なバイオロジカルインジケータを、投入した被滅菌物全体に分布させた適切な数のテストピースを用いてモニタリングすること。その結果は、バッチレコードの一部としなければならない。</p>
<p>108. For each sterilisation cycle, records should be made of the time taken to complete the cycle, of the pressure, temperature and humidity within the chamber during the process and of the gas concentration and of the total amount of gas used. The pressure and temperature should be recorded throughout the cycle on a chart. The record(s) should form part of the batch record.</p>	<p>108. サイクル終了までの時間、滅菌工程中のチャンバー内の圧力、温度、湿度、ガス濃度、使用したガスの総量を滅菌サイクル毎に記録すること。圧力と温度はサイクル全体を通じてチャートに記録すること。その結果は、バッチレコードの一部としなければならない。</p>
<p>109. After sterilisation, the load should be stored in a controlled manner under ventilated conditions to allow residual gas and reaction products to reduce to the defined level. This process should be validated.</p>	<p>109. 滅菌終了後は、被滅菌物は換気された環境で、残留ガスと滅菌ガスの反応生成物を規定されたレベルまで下げるため管理して保管すること。この工程はバリデーションを実施しなければならない。</p>
<p>FILTRATION OF MEDICINAL PRODUCTS WHICH CANNOT BE STERILISED IN THEIR CONTAINER</p>	<p>容器における滅菌が不可能な医薬品のろ過</p>
<p>110. Filtration alone is not considered sufficient when sterilisation in the final container is possible. With regard to methods currently available, steam sterilisation is to be preferred. If the product cannot be sterilised in the final container, solutions or liquids can be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilised container. Such filters can remove most bacteria and moulds, but not all viruses or mycoplasmas. Consideration should be given to complementing the filtration process with some degree of heat treatment.</p>	<p>110. 最終容器内での滅菌が可能な場合、ろ過だけで充分であるとはみなされない。現在利用可能な方法では、蒸気滅菌が望ましい方法である。製品が最終容器内で滅菌できない場合は、溶液又は液体を公称孔径0.22ミクロン（又はこれ未満）或いは同等な除菌能力を有する無菌のフィルターでろ過し、あらかじめ滅菌した容器に充てんすることができる。これらのフィルターは大部分の細菌及び真菌を除去することができるが、ウィルス又はマイコプラズマを全て除去することは出来ない。ろ過滅菌工程を、ある程度の熱処理によって補完することを考慮しなければならない。</p>

<p>111. Due to the potential additional risks of the filtration method as compared with other sterilisation processes, a second filtration via a further sterilised microorganism retaining filter, immediately prior to filling, may be advisable. The final sterile filtration should be carried out as close as possible to the filling point.</p>	<p>111. 他の滅菌工程と比較してろ過滅菌法はリスクが高いため、滅菌した除菌フィルターによる更に2度目のろ過を充填直前に行うことが推奨される。最終無菌ろ過は、可能な限り充てんポイントに近い所で行わなければならない。</p>
<p>112. Fibre-shedding characteristics of filters should be minimal.</p>	<p>112. フィルターからの繊維の発生は最小限としなければならない。</p>
<p>113. The integrity of the sterilised filter should be verified before use and should be confirmed immediately after use by an appropriate method such as a bubble point, diffusive flow or pressure hold test. The time taken to filter a known volume of bulk solution and the pressure difference to be used across the filter should be determined during validation and any significant differences from this during routine manufacturing should be noted and investigated. Results of these checks should be included in the batch record. The integrity of critical gas and air vent filters should be confirmed after use. The integrity of other filters should be confirmed at appropriate intervals.</p>	<p>113. 滅菌フィルターの完全性は、使用開始前に検証しなければならない。そして、バブルポイント、ディフュシブ・フロー、プレッシャーホールド試験等の適切な方法を使用して、使用直後に確認しなければならない。既知量のバルク液のろ過に要する時間と、フィルターを通過させるために使用する圧力差は、バリデーション中に決定しなければならない。通常製造中にこれらの数値からの重大な差異があれば記録し、調査しなければならない。これらのチェック結果はバッチ記録の一部に包含すること。重要なガスフィルター及びエアイベントフィルターの完全性は、使用後に確認すること。その他のフィルターの完全性は適切な間隔で確認しなければならない。</p>
<p>114. The same filter should not be used for more than one working day unless such use has been validated.</p>	<p>114. バリデーションで検証されていない限り、同一のフィルターを一作業日を超えて使用してはならない。</p>
<p>115. The filter should not affect the product by removal of ingredients from it or by release of substances into it.</p>	<p>115. フィルターは、製品の成分を除去(吸着あるいは反応により)したり、製品中に物質を放出する等により、製品に影響を及ぼさないようにすること。</p>
<p>FINISHING OF STERILE PRODUCTS</p>	<p>無菌医薬品の最終化工程</p>
<p>116. Partially stoppered freeze drying vials should be maintained under Grade A conditions at all times until the stopper is fully inserted.</p>	<p>116. 半打栓した凍結乾燥製品は栓が完全に挿入されるまでは常にグレードAの環境下に保持しなければならない。</p>
<p>117. Containers should be closed by appropriately validated methods. Containers closed by fusion, e.g. glass or plastic ampoules should be subject to 100% integrity testing. Samples of other containers should be checked for integrity according to appropriate procedures.</p>	<p>117. 容器は適切なバリデーション済みの方法で密封すること。ガラス或いはプラスチック製のアンプル等の溶閉された容器は100%完全性試験を実施しなければならない。その他の種類の容器については抜き取りサンプルについて適切な方法で完全性の確認を行わなければならない。</p>
<p>118. The container closure system for aseptically filled vials is not fully integral until the aluminium cap has been crimped into place on the stoppered vial. Crimping of the cap should therefore be performed as soon as possible after stopper insertion.</p>	<p>118. 無菌的に充てんされたバイアルの容器栓システムは打栓されたバイアルにアルミキャップが巻き締めされるまでは完全性は十分でない。そのためキャップの巻き締めは栓を挿入したら可及的速やかに実施しなければならない。</p>
<p>119. As the equipment used to crimp vial caps can generate large quantities of nonviable particulates, the equipment should be located at a separate station equipped with adequate air extraction.</p>	<p>119. 巻き締め機は大量の発塵をする設備であるので、適切な排気システムを備えた区分された場所に設置しなければならない。</p>

<p>120. Vial capping can be undertaken as an aseptic process using sterilised caps or as a clean process outside the aseptic core. Where this latter approach is adopted, vials should be protected by Grade A conditions up to the point of leaving the aseptic processing area, and thereafter stoppered vials should be protected with a Grade A air supply until the cap has been crimped.</p>	<p>120. バイアルのキャップ巻き締めは滅菌されたキャップを用いて無菌工程として実施しても良いし、無菌重要区域外でクリーンプロセスとして実施しても良い。後者のアプローチを採用した場合、無菌工程区域から出るまではグレードAで保護する、その後もキャップが巻き締められるまではグレードAの空気供給下で保護されなければならない。</p>
<p>121. Vials with missing or displaced stoppers should be rejected prior to capping. Where human intervention is required at the capping station, appropriate technology should be used to prevent direct contact with the vials and to minimise microbial contamination.</p>	<p>121. 栓がない、或いは正しい位置にないバイアルは巻き締め前に取り除かなければならない。巻き締めステーションで人の介入が必要な場合、バイアルに直接触れないよう、また微生物汚染を最小限とするための適切な技術を採用しなければならない。</p>
<p>122. Restricted access barriers and isolators may be beneficial in assuring the required conditions and minimising direct human interventions into the capping operation.</p>	<p>122. アクセス制限バリア(RABS)やアイソレータは要求される条件を実現するために有用であり、巻き締め作業への人の直接介入を最小とするために有用である。</p>
<p>123. Containers sealed under vacuum should be tested for maintenance of that vacuum after an appropriate, pre-determined period.</p>	<p>123. 減圧下で密封された容器は、予め設定した期間の後、減圧を保持しているか確認する為の試験を実施しなければならない。</p>
<p>124. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When inspection is done visually, it should be done under suitable and controlled conditions of illumination and background. Operators doing the inspection should pass regular eye-sight checks, with spectacles if worn, and be allowed frequent breaks from inspection. Where other methods of inspection are used, the process should be validated and the performance of the equipment checked at intervals. Results should be recorded.</p>	<p>124. 充てんした注射剤は異物とその他の欠陥について個装ごとに検査しなければならない。目視検査の場合は、照度と背景について管理された適切な条件下で行うこと。目視検査員は定期視力検査を受け、眼鏡着用の場合は眼鏡を装着して視力検査を受け、又検査中は頻繁に休憩を与えられなければならない。他の外観検査法を用いる場合は、その工程にバリデーションを実施し、検査装置は定期的に性能を確認しなければならない。それらの結果を記録しなければならない。</p>
<p>QUALITY CONTROL</p>	<p>品質管理</p>
<p>125. The sterility test applied to the finished product should only be regarded as the last in a series of control measures by which sterility is assured. The test should be validated for the product(s) concerned.</p>	<p>125. 最終製品の無菌試験は、無菌性を保証する一連の管理手段の一番後で実施するものという位置づけである。無菌試験法は当該製品についてバリデーションを実施しなければならない。</p>
<p>126. In those cases where parametric release has been authorised, special attention should be paid to the validation and the monitoring of the entire manufacturing process.</p>	<p>126. パラメトリックリリースが承認されている場合は製造工程全体のバリデーションとモニタリングに特別な注意を払わなければならない。</p>
<p>127. Samples taken for sterility testing should be representative of the whole of the batch, but should in particular include samples taken from parts of the batch considered to be most at risk of contamination, e.g.:</p>	<p>127. 無菌試験用サンプルはバッチ全体を代表するものでなければならない、しかし特に、バッチの中でも汚染のリスクが高いと思われる部分から採取したサンプルも含めること、即ち</p>
<p>a) for products which have been filled aseptically, samples should include containers filled at the beginning and end of the batch and after any significant intervention;</p>	<p>a 無菌的に充てんされた製品については、サンプルは充てん開始時と終了時のもの、及びいかなる重大な介入の後のものも含むこと。</p>

<p>b) for products which have been heat sterilised in their final containers, consideration should be given to taking samples from the potentially coolest part of the load.</p>	<p>b 最終滅菌工程による製品は滅菌機に投入された製品の中の、最も温度の低いと思われる位置からサンプルを採取することを考慮すること。</p>
--	---



Whyte, W., and Hejab, M. (2007) *Particle and microbial airborne dispersion from people*. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences*, 12 (2). pp. 39-46. ISSN 0964-4679

Copyright © 2007 The Pharmaceutical & Healthcare Sciences Society

A copy can be downloaded for personal non-commercial research or study, without prior permission or charge

Content must not be changed in any way or reproduced in any format or medium without the formal permission of the copyright holder(s)

When referring to this work, full bibliographic details must be given

<http://eprints.gla.ac.uk/84357/>

Deposited on: 25 September 2013

Particle and microbial airborne dispersion from people

W Whyte and M Hejab

University of Glasgow, Glasgow, Scotland, UK.

The airborne dispersion of particles from 55 people (30 females and 25 males) was measured. The dispersion per minute of microbe carrying particles (MCPs) averaged 2,400 when wearing personal indoor clothing, and 177 when wearing cleanroom garments. One exceptional person, whose dispersal rates were not included in these results, dispersed 11,000 per minute when wearing cleanroom garments. The dispersion rate of particles $\geq 5\mu\text{m}$ per minute averaged 332,000 when wearing indoor clothing, and 37,300 when wearing cleanroom garments. The dispersion rate of particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ per minute averaged 2,130,000 when wearing indoor clothing, and 1,020,000 when wearing cleanroom garments. The dispersion rates for particles and MCPs were higher in males than females. Depending on the method used, the average equivalent particle diameter of the MCPs was $9\mu\text{m}$ or $18\mu\text{m}$.

There was no situation where the dispersion of MCPs was not accompanied by substantial numbers of both $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5.0\mu\text{m}$ airborne particles, and there appears to be little advantage in measuring particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ when using airborne particle counting to indirectly monitor the dispersion of MCPs. When wearing cleanroom garments, the ratio of $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles to MCPs was found to average 5,800:1, and for $\geq 5.0\mu\text{m}$ particles it was 210:1.

Key words: Particle; microbial, airborne, dispersion, people

Introduction

Microbes in cleanroom air are almost exclusively derived from personnel within the room. People shed one outermost layer of epithelial cells every 24 hours, this amounting to about 10^9 cells per day¹. Skin cells are approximately $33\mu\text{m} \times 44\mu\text{m}$ in surface area and about 3 to $5\mu\text{m}$ thick, and may be found in the environment either as whole cells or fragments, the median size across the surface being about $20\mu\text{m}$, with 7-10% less than $10\mu\text{m}$ ¹. Micro-organisms grow on the cells and glands of the skin and are dispersed into the air on skin detritus. These particles are therefore often called microbe carrying particles (MCPs). MCPs will vary in size, shape, and density, and it is conventional to consider the size of particles in terms of equivalent particle diameter, which is the size of a sphere of unit density that has the same aerodynamic properties as the particle being considered. It therefore follows that a skin cell, which has a surface diameter of about $20\mu\text{m}$ but a thickness of 3 to $5\mu\text{m}$ is likely to have an equivalent particle diameter below $20\mu\text{m}$. Noble, Lidwell and Kingston², and Whyte³, have investigated the equivalent particle diameter of MCPs dispersed from people, and Whyte, Green and Albus⁴ have compiled these results and reported that the average size is about $12\mu\text{m}$, with 1% below $1\mu\text{m}$, 25% below $7\mu\text{m}$, 25% above $24\mu\text{m}$, and 5% above $50\mu\text{m}$. This size distribution

shows that if non viable particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ were sampled by use of a particle counter then 100% of MCPs would be counted and, if particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ were sampled, it can be calculated using the method given in Whyte, Green and Albus's paper that about 83% of the MCPs would be counted.

MCPs and inert particles are kept at a low concentration in cleanroom air. This is done by supplying HEPA filtered air and by minimising the dispersion from people by use of occlusive clothing. From a knowledge of the dispersion rate of MCPs and particles, as well as the air supply to a room, the likely airborne concentration in a cleanroom can be calculated, this method being described by Whyte⁵, and Ljungqvist and Reinmüller⁶.

The reduction of the dispersion of MCPs by cleanroom garments has been reported by Whyte and Bailey⁷, who have also reported on the reduction of the dispersion of particles⁸. Reinmüller and Ljungqvist⁹ have also published information on this topic. However, these and similar dispersion studies have been carried out on one person, or on small groups of people. Additional information is required to establish the rates of dispersal of MCPs and total particles by the normal population, and on the ratio of total particles to MCPs, and differences in dispersion rates between males and females.

Annex 1 (2003) of the European Commission Guide to Good Manufacturing Practice (EC GGMP)¹⁰ gives information on concentrations of airborne particles and microbes that should not be exceeded in cleanrooms where sterile pharmaceutical products are manufactured. Airborne MCPs

Corresponding author: W Whyte, James Watt Building South, University of Glasgow, Glasgow, G12 8QQ, UK. Telephone: 0141 330 3699; Fax: 0141 330 3501; Email: w.whyte@mech.gla.ac.uk

must be controlled in cleanrooms, or they may deposit into pharmaceutical products. However, the requirement for controlling inert airborne particles is less clear. Although an occasional inert particle will deposit from the air into containers, the particle deposition into containers has been studied in several pharmaceutical manufacturing cleanrooms, and shown to be insignificant with respect to the regulatory limits set^{11, 12}, and unlikely to harm patients who receive the product¹³. Particles found in containers after manufacture do not come from air but from containers and stoppers¹¹. It is even less clear why airborne particles $\geq 5\mu\text{m}$ should be measured in pharmaceutical cleanrooms, especially as their concentration is so low as to be below accurate and reliable measurement. The FDA Guidance (2004)¹⁴ does not have such a requirement. Informal discussions with the European Medicines Agency have suggested that they consider that because particles $\geq 5\mu\text{m}$ are closer in size to MCPs than $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles, they need to be monitored. It has also been suggested that particles $\geq 5\mu\text{m}$ can be found with no accompanying particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, and therefore need to be independently counted. These suggestions require investigation.

Measurement of particle and microbial dispersion from people

The measurement of airborne particles and microbe carrying particles was carried out in a dispersal chamber. This is the same design as was used in a series of studies starting in 1976¹⁵. It has the advantage over previous designs as the airborne dispersion rate, i.e. number per minute, can be measured.

Description of dispersal chamber

The dispersal chamber where a person exercised is shown in **Figure 1**. It was 0.68m x 0.52m x 2m high and was made of metal frame covered with clear plastic sheet. Air was supplied at the top of the chamber and passed through a HEPA filter (a) into the chamber. Air was normally supplied at just over 700L/min, and balanced by the removal of air by a high-volume bacterial sampler (Casella slit sampler) operating at 700L/min, and an airborne particle counter operating at 2.83L/min, at sampling port (c). A slight positive pressure was maintained inside the chamber to ensure that no contamination entered the chamber from outside. This outward flow was checked by an anemometer at the exhaust ports (d).

Personnel tested and clothing worn

Testing was carried out on 55 people (30 females and 25 males). All of the females worked within a cleanroom of a pharmaceutical manufacturing company. So did the majority of men, but to make the numbers more even, some male technicians from Glasgow University were tested. Each subject was tested while wearing the following two types of clothing:

- 1 Personal indoor clothing: Trousers were worn by all subjects except 6 females, who wore skirts. A blouse, shirt, or T shirt was also worn, and clean plastic overshoes were worn over shoes.

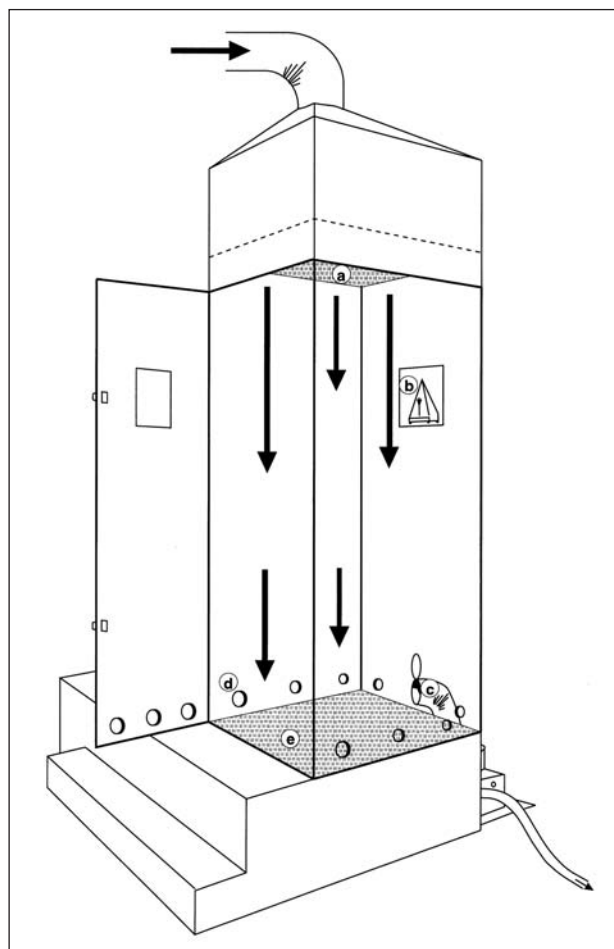


Figure 1. Dispersal chamber.

- 2 Cleanroom garments, manufactured from woven polyester fabric, were worn on top of the person's indoor clothing. It has been shown that the dispersion rate is dependant on whether the cleanroom clothing is new, or washed and sterilised⁹. The garments were supplied by the pharmaceutical company and it was not clear how often they had been worn. It was certain that none of the garments were new, and the average use was much greater than 50 times. The polyester fabric was tested for pore diameter according to the method laid down in the IEST Recommended Practice 003.3¹⁶. This test is a good indicator of the filtration and occlusive properties of the fabric, which was shown to have a pore diameter of $25\mu\text{m}$. A coverall was worn and its trouser bottoms were covered by knee-length boots. The subject also wore disposable latex gloves, disposable mask and woven polyester hood, the hood being tucked into the neck of the coverall, leaving only the eye area uncovered.

Dispersal chamber test procedure

The test procedure was as follows:

- 1 The steps leading into the chamber were disinfected.
- 2 The particle counter, which was used to count particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5.0\mu\text{m}$, was switched on and the fan speed increased to its maximum to flush the chamber and reduce the airborne particle count to practically zero.

- 3 The subject, wearing the required clothing entered the chamber. The door was then closed. The floor of the chamber was covered with a foam mat (e) dipped in disinfectant and wrung out. This ensured that a minimal amount of particle and microbial contamination was re-dispersed from the floor during exercise.
- 4 The subject stood at rest until the total particle count reduced to practically zero, and became steady.
- 5 The air supply was then reduced to just over 700L/min.
- 6 The subject started marching to the beat of a metronome (1 beat/s), while swinging one arm, and then the other, up to their shoulder. The metronome was visible to the person, its position (b) being shown in **Figure 1**.
- 7 After the first minute of the exercise, the bacterial air sampler, which had a sampling rate of 700L/min, was switched on and off for between 30s and 4 min, depending on the likely dispersion rate. Males wearing their personal indoor clothing were tested for 30s, and when wearing cleanroom clothing they were tested for 2 minutes. Females wearing their personal indoor clothing were tested for 1 minute, and for 4 minutes when wearing cleanroom clothing.
- 8 MCPs were deposited onto plates containing tryptone soya agar (Oxoid Ltd) supplemented with 0.5% polysorbate 80 to aid the growth of lypophylic skin bacteria. The plates were incubated aerobically for 48 hrs at 37°C before counting the bacterial colonies. To minimise errors, plates were incubated before use and checked for sterility.
- 9 The particle counter simultaneously recorded the concentrations of the total particles greater, or equal to, 0.5µm and 5.0µm during the exercise.
- 10 After exercising, the person left the chamber, and the air supply was increased to a maximum to flush the chamber.

Calculation of the dispersion rate

The chamber was designed to give a downflow of unidirectional air. This ensured that during exercise the concentration of airborne contamination came quickly up to a maximum plateau concentration. Tests were carried out that established the airborne contamination took one minute to reach a maximum. This was used as the time when microbial and particle sampling began. Assuming the concentration of airborne dispersion reached a steady state i.e. the dispersion of particles is balanced by their removal, the dispersion of airborne contamination per minute can be calculated by use of the following equation:

$$D = C \times Q/S$$

Where,

D = Total number of MCPs, or particles, dispersed per minute

C = Total number of airborne contaminants measured by the microbial sampler, or particle counter, per minute

Q = air supply rate to chamber (700L/min)

S = sampling rate of microbial sampler (700L/min), or particle counter (2.8L/min)

In the case of the MCPs, the volume of the air supplied to, and removed from, the chamber by the slit sampler can be assumed to be the same, and hence the equation simplifies to the following:

$$D = C$$

In the case of the particle sampler, the sampling rate was 2.83L/min, and the particle dispersion per minute calculated as follows:

$$D = C \times 700/2.8$$

Sampling efficiency of the microbial sampling method

As can be seen in **Figure 1**, the airborne sampler was connected at the bottom of the chamber by a 10cm diameter duct. Because of the height of the sampler's intake and the distance of the chamber from the floor, the duct had to turn through 90° in a short distance. The duct's sharp turn was likely to cause losses due to impaction of the MCPs. Some preliminary tests were carried out to ascertain these losses, and they were thought to be about 25% of the total. It was also known that some microbial samplers have low collection efficiency¹⁷, and therefore some collection losses were likely when using the Casella slit sampler. When tested in comparison to other samplers, the Andersen sampler is normally found to be the most efficient sampler available¹⁷, especially when its entrance cone is removed¹⁸ and it has been suggested as the sampler by which the efficiency of other samplers should be assessed^{19,20}. However, the Casella sampler was chosen in preference to the Anderson sampler because of its much higher air sampling rate, which enabled low dispersion rates to be measured.

To ascertain the combined losses from the intake duct and the air sampler, a series of experiments using 20 people (11 females and 9 males) compared the counts from two Anderson samplers (without their entrance cones) placed on the floor of the dispersal chamber, with the attached Casella slit sampler. Indoor clothing was worn and the average count obtained from the slit sampler was 524/min, and 1366/min from the Andersen sampler. This gives a ratio between the two counts of 2.6:1, and this ratio was used to recalculate the count obtained from the slit sampler i.e. the counts from the slit sampler were multiplied by 2.6.

Results of particle and microbial dispersion in chamber

All of the results in this section are given to 3 significant places. The results given in this section do not include the exceptionally high dispersion rate of MCPs obtained from one person. This is discussed in the next section of this paper.

Shown in **Figure 2** is the dispersion rate per minute of MCPs, particles ≥0.5µm, and ≥5µm, obtained from 55 people wearing cleanroom garments. The counts on the left are from females, and those on the right are males.

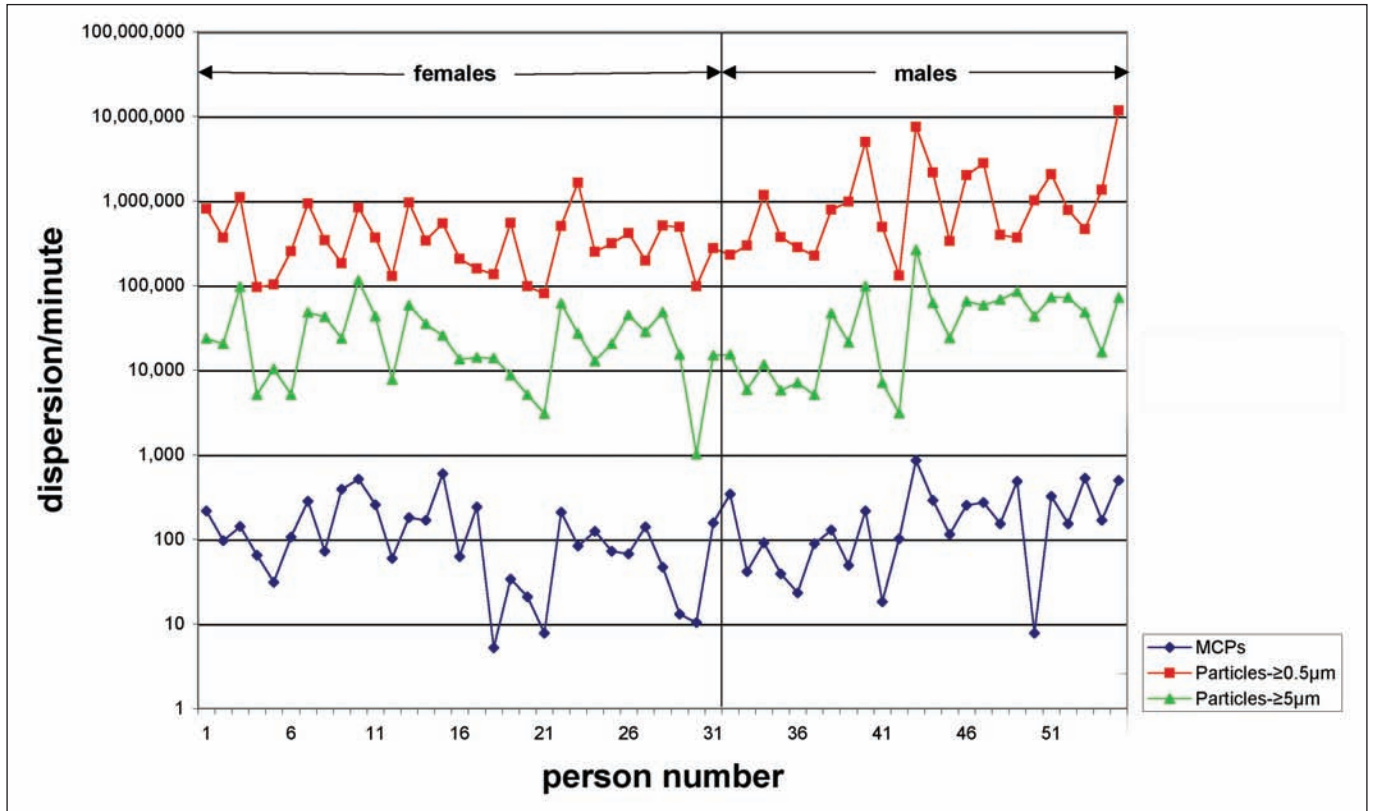


Figure 2. Dispersion of MCPs and particles from 55 people wearing cleanroom garments. Dispersal rates are arranged to show the rates from 30 females on the left and 25 males on the right.

Shown in Figure 3 is a plot of both the number of particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5\mu\text{m}$ dispersed per minute from the 55 people in comparison to the dispersal rate of MCPs from the same people.

Given in Table 1 are the average and range of the dispersion of MCPs per minute. These results are also given for males and females wearing both their normal indoor clothing and cleanroom garments.

Given in Table 2 are the average and range of counts of the dispersion per minute of particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5\mu\text{m}$.

These results are also given for males and females wearing both indoor and cleanroom garments.

Given in Table 3 is the reduction in airborne dispersion of MCPs and particles when people wore cleanroom garments over their indoor clothing.

Given in Table 4 are the ratios of the number of particles and MCPs dispersed per minute by males compared to females. The males always gave a higher dispersion of particles. A two-sample t test was used to compare the counts obtained from the males and females. The dispersion rates of MCPs, particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, and particles $\geq 5\mu\text{m}$ were compared between males and females when they wore both cleanroom and indoor personnel clothing. The statistical analysis showed this difference, in all comparisons, to be highly significant i.e. $P < 0.001$.

Given in Table 5 are the ratios of the number of particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5\mu\text{m}$ dispersed per minute, compared to the number of MCPs dispersed per minute.

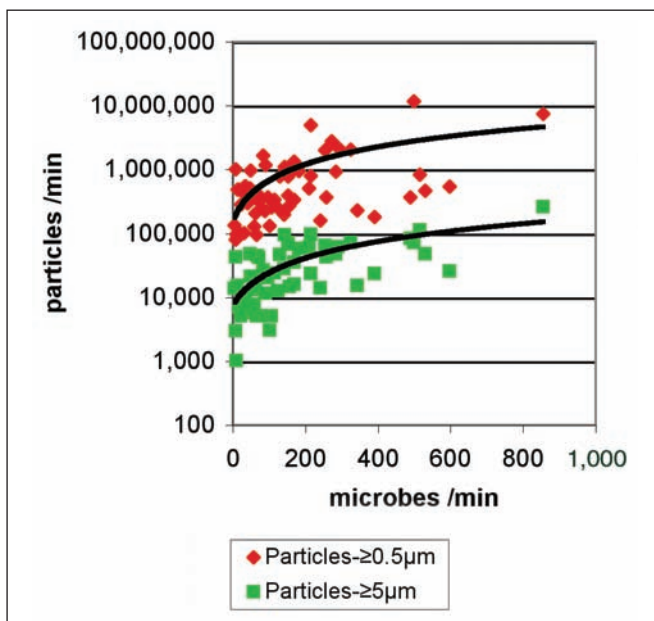


Figure 3. Relation of MCPs to $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5\mu\text{m}$ particles.

	Indoor clothing – MCPs	Cleanroom garments – MCPs
All - averages	2,400	177
All -range	94 to 13,800	5 to 855
Females - averages	943	144
Females- range	94 to 6,630	5 to 514
Males - averages	4,160	216
Males -range	109 to 13,800	7.8 to 855

Table 2. Average number and range of the dispersion rate per minute of $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5\mu\text{m}$ particles from 55 people (25 males and 30 females).

	Indoor clothing		Cleanroom garments	
	particles $\geq 0.5\mu\text{m}$	particles $\geq 5\mu\text{m}$	particles $\geq 0.5\mu\text{m}$	particles $\geq 5\mu\text{m}$
All – averages	2,130,000	332,000	1,020,000	37,300
All – range	142,000–14,500,000	3,810-2,110,000	79,700-11,700,000	1,020-263,000
Females – averages	1,720,000	257,000	432,000	29,000
Females – range	142,000-11,800,000	3,810-2,110,000	79,700-1,640,000	1,020-114,000
Males – averages	2,630,000	422,000	1,720,000	47,300
Males – range	250,000-14,500,000	6,350-1,680,000	222,000-11,700,000	3,050-263,000

Table 3. Number of times reduction in airborne dispersion when cleanroom garments were worn over personnel indoor clothing

	MCPs	Particles $\geq 5.0\mu\text{m}$	Particles $\geq 0.5\mu\text{m}$
All	13.6	8.9	2.1
Females	6.5	8.9	4
Males	19.3	8.9	1.5

Table 5. Ratios of the number of particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5\mu\text{m}$ dispersed per minute compared to the MCPs

Indoor clothing		Cleanroom garments	
particles $\geq 0.5\mu\text{m}$	particles $\geq 5\mu\text{m}$	particles $\geq 0.5\mu\text{m}$	particles $\geq 5\mu\text{m}$
890:1	140:1	5,800:1	210:1

Table 4. Ratios, males: females of the number of particles and MCPs dispersed per minute.

Indoor clothing			Cleanroom garments		
MCPs	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$	MCPs	$\geq 0.5\mu\text{m}$	$\geq 5\mu\text{m}$
4.4:1	1.5:1	1.6:1	1.5:1	4.0:1	1.4:1

Table 6. Number of MCPs dispersed per minute from two male personnel wearing indoor and cleanroom garments.

Person tested	Indoor clothing	Cleanroom garments
Prolific disperser	16,100	11,000
Control person	1,590	6

Microbial dispersion from a prolific disperser

A dispersal chamber test was carried out on one unusual individual. This was in addition to the 55 people, and only microbial dispersion was recorded. The individual had been working for some time in a cleanroom without incident. However, an unusually high percentage of microbes in the room quite suddenly appeared and were identified as *Micrococcus luteus*. The microbial flora of the skin of this person had changed so that it had become predominately *Micrococcus luteus*, and gave an uncountable concentration on the contact plate samples taken from his clothing. The cause of this change was uncertain but he had received antibiotic treatment which could have changed his skin flora. He was withdrawn from the cleanroom and tests carried out in the dispersal chamber.

Tests were carried out on the dispersion of MCPs using the method described in the previous section. These were carried out on both the person and another male, who acted as a control. Both were tested using their indoor clothing i.e. shirt and trousers, and then with cleanroom garments. The cleanroom garments consisted of sterile factory trousers and shirt, with a sterile polyester coverall on top. The coverall, hood, and full length boots were made of the same fabric and design as used in the previous set of tests carried out on 55 people. Disposable mask, polyester hood, and sterile disposable latex gloves were also worn.

Given in **Table 6** is the microbial dispersion rate obtained from the prolific disperser and the control person, when wearing personal indoor clothing and then cleanroom garments. The MCPs sampled from the prolific disperser were almost exclusively one species i.e.

Micrococcus luteus, which was most unusual. Two tests were carried out for each clothing condition, and these were averaged. The counts were then normalised by multiplying them by 2.6 to take account of the efficiency of the microbial air sampler, as previously determined.

The control person gave microbial dispersion rates within the range of values found with the tests carried out on 55 people, but the prolific disperser gave unusually high ones. Shown in **Figure 4** is the microbial dispersion

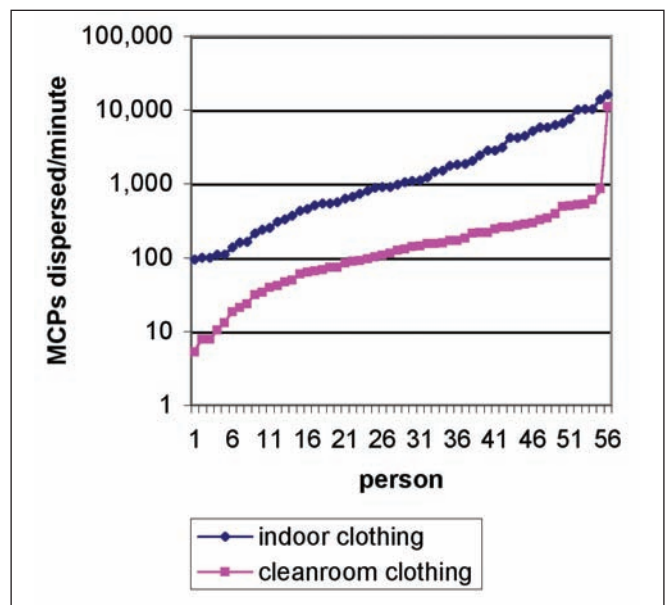


Figure 4. Dispersion of MCPs per minute from 55 people and the additional prolific disperser when wearing indoor and cleanroom garments.

rates obtained from the 55 people when wearing either indoor or cleanroom garments, and arranged in order so that the lowest counts are on the left and the highest counts are on the right. Also added to the right hand side of the graph are the counts obtained from the prolific disperser (person number 56). The maximum dispersion rate previously observed from the 55 people studied, when wearing indoor clothing, was 13,800 per minute, and when wearing cleanroom garments was 855 per minute. The prolific disperser shed considerably more than the previously highest disperser when wearing indoor clothing, and was 13 times more prolific than the previously highest disperser when wearing cleanroom garments.

Particle size of the microbe carrying particles dispersed

Calculated by an Andersen sampler

An Andersen sampler is a cascade microbial air sampler that has 6-stages, each stage having 400 holes which decrease in diameter down through the stages. The impaction velocity onto each agar surface therefore increases down through the stages and, as the air passes down through the stages, the size of particle that is efficiently deposited onto the agar plate becomes smaller. This allows the size distribution of the MCPs to be calculated. The percent cumulated counts, by Andersen stages, were calculated on a "less than stated size" for each sampler stage and plotted on log 3-cycle x probability paper, setting the plot point, in micrometres, as the 50% of the next stage above. The values for 50% cumulative particle size impacted on each stage, in terms of equivalent particle diameter, were obtained from published results²¹. These were as follows:

Stage 1 = 9.8µm
 Stage 2 = 6.2µm
 Stage 3 = 3.8µm
 Stage 4 = 2.2µm
 Stage 5 = 0.9µm

The method is more fully explained elsewhere³. From the line of best fit, the equivalent median diameter is read from the graph opposite the 50% probability. The result obtained of the median equivalent particle diameter when wearing cleanroom garments was 9µm.

Calculated by deposition velocity

The average deposition velocity of MCPs can be calculated from the following equation.

$$\text{Deposition velocity (m/s)} = \frac{\text{Number settling/m}^2/\text{s}}{\text{Number in air/m}^3}$$

The numbers of MCPs settling/m²/s onto a surface can be obtained from settle plates and the number/m³ in the cleanroom air from an air sampler. To obtain this information, 6 plates, each of 14cm diameter (154cm² surface area) were arranged around the person exercising on the dispersal chamber floor, giving a total surface area

of 0.924m². These plates were exposed for 120 seconds and an average count of 220 was obtained from 20 people who were sampled.

Therefore,

$$\text{Number settling on plates/m}^2/\text{s} = 220 \times 1/0.94 \times 1/120 = 1.984$$

At the same time as the plates were exposed, an Andersen sampler (without entrance cone) was placed on the floor of the chamber and used to measure the MCPs in the air. This gave an average count of 1.951/m³.

Therefore,

$$\text{Deposition velocity (m/s)} = 1.984 \div 1.951 = 1.02 \text{ cm/s}$$

Because of their comparatively large size, MCPs deposit onto surfaces under the influence of gravity³. Based on Stokes Law, the following equation can be derived²² that relates the settling velocity of airborne particles in air to the equivalent particle diameter:

$$\text{Settling Velocity} = \frac{\rho d^2 g}{18\eta}$$

where,

ρ = density of particle

d = equivalent diameter of particle.

g = acceleration due to gravity

η = viscosity of air

This equation applies to spherical objects. As has been explained in the introduction of this paper, MCPs are not spherical, but it is conventional to consider airborne particles in terms of equivalent particle diameter, which is the size of a sphere of unit density that has the same aerodynamic properties as the particle being considered. Using this approach the density of a particle in the above equation can be taken as unity (1g/cm³). The viscosity of air at 20°C is 1.84 x 10⁻⁵kg/m.s, and if the particle diameter units is expressed in µm, then:

$$\text{Settling velocity (cm/s)} = 0.0032 d^2$$

$$\text{or, } d = \sqrt{\frac{\text{settling velocity (cm/s)}}{0.0032}}$$

In our example:

$$\text{Equivalent diameter of MCPs} = \sqrt{\frac{1.02}{0.0032}} = 18\mu\text{m}$$

Discussion and conclusions

The dispersion rate of MCPs, particles ≥0.5µm, and ≥5.0µm from 55 people was measured. Thirty females and 25 males were studied, this being the largest study that the authors are aware of. The dispersion rates given in this paper can therefore be used with more confidence when such information is required, for example, to calculate the expected airborne contamination concentration in cleanrooms.

Large variations in airborne dispersion from people were apparent, and the rates of dispersion of MCPs, particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, and $\geq 5.0\mu\text{m}$ were interlinked i.e. high dispersers of one type of particle would disperse high rates of particles of the other two types, and vice versa. The number of MCPs dispersed per minute, when wearing indoor clothing, and excluding one exceptional individual, ranged from 94 to 13,800 (average = 2,400), and when wearing cleanroom garments ranged from 5 to 855 (average=177). One exceptional individual dispersed 16,000 MCPs per minute when wearing indoor clothing, and 11,000 per minute when wearing cleanroom garments. The dispersion rate per minute of airborne particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ ranged from 142,000 to 14,500,000 (average=2,133,000) when wearing indoor clothing, and from 79,700 to 11,700,000 (average=1,020,000) when wearing cleanroom garments. Similarly, the dispersion rate of airborne particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ ranged from 3,810 to 2,110,000 (average=332,000) when wearing indoor clothing, and from 1,020 to 263,000 (average= 37,300) when wearing cleanroom garments.

The reduction in the dispersion rates, when cleanroom garments were worn over personal indoor clothing, was 13.6-fold for MCPs, 8.9-fold for particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, and 2.1-fold for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$. It has been previously demonstrated^{7,8} that the reduction in the dispersion of MCPs and particles by the use of cleanroom garments was determined by the tightness of the weave of the cloth, and the design of the garments. The more occlusive the fabric and garments, the greater the reduction in airborne dispersion, and more larger particles would be retained than smaller particles. The effectiveness of the cleanroom garments studied in this study was therefore as expected.

The relative dispersion from males and females was studied. It was found that men dispersed greater numbers of MCPs and particles and this was confirmed by statistical analysis. It is well established that males disperse more MCPs than females²³, but the authors are not aware of any study that has established that males also disperse more inert particles. It has been suggested by Noble^{23,24} that the possible reasons for the higher rates of dispersion of MCPs by males is because of the higher concentration of bacteria on their skin, slightly smaller size of skin cell, different rates of dispersion from different regions of the body, and a greater area of skin. However, McIntosh *et al*¹ have suggested that differences need only be explained by the higher concentration of bacteria on the skin of males. Not all skin cells are colonised by bacteria, and an increase in bacterial concentration results in more skin cells being colonised, and hence a greater dispersion rate of MCPs. This latter explanation would fit better with an unpublished study we carried out, where we failed to show that the size of MCPs dispersed from males was smaller than females, or that the weight and size of an individual (which should reflect their skin area) influenced the dispersion rate. However, the full explanation for the differences is uncertain.

The equivalent particle size of MCPs was calculated using two methods. An Anderson sampler gave an equivalent particle diameter of 9μ , and a deposition

velocity method, which used simultaneous sampling by settle plates and an Anderson sampler, gave an average size of $18\mu\text{m}$. The Andersen sampler is possibly the most efficient sampler commercially available, but has losses in the intake to the sampler, which selectively remove larger particle sizes¹⁸. This loss was minimised by not using the intake cone, but deposition losses on the intake holes on the top stage will reduce the average particle diameter. There is also some doubt as to whether the d_{50} sizes used to calculate the average equivalent diameter are accurate, especially the values used for the top stages¹⁸. When using the settling velocity method, reliance can be placed on the settle plate correctly measuring the settling rate, but the Andersen sampler may underestimate the concentration of MCPs in the air. The correct average equivalent diameter is therefore likely to be between the values produced by the two methods, and the previously suggested size of $12\mu\text{m}$ ⁴ still appears a reasonable value.

The ratios of the number of particles dispersed of $\geq 0.5\mu\text{m}$ and $\geq 5.0\mu\text{m}$ diameter, to the number of MCPs, when wearing cleanroom garments was 5,800 and 210, respectively. These ratios are similar to those reported by Reinmüller and Ljungqvist⁹, who found that the $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles to MCPs ratios were between 1,500:1 and 8,000:1, and for the $\geq 5.0\mu\text{m}$ particles to MCPs were between 24:1 and 140:1. These ratios will vary depending on the volunteers, the design of the clothing, the type of clothing fabric, and whether the fabric was new, unwashed and unsterilised. Changes in the ratios may also occur owing to differences in the sampling efficiency of microbial air samplers, and different losses in the intake methods of the particle counters and microbial samplers. The ratios are also likely to be greater in cleanrooms if there are additional particle dispersing mechanisms other than from people e.g. from machinery.

In Annex 1 (2003) of the EC GGMP¹⁰, upper limits of MCPs and particle concentrations are given for pharmaceutical cleanrooms. Grade A areas should not exceed a concentration of $3,500/\text{m}^3$ for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, $1/\text{m}^3$ for particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, and $1/\text{m}^3$ for MCPs. If it may be assumed that the concentration of MCPs ($1/\text{m}^3$) is the prime value that should not be exceeded in order to obtain a suitable quality of product, and that monitoring of particles gives additional indirect monitoring of MCPs, then the maximum count of $3,500/\text{m}^3$ for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ is reasonably close to that expected from the ratios found in this paper and by Reinmüller and Ljungqvist⁹. However, Annex 1 of the EC GGMP requires a count of 1 particle $\geq 5.0\mu\text{m}/\text{m}^3$ when the microbial limit is $1/\text{m}^3$. This microbial limit is too low to fit in with the ratio, and that suggested in ISO 14698-1 (29 particles $\geq 5.0\mu\text{m}/\text{m}^3$) is closer, although still low. It is also interesting to consider the ratios of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ to particles $\geq 0.5\mu\text{m}$. In this series, the ratio when wearing cleanroom clothing was found to be 27:1. Eaton²⁵ found an average ratio of 12:1 and 57:1 when sampling in his Grade A and Grade B cleanroom areas. In ISO 14644-1 the classification limits for $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles are 121 times that of the $\geq 5.0\mu\text{m}$ particles e.g. in a Class 5 room the concentration of particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ is $3,520/\text{m}^3$ and that of $\geq 5.0\mu\text{m}$ is 29.

However, in Annex 1 the requirement for a Grade A area is 3,500/m³ for particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, but only 1/m³ for particles $\geq 5.0\mu\text{m}$; this requirement appears to be out of step with the normal ratio, and incorrect.

It has been suggested in justification of the requirement to count particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ in pharmaceutical rooms that an occasional $\geq 5.0\mu\text{m}$ particle can be found in the air without the accompaniment of $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles. It is quite clear from these present studies that MCPs are not dispersed by people without the accompaniment of both $\geq 5.0\mu\text{m}$ and $\geq 0.5\mu\text{m}$ particles, and these are in proportion to the number of MCPs dispersed. MCPs were never found without particles, and more particles $\geq 0.5\mu\text{m}$ are associated with microbial dispersion than particles $\geq 5.0\mu\text{m}$. Because of the distribution of the sizes of MCPs in cleanroom air, 100% would be measured when counting particles $\geq 0.5\mu\text{m}$, and from the known size distribution of MCP it can be ascertained that 83% of the MCPs would be measured when counting particles $\geq 5.0\mu\text{m}$. It therefore appears that the additional measurement of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ to ensure that MCPs are counted is unnecessary.

To ensure that a pharmaceutical product is fit for use by a patient, MCPs must be measured and controlled, as the deposition of airborne microbes is a major source of product contamination²⁶. However, the case for measuring and controlling particle concentration is less convincing. It has been demonstrated that very large changes in the airborne particle count had no measurable effect on the particle quality of the product, but that particle contamination came from the container and closures^{12, 13}. Similar conclusions were drawn from a series of experiments carried out by Dutch workers²⁷⁻²⁹. Particles must occasionally fall into the product but, in comparison to the levels of particles permitted in parenterals, it is insignificant^{11, 12}, and unlikely to be a problem to patients who are subsequently administered the product¹³. However, although the measurement of airborne particles is unnecessary to ensure the correct product quality, the measurement of particles is necessary to check that the cleanroom is functioning correctly. In this situation there is no benefit in measuring particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, and because of the low concentration, and hence the reliability of the count obtained, as well as the long sampling time required because of the low concentration, it is a count to be avoided.

Particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ are found in very low concentrations in pharmaceutical cleanrooms. To reliably measure them, very large sample volumes and sampling times must be used, and spurious results have a disproportionate effect. Eaton²⁵ has demonstrated this, and other practical difficulties associated with sampling this size of particle. It may be concluded that the measurement of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$ in pharmaceutical cleanrooms is inaccurate and unnecessary. As the FDA do not require the measurement of particles $\geq 5.0\mu\text{m}$, the findings in this paper, if accepted by the European Medicines Agency would assist in the harmonization of the regulatory standards of the USA and the EU.

References

1. McIntosh C, Lidwell OM, Towers AG, Marples, RR. The dimensions of skin fragments dispersed into the air during activity. *Journal of Hygiene* 1978; **81**: 471.
2. Noble WC, Lidwell OM, Kingston D. The size distribution of airborne particles carrying micro-organisms. *Journal of Hygiene* 1963; **61**: 385.
3. Whyte W. Sterility assurance and models for assessing airborne bacterial contamination. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1986; **40**: 188.
4. Whyte W, Green G, Albus A. Collection efficiency and design of microbial air samplers. *Journal of Aerosol Science* 2007; **38**: 101.
5. Whyte W. Cleanroom technology – fundamentals of design, testing and operation. John Wiley and Sons, Chichester, UK. 2001, chapter 5, page 56.
6. Ljungqvist B, Reinmüller B. People dressed as a contamination source: some calculations. *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Science* 2004; **9**: 83.
7. Whyte W, Bailey PV. Reduction of microbial dispersion by clothing. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1985; **39**: 51.
8. Whyte W, Bailey PV. Particle dispersion in relation to clothing. *The Journal of Environmental Sciences* 1989; March-April, 43.
9. Ljungqvist B, Reinmüller B. Cleanroom clothing systems. In: Practical safety ventilation in pharmaceutical and biotech cleanrooms. Parenteral Drug Association, Bethesda, USA. 2006; 57–76.
10. The rules governing medicinal products in the European Union. Volume 4. 'Good manufacturing practices – Medicinal products for human and veterinary use', 1997. European Commission.
11. Whyte W, Hodgson R, Bailey PV. The sources of contamination in bottles of infusion fluid. *Pharmaceutical Journal* 1979; August **25**: 173.
12. Whyte W. A multicentred investigation of clean air requirements for terminally sterilised pharmaceuticals. *Journal of Parenteral Science and Technology* 1983; **37**: 138.
13. Whyte W. Particle contamination in parenteral solutions – sources and effects. In the conference proceedings 'International conference on liquid borne particle inspection and metrology'. (1987). Parenteral Drug Association, U.S.A. pp. 75–86.
14. Guidance for industry sterile drug products produced by aseptic processing – Current good manufacturing practice. Food and Drug Administration, USA 2004.
15. Whyte W, Vesley D, Hodgson R. Bacterial dispersion in relation to operating clothing. *Journal of Hygiene* 1976; **76**: 376.
16. IEST Recommended Practice 003.3. Garment system considerations for cleanrooms and other controlled environments. Institute of Environmental Science and Technology, Rolling Meadows, USA, 2003.
17. Ljungqvist B, Reinmüller B. Active sampling of airborne viable particles in controlled environments: a comparative study of common instruments. *European Journal of Parenteral Sciences* 1998; **3**(3): 59.
18. May KR. Calibration of a modified Andersen bacterial aerosol sampler. *Applied Microbiology* 1964; **12**: 37.
19. Henningson EW, Ahlberg MS. Evaluation of microbial aerosol samplers: a review. *Journal of Aerosol Science* 1994; **25**: 1459.
20. Brachman PS, Ehrlich R, Eichenwald HF, et al. Standard sampler for assay of airborne microorganisms. *Science* 1964; **144**: 1295.
21. Kethley TW, Cown WB, Fincher EL 1962. Bacteria load of in simulated operating rooms. Progress report OH-19. Engineering Experiment Station, Georgia Institute of Technology, Atlanta, USA.
22. Hinds W C. Uniform particle motion. In: Aerosol technology – properties, behaviour, and measurement of airborne particles, second edition. Wiley-Interscience, New York, USA 1999; 44–48.
23. Noble WC, Habbema JDF, van Furth R, et al. Quantitative studies on the dispersal of skin bacteria into the air. *Journal of Medical Microbiology* 1976; **9**: 53.
24. Noble WC. Dispersal of skin micro-organisms. *British Journal of Dermatology* 1975; **93**: 477.
25. Eaton T. Annex 1 of the EC Guide to Good Manufacturing Practice (EC GMP) and continuous particle monitoring – help or hindrance of cleanroom manufacturing? *European Journal of Parenteral and Pharmaceutical Sciences* 2007; **12** (2): 29–37.
26. Whyte W. In support of settle plates. *Journal of Pharmaceutical Science and Technology* 1996; **50**: 20.
27. Graatsma BH, Boom FA, Oremus ETHGJ. Bereiding van parenteralia in ziekenhuisapotheken. I: Toetsing van de werkomstandigheden. *Pharmaceutisch Weekblad* 1981; **116**: 712.
28. Oremus ETHGJ, Boom FA, Graatsma BH. Bereiding van parenteralia in ziekenhuisapotheken, II: Toetsing van recipient. *Pharmaceutisch Weekblad* 1981, **116**: 716.
29. Boom FA, Graatsma BH, Oremus ETHGJ. Bereiding van parenteralia in ziekenhuisapotheken. III: Toetsing aan de hand van het product. *Pharmaceutisch Weekblad* 1981; **116**: 724.

GMP 省令改正案 (2018/3/1 時点)

対照表

赤字：追加した箇所

青字：削除した箇所

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>(趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。）第十四条第二項第四号（第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下同じ。）に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p>	<p>(趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和三十五年法律第百四十五号。以下「法」という。）第十四条第二項第四号（第十九条の二第五項において準用する場合を含む。以下同じ。）に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p>	
<p>(定義)</p> <p>第二条 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>2 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>3 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。</p> <p>4 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。</p> <p>5 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。</p> <p>6 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、原料の秤量作業を行う場所、薬剤の調製作業を行う場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。</p> <p>7 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された薬剤又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、薬剤の充てん作業を行う場所、容器の閉そく作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。</p> <p>8 この省令で「細胞組織医薬品」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品（人の血液及び人の血液から製造される成分から構成される医薬品を除く。）をいう。</p> <p>9 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞</p>	<p>(定義)</p> <p>第二条 この省令で「製品」とは、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p><u>2 この省令で「医薬品品質システム」とは、品質に関して製造業者を指揮及び管理するマネジメントシステムをいう。</u></p> <p><u>3 この省令で「上級経営陣」とは、製造所に対して、資源を動員する責任と権限を持ち、最高レベルで指揮し、及び管理する人(々)。</u></p> <p><u>4 この省令で「品質リスクマネジメント」とは、医薬品又は医薬部外品を適切に製造する品質システムであるGMPの製造・品質管理を構成する要素であるとともに、品質に対する潜在リスクの特定、製造プロセスに対する科学的な評価及び管理を確立するための主体的な取り組みである。</u></p> <p>5 この省令で「資材」とは、製品の容器、被包及び表示物（添付文書を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>6 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品及び原料（以下「製品等」という。）の一群をいう。</p> <p>7 この省令で「管理単位」とは、同一性が確認された資材の一群をいう。</p> <p><u>8 この省令で「参考品」とは、市場に出荷後の不具合等、将</u></p>	<p>第4条以降で追加した用語のうち、必要と思われるものについて解説。（参考：ICH Q10ガイドライン、2013/8/30GMP施行通知）</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第百四号）第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。</p> <p>10 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。</p>	<p><u>来品質を評価することとなった場合に備えるための分析試験用の検体のことをいう。</u></p> <p><u>9 この省令で「保存品」とは、市場にある製品との同一性を確認するための検体で、市場への出荷の可否の決定に供される製品のロットから採取したものをいう。</u></p> <p><u>10 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。</u></p> <p><u>11 この省令で「安定性モニタリング」とは、製造した製品が定められた保管条件下で、有効期間、使用の期限（以下、単に「有効期間」という。）又はリテスト期間にわたり、測定項目が規格内に留まること及び留まり続けることを、継続的プログラムに従って監視することをいう。</u></p> <p><u>12 この省令で「品質」とは、製品やシステム、工程が本来有している特性の組合せが要求事項を満たす程度をいう。</u></p> <p><u>13 この省令で「是正措置」とは、検知された不適合又は他の望ましくない状況の再発を防止するために、その原因を除去する措置をいう。</u></p> <p><u>14 この省令で「予防措置」とは、起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。</u></p> <p>15 この省令で「バリデーション」とは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。</p> <p>16 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、原料の秤量作業を行う場所、薬剤の調製作業を行う場所及び洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。</p> <p>17 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された薬剤又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、薬剤の充てん作業を行う場所、容器の閉そく作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p>18 この省令で「細胞組織医薬品」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医薬品（人の血液及び人の血液から製造される成分から構成される医薬品を除く。）をいう。</p> <p>19 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成九年法律第百四号）第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。</p> <p>20 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医薬品の原料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。</p>	
<p>（適用の範囲）</p> <p>第三条 法第十四条第一項に規定する医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下同じ。）若しくは医薬部外品の製造販売業者又は法第十九条の二第四項に規定する医薬品若しくは医薬部外品の選任外国製造医薬品等製造販売業者は、第二章又は第三章において準用する第二章の規定に基づき、医薬品又は医薬部外品の製造業者及び法第十三条の三第一項に規定する医薬品等外国製造業者（以下「医薬品等外国製造業者」という。）（以下「製造業者等」と総称する。）に製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>2 医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、第二章又は第三章において準用する第二章の規定に基づき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。）第九十六条に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>3 法第八十条第一項の輸出用の医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者は、第二章又は第三章において準用する第二章の規定に基づき、輸出用の医薬品又は医薬部外品の製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p>	<p>（適用の範囲）</p> <p>第三条 法第十四条第一項に規定する医薬品（体外診断用医薬品を除く。以下同じ。）若しくは医薬部外品の製造販売業者又は法第十九条の二第四項に規定する医薬品若しくは医薬部外品の選任外国製造医薬品等製造販売業者は、第二章又は第三章において準用する第二章の規定に基づき、医薬品又は医薬部外品の製造業者及び法第十三条の三第一項に規定する医薬品等外国製造業者（以下「医薬品等外国製造業者」という。）（以下「製造業者等」と総称する。）に製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>2 医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者等は、第二章又は第三章において準用する第二章の規定に基づき、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。）第九十六条に規定する製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>3 法第八十条第一項の輸出用の医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造業者は、第二章又は第三章において準用する第二章の規定に基づき、輸出用の医薬品又は医薬部外品の製造所における製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p>	
新設	<p><u>（上級経営陣の責任）</u></p> <p><u>第四条</u></p> <p><u>上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持ち、次に掲げる業務を行うこと。</u></p> <p><u>一 品質方針を確立し、医薬品品質システムの要素を文書化すること。</u></p> <p><u>二 製造所ごとに、品質目標を定め、医薬品品質システムに関</u></p>	ICH Q10 ガイドラインより重要事項を明記。

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p><u>連する全ての職員及び組織全体にそれを周知し、実効性を評価すること。</u></p> <p><u>三 品質方針および品質目標を達成するために、必要な資源を配分するとともに、職員に必要な教育訓練を提供すること。</u></p> <p><u>四 製造所ごとにマネジメントレビューを定期的実施し、必要に応じて、品質方針と品質目標を達成するための資源を配分すること。</u></p> <p><u>五 製造所ごとに、製品品質及び医薬品品質システムの問題等に係る情報を、すべての職員から適時に上げるための情報伝達の仕組みを、構築、維持すること。</u></p>	
新設	<p><u>(品質リスクマネジメント)</u></p> <p><u>第五条 製造業者等は、品質リスクマネジメントを活用し、製造所における医薬品品質システムの構築及び運用並びに製品の製造管理及び品質管理を行うこと。</u></p>	GCTP 省令を基に作成 (医薬品品質システムを追加)。
新設	<p><u>(製造販売業者との取決め)</u></p> <p><u>第六条 製造業者等は、製品の製造販売業者と次に掲げる事項を取り決め、これを文書化しなければならない。</u></p> <p><u>一 製造所における製造・品質関連業務の範囲並びに当該業務に関する手順</u></p> <p><u>二 製造方法、試験検査方法等に関する技術的情報</u></p> <p><u>三 当該製造・品質関連業務が適正かつ円滑な製造手順等の下で行われていることについての製造販売業者による定期的な確認</u></p> <p><u>四 当該製品の運搬及び受渡し時における品質管理の方法</u></p> <p><u>五 製造・品質関連業務についての変更が当該製品の品質又は製造販売承認事項に影響を及ぼすと思われる場合の製造販売業者に対しての事前連絡の方法及び責任者</u></p>	GQP 省令第 7 条を基に作成。

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p><u>六 当該製品について得た情報のうち次に掲げるものについての製造販売業者に対する速やかな連絡の方法及び責任者</u></p> <p><u>イ 当該製品に係る製造、輸入又は販売の中止、回収、廃棄その他保健衛生上の危害の発生又は拡大を防止するために講ぜられた措置に関する情報</u></p> <p><u>ロ その他当該製品の品質等に関する情報</u></p> <p><u>七 その他必要な事項</u></p>	
<p>(製造部門及び品質部門)</p> <p>第四条 製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品(法第二条第十項に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該医薬品等外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)及び品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)を置かなければならない。</p> <p>2 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。</p>	<p>(製造部門、品質部門)</p> <p>第七条 製造業者等は、製造所ごとに、法第十七条第四項に規定する医薬品製造管理者及び法第六十八条の十六第一項に規定する生物由来製品(法第二条第十項に規定する生物由来製品をいう。以下同じ。)の製造を管理する者(医薬品等外国製造業者にあつては、法第十三条の三第一項の認定を受けた製造所の責任者又は当該医薬品等外国製造業者があらかじめ指定した者)(以下「製造管理者」と総称する。)の監督の下に、<u>製造管理に係る部門(以下「製造部門」という。)</u>及び<u>品質管理に係る部門(以下「品質部門」という。)</u>を置かなければならない。</p> <p><u>2 品質部門は、品質保証に係る業務を担う組織及び品質管理に係る業務を担う組織を含むこと。</u></p> <p>3 品質部門は、製造部門から独立していなければならない。</p>	<p>「品質保証に係る業務を担う組織」を追加。 ICH Q7 ガイドラインを参考とした。</p>
<p>(製造管理者)</p> <p>第五条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 製造管理及び品質管理に係る業務(以下「製造・品質管理業務」という。)を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督すること。</p> <p>二 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。</p> <p>2 製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。</p>	<p>(製造管理者)</p> <p>第八条 製造管理者は、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 <u>製造管理及び、品質管理及び品質保証に係る業務(以下「製造・品質関連業務製造・品質管理業務」という。)</u>を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られ、<u>医薬品品質システムが適切に運用されるよう管理すること。るよう管理監督すること。</u></p> <p><u>二 医薬品品質システムの実施状況を確認し、改善の必要性を上級経営陣に報告すること。</u></p> <p><u>三 製造販売承認事項と製造所における製造手順等に相違が生じないように、品質保証に係る業務を担う組織に管理させること。</u></p>	<p>以下に係る事項を、製造管理者の業務として追加</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品品質システムの実施状況の確認 ・ 承認書の遵守

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p>四 品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合においては、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示すること。</p> <p>2 製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしなければならない。</p>	
<p>(職員)</p> <p>第六条 製造業者等は、製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者(以下単に「責任者」という。)を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かななければならない。</p> <p>2 製造業者等は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置しなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。</p>	<p>(職員)</p> <p>第九条 製造業者等は、<u>製造・品質関連業務</u>製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者(以下単に「責任者」という。)を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置かななければならない。</p> <p>2 製造業者等は、責任者を製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、<u>適切な人数の責任者を配置しなければならない</u>適切な人数を配置しなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、<u>製造・品質関連業務</u>製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、<u>製造・品質関連業務</u>製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めなければならない。</p>	記載の整備。
<p>(製品標準書)</p> <p>第七条 製造業者等は、製品(中間製品を除く。以下この条において同じ。)ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p>二 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項</p> <p>三 製造手順(第一号の事項を除く。)</p> <p>四 製造しようとする製品が生物由来製品たる医薬品(以下「生物由来医薬品」という。)医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令(昭和三十六年政令</p>	<p>(製品標準書)</p> <p>第十条 製造業者等は、製品(中間製品を除く。以下この条において同じ。)ごとに、次に掲げる事項について記載した製品標準書<u>又は同等の文書</u>を当該製品の製造に係る製造所ごとに作成し、保管するとともに、品質部門の承認を受けるものとしなければならない。</p> <p>一 製造販売承認事項</p> <p>二 法第四十二条第一項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令又はこれに基づく命令若しくは処分のうち品質に関する事項</p> <p>三 製造手順(第一号の事項を除く。)</p> <p>四 製造しようとする製品が生物由来製品たる医薬品(以下「生物由来医薬品」という。)医薬品、医療機器等の品質、有</p>	製品標準書又は同等の文書 とした。(固有名詞のついた文書必ずしも求めない。)

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>第十一号) 第八十条第二項第三号 イに掲げる生物学的製剤、法第四十三条第一項の規定により厚生労働大臣の指定した医薬品、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品又は細胞組織医薬品(以下「生物由来医薬品等」と総称する。)に係る製品である場合においては、次に掲げる事項</p> <p>イ 原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</p> <p>ロ 製造又は試験検査に使用する動物(ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。)の規格(飼育管理の方法を含む。)</p> <p>五 その他所要の事項</p>	<p>効性及び安全性の確保等に関する法律施行令(昭和三十六年政令第十一号)第八十条第二項第三号 イに掲げる生物学的製剤、法第四十三条第一項の規定により厚生労働大臣の指定した医薬品、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品又は細胞組織医薬品(以下「生物由来医薬品等」と総称する。)に係る製品である場合においては、次に掲げる事項</p> <p>イ 原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</p> <p>ロ 製造又は試験検査に使用する動物(ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。)の規格(飼育管理の方法を含む。)</p> <p>五 その他所要の事項</p>	
<p>(手順書等)</p> <p>第八条 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を製造所ごとに作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>一 製造所からの出荷の管理に関する手順</p> <p>二 バリデーションに関する手順</p> <p>三 第十四条の変更の管理に関する手順</p> <p>四 第十五条の逸脱の管理に関する手順</p> <p>五 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順</p> <p>六 回収処理に関する手順</p> <p>七 自己点検に関する手順</p> <p>八 教育訓練に関する手順</p> <p>九 文書及び記録の管理に関する手順</p>	<p>(手順書等)</p> <p>第十一条 製造業者等は、製造所ごとに、構造設備の衛生管理、職員の衛生管理その他必要な事項について記載した衛生管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造業者等は、製造所ごとに、製品等の保管、製造工程の管理その他必要な事項について記載した製造管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、製造所ごとに、検体の採取方法、試験検査結果の判定方法その他必要な事項を記載した品質管理基準書を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、前三項に定めるもののほか、製造管理及び品質管理を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる手順に関する文書(以下「手順書」という。)を製造所ごとに作成し、これを保管しなければならない。</p> <p><u>一 衛生管理に関する手順</u></p> <p><u>二 製造工程、製造設備及び資材並びに製品等の管理に関する手順</u></p> <p><u>三 試験検査設備及び検体等の管理、その他適切な試験検査の実施に関する手順</u></p> <p><u>四 製品品質の照査に関する手順</u></p> <p><u>五 安定性モニタリングに関する手順</u></p> <p><u>六 原料等の供給者管理に関する手順</u></p> <p><u>七 外部委託業者の管理に関する手順</u></p>	<p>3 基準書の固有名詞を削除。(「～に関する手順」に変更。) Data Integrity 確保を明記。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>十 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</p> <p>5 製造業者等は、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書（以下「手順書等」と総称する。）を製造所に備え付けなければならない。</p>	<p>八 製造所からの出荷の管理に関する手順</p> <p>九 バリデーションに関する手順</p> <p>一〇 <u>第十四条</u>の変更の管理に関する手順</p> <p>一一 <u>第十五条</u>の逸脱の管理に関する手順</p> <p>一二 品質等に関する情報及び品質不良等の処理に関する手順</p> <p>一三 回収処理に関する手順</p> <p>一四 自己点検に関する手順</p> <p>一五 教育訓練に関する手順</p> <p>一六 文書及び記録の管理に関する手順</p> <p>一七 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</p> <p><u>2 製造業者等は、文書及び記録の完全性を確保するよう、第一項の手順書を作成すること。</u></p> <p>5 製造業者等は、製品標準書、衛生管理基準書、製造管理基準書、品質管理基準書及び手順書（以下「手順書等」と総称する。）を製造所に備え付けなければならない。</p>	
<p>(構造設備)</p> <p>第九条 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。</p> <p>二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。</p> <p>三 作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。</p> <p>四 作業所のうち、原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p>五 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を製造する場合においては、当該製品等の関連する作業室を</p>	<p>(構造設備)</p> <p>第十二条 製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 手順書等に基づき、その用途に応じ適切に清掃及び保守が行われ、必要に応じ滅菌され、また、その記録が作成され、保管されていること。</p> <p>二 製品等により有毒ガスを取り扱う場合においては、その処理に要する設備を有すること。</p> <p>三 作業所のうち作業室は、製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、じんあい又は微生物による汚染を防止するのに必要な構造及び設備を有していること。ただし、製造設備等の有する機能によりこれと同程度の効果を得られる場合においては、この限りでない。</p> <p>四 作業所のうち、原料の秤量作業、製品の調製作業、充てん作業又は閉そく作業を行う作業室は、当該作業室の職員以外の者の通路とならないように造られていること。ただし、当該作業室の職員以外の者による製品への汚染のおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p><u>五 次に掲げる場合にあつては、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にするほか、適</u></p>	<p><第12条第1項第5号> 現行の施行通知及び事例集の内容を明示。(現行第5号を具体的に修正記載。)</p> <p>以下2項は、GMPラインの共用の禁止規定を追加したもの。(参考：GMP事例集、複数のPIC/S加盟当局へのメールによるアンケートの回答)</p> <p><第12条第2項> 「人に使用されることが目的とされていない物質(除草剤、殺虫剤、農薬、工業用製品)」とのGMPラインの共用の禁止。</p> <p><第12条第3項> 「人に使用されることが目的とされているが、GMP省令適用外の物質」とのGMPラインとの共用の原則禁止。条件を満たせば共用可能。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしていること。</p> <p>六 製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を供給する設備を有すること。</p>	<p><u>切な封じ込めを実施していること。</u></p> <p><u>イ 飛散しやすく、微量で過敏症反応を示す製品等を製造する場合</u></p> <p><u>ロ 強い薬理作用又は毒性を有する製品等、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を製造する場合であって、適切な交叉汚染の防止対策が実施されていない場合</u></p> <p><u>五 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を製造する場合においては、当該製品等の関連する作業室を専用とし、かつ、空気処理システムを別系統にしていること。</u></p> <p>六 製品の製造に必要な質及び量の水（設備及び器具並びに容器の洗浄水を含む。）を供給する設備を有すること。</p> <p><u>2 製品の製造所の構造設備を、除草剤、殺虫剤、農薬等、人に使用されることが目的とされていない物質の製造に使用してはならない。</u></p> <p><u>3 製品の製造所の構造設備を、人に使用されることが目的とされているが、この省令が適用されない物質の製造に使用してはならない。ただし、検証された当該物質の不活化又は除去する工程もしくは構造設備の清浄化による他の製品への交叉汚染の防止策を講じる場合はこの限りではない。</u></p>	
<p>（製造管理）</p> <p>第十条 製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管すること。</p> <p>二 製造指図書に基づき製品を製造すること。</p>	<p>（製造管理）</p> <p>第十三条 製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程における指示事項、注意事項その他必要な事項を記載した製造指図書を作成し、これを保管すること。</p> <p><u>二 製造部門の責任者は、ロットごと（ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。）に製造指図書により製造を指図すること。</u></p> <p><u>二—三 製造部門の職員は、製造指図書に基づき製品を製造し、すること。その</u></p> <p><u>三— 製品の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成し</u></p>	<p>第2号：製造の指示を追加（通常の流れに則した重要ステップの明記）。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>三 製品の製造に関する記録をロットごと（ロットを構成しない製品については製造番号ごと。以下同じ。）に作成し、これを保管すること。</p> <p>四 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 構造設備の清浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>七 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>十 その他製造管理のために必要な業務</p>	<p>ない製品については製造番号ごと。以下同じ。）に作成し、これを保管すること。</p> <p>四 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 構造設備の清浄を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>七 職員の衛生管理を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>八 構造設備を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>九 製造、保管及び出納並びに衛生管理に関する記録により製造管理が適切に行われていることを確認し、その結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>十 その他製造管理のために必要な業務</p>	
<p>（品質管理）</p> <p>第十一条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>（品質管理）</p> <p>第十四条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製品の品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに試験検査を行うのに必要な検体を採取するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p><u>二 前号の検体及び試験検査に用いられる標準品を適正に保管し、重要な検体等については、出納の記録を作成し、これを保管すること。</u></p>	<p>出納記録の追記。 製品の保存品、原料及び資材の参考品保管（2013/8/30GMP 施行通知）。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>二 採取した検体について、ロットごと又は管理単位ごとに試験検査（当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。）を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>三 製品（医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百三十六号）第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。第二十八条第一項において同じ。）について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限（以下単に「有効期間」という。）に一年（放射性医薬品に係る製品にあっては一月）を加算した期間適切な保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。</p> <p>四 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>五 第二号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。</p> <p>六 その他品質管理のために必要な業務</p> <p>2 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこれ</p>	<p>三 第一号の採取した検体について、製品等についてはロットごとに、又は資材については管理単位ごとに試験検査（当該製造業者等の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において行う試験検査であって、当該利用につき支障がないと認められるものを含む。以下同じ。）を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 製品（医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令（平成十六年厚生労働省令第百三十六号）第九条第二項の市場への出荷の可否の決定に供されるものに限る。第二十八条第一項において同じ。）について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から当該製品の有効期間又は使用の期限（以下単に「有効期間」という。）に一年（放射性医薬品に係る製品にあっては一月）を加算した期間適切な保管条件の下で保管し、<u>すること。出納の記録を作成し、これを保管すること。また、参考品と同期間、保存品を保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</u>ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。</p> <p>五 試験検査に関する設備及び器具を定期的に点検整備するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。また、試験検査に関する計器の校正を適切に行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 第三—二号の試験検査の結果の判定を行い、その結果を製造部門に対して文書により報告すること。</p> <p><u>七 製品の製造に使用した重要な原料及び資材について、原料についてはロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量、資材については管理単位毎に所定の試験検査に必要な量を参考品として、製品の有効期間に一年（放射性医薬品に係る製品にあっては一月）を加算した期間、適切な保管条件の下で保管し、出納の記録を作成し、これを保管すること。ただし、ロットを構成しない製品については、この限りでない。</u></p> <p>八 その他品質管理のために必要な業務</p> <p>2 輸入先国における製造管理及び品質管理の基準並びにこ</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>らの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のものと同等であると認められる場合においては、前項第二号に規定する試験検査（外観検査を除く。）は、輸入した物について輸入先の医薬品等外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合において、製造業者は、品質部門に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 当該製品等が適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。</p> <p>二 当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。</p> <p>三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 当該製品について当該外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>3 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第九号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。</p>	<p>これらの基準に対する適合性の確認に関する手続が我が国のものと同等であると認められる場合においては、前項第三号に規定する試験検査（外観検査を除く。）は、輸入した物について輸入先の医薬品等外国製造業者が行った試験検査の記録を確認することをもって代えることができる。この場合において、製造業者は、品質部門に、次に掲げる業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 当該製品等が適切な製造手順等により製造されていることを定期的に確認すること。</p> <p>二 当該外国製造業者の製造所が、その国における製造管理及び品質管理に関する基準に適合していることを定期的に確認すること。</p> <p>三 前二号の確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>四 当該製品について当該外国製造業者が行った試験検査の記録を確認するとともに、その確認の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>3 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前条第九号の規定により製造部門から報告された製造管理に係る確認の結果をロットごとに確認させなければならない。</p>	
新設	<p><u>(製品品質の照査)</u></p> <p><u>第十五条 製造業者等は、品質保証に関わる業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</u></p> <p><u>一 製造工程の一貫性及び製品等の規格の妥当性について検証することを目的として、定期的に又は随時、製品品質の照査を行うこと。</u></p> <p><u>二 前号の照査の結果を製造管理者に対して文書により報告し、確認を受けること。</u></p> <p><u>2 製造業者等は、第一項第一号の照査の結果に基づき、製造管理もしくは品質管理に関し改善が必要な場合又はバリデーションを行うことが必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成し、これを保管しなければならない。</u></p>	2013/8/30GMP 施行通知
新設	<p><u>(安定性モニタリング)</u></p> <p><u>第十六条</u></p> <p><u>製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、次に掲げる安</u></p>	2013/8/30GMP 施行通知

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p><u>定性モニタリングに係る業務を行わせなければならない。</u></p> <p><u>一 対象とする製品及びロットを選定し、その必要量を採取すること。</u></p> <p><u>二 保存により影響を受けやすい測定項目及び品質、安全性又は有効性に影響を与えうる測定項目を選定し試験検査を行うこと。</u></p> <p><u>三 第一項第二号の結果に基づき、製品の品質への影響を評価すること。</u></p> <p><u>四 同項第一号から第三号により実施した記録を作成し保管すること。</u></p> <p><u>2 製造業者等は、前項第三号の評価の結果、測定項目が規格を逸脱した又は逸脱するおそれがあると判明した場合には、取決めに従い、製造販売業者に対して速やかな連絡を実施する等、所要の措置を採るとともに、当該措置に関する記録を作成しこれを保管すること。</u></p>	
新設	<p><u>(原料等の供給者の管理)</u></p> <p><u>第十七条 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織に、手順書等に基づき、次に掲げる原料及び資材等（以下「原料等」という。）の供給者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</u></p> <p><u>一 原料等の供給者を承認すること。</u></p> <p><u>二 原料等の規格を定めること。</u></p> <p><u>三 第2項の取決めを行った供給者における製造及び品質の管理が、適正かつ円滑に行われていることを適切に確認すること。</u></p> <p><u>2 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、重要な原料等の供給者と製造及び品質に関する取決めを締結させなければならない。</u></p>	2013/8/30GMP 施行通知
新設	<u>(外部委託業者の管理)</u>	ICH Q10ガイドライン

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p>第十八条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる外部委託業者の管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 <u>外部委託業者の適性や能力を監査などにより確認したうえで、承認すること。</u></p> <p>二 <u>外部委託業者と、取決めを締結すること。</u></p> <p>三 <u>前号の取決めを行った外部委託業者における外部委託作業が、適正かつ円滑に行われていることを適切に確認すること。必要に応じて改善の指示をすること。</u></p>	
<p>(製造所からの出荷の管理)</p> <p>第十二条 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <p>2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。</p>	<p>(製造所からの出荷の管理)</p> <p>第十九条 製造業者等は、品質保証に係る業務を担う組織品質部門に、手順書等に基づき、<u>ロットごとに、製造・品質関連業務が適切に実施されたこと製造管理及び品質管理の結果</u>を適切に評価し、製品の製造所からの出荷の可否を決定する業務を行わせなければならない。</p> <p>2 前項の業務を行う者は、当該業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する者でなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、第一項の業務を行う者が当該業務を行うに当たって、支障が生ずることがないようにしなければならない。</p> <p>4 製造業者等は、第一項の決定が適正に行われるまで製造所から製品を出荷してはならない。</p>	<p>実施主体：品質保証に係る業務を担う組織</p>
<p>(バリデーション)</p> <p>第十三条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。 イ 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 ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p>	<p>(バリデーション)</p> <p>第二十条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。 イ 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 ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合</p>	<p>品質保証に係る業務を担う組織の承認を追加。(ICH Q7 ガイドライン)</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>八 その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>二 バリデーシヨンの計画及び結果を品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーシヨンの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>八 その他製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>二 バリデーシヨンの計画及び結果を品質保証に係る業務を担う組織品質部門に対して文書により報告し、承認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号のバリデーシヨンの結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、所要の措置を採るとともに、当該措置の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	
<p>(変更の管理)</p> <p>第十四条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該変更による製品の品質への影響を評価し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>(変更の管理)</p> <p>第二十一条 製造業者等は、製造手順等について、製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある変更を行う場合においては、品質保証に係る業務を担う組織あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該変更による製品の品質及び製造販売承認事項への影響を評価すること。し、その評価の結果をもとに変更を行うことについて品質部門の承認を受けるとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p><u>二 当該変更により製品の品質に影響を及ぼすおそれのある場合又は製造販売承認事項に影響を及ぼすおそれのある場合においては、取り決めに従い、第一号の評価の結果を製造販売業者に連絡し、確認を受けること。</u></p> <p><u>三 第一号の評価の結果及び第二号の確認の結果をもとに変更を行うことについて承認すること。</u></p> <p><u>四 前第一～三号の実施状況を製造管理者に報告すること。</u></p> <p><u>五 第二号に係る変更を実施した場合は、製造販売業者に報告すること。</u></p> <p><u>六 当該変更を実施した後に、製品の品質への影響及び変更の目的が達成されたことを確認するための評価を行うこと。</u></p>	<p>変更管理に係る以下の重要事項を追加。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 承認書の遵守 • 製販への連絡 • 変更実施後の評価 • 製造管理者への報告

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>二 前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他所要の措置を採ること。</p>	<p><u>七 前一~六号に係る記録を作成し、これを保管すること。</u></p> <p><u>2 二—製造業者等は、前号の規定により品質部門の承認を受けて変更を行うときは、関連する文書の改訂、職員の教育訓練その他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。</u></p>	
<p>(逸脱の管理)</p> <p>第十五条 製造業者等は、製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 逸脱の内容を記録すること。</p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p>イ 逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。</p> <p>ロ イに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により報告すること。</p> <p>ハ ロの規定により報告された評価の結果及び措置について、品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、品質部門に、手順書等に基づき、前項第二号八により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、同号ロの記録とともに、製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p>	<p>(逸脱の管理)</p> <p>第二十二條 製造業者等は、<u>製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)が生じた場合においては、</u>あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 <u>製造手順等からの逸脱(以下単に「逸脱」という。)の内容を記録し、</u><u>すること。</u><u>影響調査して記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。</u></p> <p>二 重大な逸脱が生じた場合においては、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p>イ <u>逸脱の原因究明を行うこと。</u><u>逸脱による製品の品質への影響を評価し、所要の措置を採ること。</u></p> <p><u>ロ 製造販売業者に報告すること。</u></p> <p><u>ハ 是正措置及び予防措置を採ること。</u></p> <p><u>二 イ~ハに係る内容についてロイに規定する評価の結果及び措置について記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織品質部門に対して文書により報告すること。</u></p> <p><u>ホ 二の規定により報告された評価の結果及び措置について、品質保証に係る業務を担う組織の確認を受けること。</u></p> <p>2 製造業者等は、<u>品質保証に係る業務を担う組織品質部門に、</u>手順書等に基づき、<u>前項第一号及び第二号二前項第二号八</u>により確認した記録を作成させ、保管させるとともに、<u>前項第二号の確認結果の記録を同号ロの記録とともに、</u>製造管理者に対して文書により適切に報告させなければならない。</p>	<p>影響調査のステップを明記。(参考：ICH Q7, EUガイドライン、PIC/Sガイドライン、FDA 211.100)</p> <p>重大な逸脱について、以下の重要事項を追加。</p> <ul style="list-style-type: none"> 原因究明 製販連絡 是正措置・予防措置(現行：所要の措置)

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>(品質等に関する情報及び品質不良等の処理)</p> <p>第十六条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該品質情報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おいては、所要の措置を採ること。</p> <p>二 当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置を記載した記録を作成し、保管するとともに、品質部門に対して文書により速やかに報告すること。</p> <p>三 前号の報告により、品質部門の確認を受けること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第三号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、品質部門に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。</p>	<p>(品質等に関する情報及び品質不良等の処理)</p> <p>第二十三条 製造業者等は、製品に係る品質等に関する情報(以下「品質情報」という。)を得たときは、<u>その品質情報に係る事項が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き</u>、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 <u>当該品質情報の内容を記録すること。</u></p> <p>二 <u>——当該品質情報に係る事項の原因が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合を除き、当該品質情報に係る事項の原因を究明すること。</u> 七</p> <p>三 <u>前号の原因の究明の結果、製造管理及び又は品質管理</u>に関し改善が必要な場合においては、<u>是正措置及び予防措置</u>所要の措置を採ること。</p> <p>四 <u>第一号から第三号に係る事項</u> 二 <u>当該品質情報の内容、原因究明の結果及び改善措置</u>を記載した記録を作成し、保管するとともに、<u>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</u>に対して文書により速やかに報告すること。</p> <p>五 <u>三</u> 一 <u>前号の報告により、品質保証に係る業務を担う組織品質部門</u>の確認を受けること。</p> <p>六 <u>製造販売業者との取決めに基づき、当該品質情報に係る製造販売業者に対して前号の確認を受けた内容について、文書により報告すること。</u></p> <p>2 製造業者等は、前項第五号の確認により品質不良又はそのおそれが判明した場合には、<u>品質保証に係る業務を担う組織品質部門</u>に、手順書等に基づき、当該事項を製造管理者に対して文書により報告させなければならない。</p>	<p>フローの整理。</p> <p>製販連絡の追加。</p>
<p>(回収処理)</p> <p>第十七条 製造業者等は、製品の品質等に関する理由により回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 回収した製品を保管する場合には、その製品を区分</p>	<p>(回収処理)</p> <p>第二十四条 製造業者等は、<u>製品の品質等に関する理由により</u>回収が行われるときは、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 回収した製品を保管する場合には、その製品を区分</p>	<p>記載の整理。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>して一定期間保管した後、適切に処理すること。</p> <p>二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。ただし、当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合においては、この限りでない。</p>	<p>して一定期間保管した後、適切に処理すること。</p> <p>二 回収の内容を記載した回収処理記録を作成し、保管するとともに、品質保証に係る業務を担う組織品質部門及び製造管理者に対して文書により報告すること。ただし、当該回収に至った理由が当該製造所に起因するものでないことが明らかな場合においては、この限りでない。</p>	
<p>(自己点検)</p> <p>第十八条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該製造所における製品の製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。</p> <p>二 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>三 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、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。</p>	<p>(自己点検)</p> <p>第二十五条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 当該製造所における製品の製造・品質関連業務製造管理及び品質管理について定期的に自己点検を行うこと。</p> <p><u>二 自己点検の結果を、品質保証に係る業務を担う組織に対して文書により報告し、確認を受けること。</u></p> <p>三 自己点検の結果を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>四 自己点検の結果の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、前項第一号の自己点検の結果に基づき、製造・品質関連業務製造管理又は品質管理に関し改善が必要な場合においては、<u>是正措置及び予防措置</u>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。</p>	<p>品質保証に係る業務を担う組織への報告の追加。(ICH Q7 ガイドライン)</p>
<p>(教育訓練)</p> <p>第十九条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。</p> <p>二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>(教育訓練)</p> <p>第二十六条 製造業者等は、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造・品質関連業務製造・品質管理業務に従事する職員に対して、製造管理及び品質管理に関する必要な教育訓練を計画的に実施すること。</p> <p>二 教育訓練の実施状況を製造管理者に対して文書により報告すること。</p> <p>三 教育訓練の実施の記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>教育訓練の実効性の評価を追加。(PIC/S ガイドライン)</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第二十条 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書等に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。</p> <p>一 文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行うこと。</p> <p>二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。</p> <p>三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。</p>	<p><u>四 定期的に教育訓練の実効性を評価し、必要な改善措置を採るとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</u></p> <p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第二十七条 製造業者等は、この省令に規定する文書及び記録について、あらかじめ指定した者に、手順書に基づき、次に掲げる事項を行わせなければならない。</p> <p>一 文書を作成し、又は改訂する場合においては、<u>手順書等に基づき</u>承認、配付、保管等を行うこと。</p> <p>二 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。</p> <p>三 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。</p> <p><u>2 製造業者等は、手順書に基づき、文書及び記録の完全性を確保すること。</u></p>	<p>Data Integrity 確保を明記。</p>
<p>第二節 原薬の製造管理及び品質管理 (品質管理)</p> <p>第二十一条 製造業者等(原薬に係る製品の製造業者等に限る。次条において同じ。)は、第十一条第一項第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。</p> <p>一 有効期間に代えてリテスト日(製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらかじめ試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。)が設定されている製品にあっては、当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間</p>	<p>第二節 原薬の製造管理及び品質管理 (品質管理)</p> <p>第二十八条 製造業者等(原薬に係る製品の製造業者等に限る。次条において同じ。)は、第十四条第一項第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品について、ロットごとに所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から、次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>一 有効期間に代えてリテスト日(製造された日から一定の期間を経過した製品等が、それ以降において、引き続き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらかじめ試験検査を行う必要があるものとして設定される日をいう。以下同じ。)が設定されている製品にあっては、<u>当該ロットのリテスト日までの期間若しくは当該ロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間のいずれか遅い日までの期間</u></p>	<p>参考品の保管期間の見直し(ICHQ7 ガイドライン Q&A)</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
二 前号に掲げるもの以外の製品にあっては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間	二 前号に掲げるもの以外の製品にあっては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間	
<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第二十二条 製造業者等は、第二十条第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品に係るこの省令に規定する文書及び記録については、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から当該製品の有効期間に一年を加算した期間(有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品にあっては、当該文書及び記録に係るロットの当該製造所からの出荷が完了した日から三年間)保管しなければならない。</p>	<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第二十九条 製造業者等は、第二十七二十条第三号の規定にかかわらず、原薬に係る製品に係るこの省令に規定する文書及び記録については、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から当該製品の有効期間に一年を加算した期間(有効期間に代えてリテスト日が設定されている製品にあっては、当該文書及び記録に係るロットのリテスト日までの期間若しくは当該製造所からの出荷が完了した日から三年間のいずれか遅い日までの期間)保管しなければならない。</p>	記録の保管期間の見直し(ICHQ7 ガイドライン Q&A)
<p>第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理 (無菌医薬品の製造所の構造設備)</p> <p>第二十三条 施行規則第二十六条第一項第三号の区分の製造業者及び施行規則第三十六条第一項第三号の区分の医薬品等外国製造業者の製造所の構造設備は、第九条に規定するもののほか、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 作業所のうち、作業室又は作業管理区域(作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域をいう。以下同じ。)は、無菌医薬品に係る製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること。</p> <p>二 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p>三 作業室は次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 洗浄後の容器の乾燥及び保管を適切に行うために必要な設備を有すること。</p> <p>ロ 無菌医薬品に係る製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。</p> <p>ハ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。</p> <p>ニ 注射剤に係る製品を製造する場合には、無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、洗浄が容易で、かつ、滅菌が可能な設備であること。</p> <p>四 薬剤の調製作業、充填作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業(表示及び包装作業を除く。)を行う作業室又</p>	<p>第三節 無菌医薬品の製造管理及び品質管理 (無菌医薬品の製造所の構造設備)</p> <p>第三十二三条 施行規則第二十六条第一項第三号の区分の製造業者及び施行規則第三十六条第一項第三号の区分の医薬品等外国製造業者の製造所の構造設備は、第九条に規定するもののほか、次に定めるところに適合するものでなければならない。</p> <p>一 作業所のうち、作業室又は作業管理区域(作業室及び廊下等から構成されていて、全体が同程度に清浄の維持ができるように管理される区域をいう。以下同じ。)は、無菌医薬品に係る製品の種類、剤型及び製造工程に応じ、清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること。</p> <p>二 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合においては、この限りでない。</p> <p>三 作業室は次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 洗浄後の容器の乾燥及び保管を適切に行うために必要な設備を有すること。</p> <p>ロ 無菌医薬品に係る製品の種類に応じ、その製造に必要な滅菌装置を備えていること。</p> <p>ハ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造設備を有すること。</p> <p>ニ 注射剤に係る製品を製造する場合には、無菌性保証に影響を及ぼす接液部の配管等は、洗浄が容易で、かつ、滅菌が可能な設備であること。</p> <p>四 薬剤の調製作業、充填作業、又は製品の滅菌のために行う調製作業以降の作業(表示及び包装作業を除く。)を行う作業室</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>は作業管理区域は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 非無菌医薬品の作業所と区別されていること。</p> <p>ロ 調製作業を行う作業室及び充填作業又は閉塞作業を行う作業室は専用であること。</p> <p>ハ ロの作業を行う職員の専用の更衣室を有すること。</p> <p>五 無菌医薬品に係る製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。</p>	<p>又は作業管理区域は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 非無菌医薬品の作業所と区別されていること。</p> <p>ロ 調製作業を行う作業室及び充填作業又は閉塞作業を行う作業室は専用であること。</p> <p>ハ ロの作業を行う職員の専用の更衣室を有すること。</p> <p>五 無菌医薬品に係る製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。</p>	
<p>(製造管理)</p> <p>第二十四条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第十条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 作業区域については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、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。</p> <p>二 製品等及び資材については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理すること。</p> <p>三 製造工程において、製品等及び資材の微生物等による汚染等を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>四 製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等については、工程管理のために必要な管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>五 製造用水については、その用途に応じ、所要の微生物学的項目及び物理化学的項目に係る管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>六 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 動物組織原料の加工、微生物の培養等（その製造工程において現に原料等として使用されているものを除く。）に係る作業に従事する職員による汚染の防止のための厳重な手順を定め、これを遵守する場合を除き、無菌医薬品に係る製品の作業区域に立入りさせないこと。</p> <p>ハ 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をできる限り制限すること。</p>	<p>(製造管理)</p> <p>第三十一二三四条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第十三十条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 作業区域については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性、製造工程及び当該区域で行う作業内容等に応じて、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。</p> <p>二 製品等及び資材については、製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、微生物等の数等必要な管理項目を適切に設定し、管理すること。</p> <p>三 製造工程において、製品等及び資材の微生物等による汚染等を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>四 製造する無菌医薬品に係る製品の種類、剤型、特性及び製造工程等に応じて、製品の無菌性を保証するために重要な工程等については、工程管理のために必要な管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>五 製造用水については、その用途に応じ、所要の微生物学的項目及び物理化学的項目に係る管理値を適切に定め、管理すること。</p> <p>六 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 動物組織原料の加工、微生物の培養等（その製造工程において現に原料等として使用されているものを除く。）に係る作業に従事する職員による汚染の防止のための厳重な手順を定め、これを遵守する場合を除き、無菌医薬品に係る製品の作業区域に立入りさせないこと。</p> <p>ハ 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</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>七 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員が清浄区域又は無菌区域へ立入る際には、当該区域の管理の程度に応じて、更衣等を適切に行わせること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態（皮膚若しくは毛髪感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。以下同じ。）にある場合においては、申告を行わせること。</p>	<p>入りをできる限り制限すること。</p> <p>七 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員が清浄区域又は無菌区域へ立入る際には、当該区域の管理の程度に応じて、更衣等を適切に行わせること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態（皮膚若しくは毛髪感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。以下同じ。）にある場合においては、申告を行わせること。</p>	
<p>(教育訓練)</p> <p>第二十五条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第十九条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他必要な教育訓練を実施すること。</p> <p>二 清浄区域及び無菌区域等での作業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教育訓練を実施すること。</p>	<p>(教育訓練)</p> <p>第二十五条 製造業者等は、無菌医薬品に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第十九条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 製造又は試験検査に従事する職員に対して、無菌医薬品に係る製品の製造のために必要な衛生管理、微生物学その他必要な教育訓練を実施すること。</p> <p>二 清浄区域及び無菌区域等での作業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教育訓練を実施すること。</p>	
<p>第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理</p> <p>(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)</p> <p>第二十六条 生物由来医薬品等に係る製品の製造業者等の製造所の構造設備は、第九条及び第二十三条の規定に定めるもののほか、次に定めるところに適合しなければならない。</p> <p>一 生物学的製剤（ロットを構成しない血液製剤を除く。）に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合すること。</p> <p>イ 作業所には、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要がないと認められる設備を除く。</p> <p>(1) 微生物の貯蔵設備</p> <p>(2) 製造又は試験検査に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備</p> <p>(3) 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備</p> <p>(4) 微生物を培地等に移植する設備</p> <p>(5) 微生物を培養する設備</p>	<p>第四節 生物由来医薬品等の製造管理及び品質管理</p> <p>(生物由来医薬品等の製造所の構造設備)</p> <p>第三三十六条 生物由来医薬品等に係る製品の製造業者等の製造所の構造設備は、第十二九条及び第三十二三条の規定に定めるもののほか、次に定めるところに適合しなければならない。</p> <p>一 生物学的製剤（ロットを構成しない血液製剤を除く。）に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合すること。</p> <p>イ 作業所には、他から明確に区別された室において、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要がないと認められる設備を除く。</p> <p>(1) 微生物の貯蔵設備</p> <p>(2) 製造又は試験検査に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備</p> <p>(3) 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備</p> <p>(4) 微生物を培地等に移植する設備</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>(6) 培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備 (7) 原液の希釈用液を調製する設備 (8) 原液の希釈、分注及び容器の閉そくを行う設備 (9) 製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>ロ イ(4)及び(6)から(8)までに掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>(1) 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合においては、この限りではない。</p> <p>(2) (1)の無菌室には、専用の前室を附置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。</p> <p>ハ イに掲げるもののほか、次に掲げる設備を有すること。</p> <p>(1) 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備 (2) 培地及びその希釈用液を調製する設備 (3) 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備</p> <p><以下略></p>	<p>(5) 微生物を培養する設備 (6) 培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備 (7) 原液の希釈用液を調製する設備 (8) 原液の希釈、分注及び容器の閉そくを行う設備 (9) 製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備</p> <p>ロ イ(4)及び(6)から(8)までに掲げる設備を有する室並びに製品等及び資材の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>(1) 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合においては、この限りではない。</p> <p>(2) (1)の無菌室には、専用の前室を附置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。</p> <p>ハ イに掲げるもののほか、次に掲げる設備を有すること。</p> <p>(1) 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備 (2) 培地及びその希釈用液を調製する設備 (3) 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等についてあらかじめ洗浄及び滅菌を行う設備 (4) 動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備</p> <p>ニ ロットを構成しない血液製剤に係る製品の製造所の構造設備は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 作業所のうち、血液成分の分離及び混合、薬液の注入及び排出並びに容器の閉そく作業を行う作業室は、血液製剤以外の製品の作業室と区別されていること。</p> <p>ロ 作業所のうち、イに規定する作業を開放式操作によって行う作業室は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>(1) 作業室は専用であること。 (2) 作業室は無菌室であること、又は当該作業室内に適切に無菌操作を行うことができる機能を有する設備を設けていること。</p> <p>ハ 作業所には、無菌室で作業を行う職員の専用の更衣設備を設けること。</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p>三 人の血液又は血漿を原料とする製品の製造を行う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有していること。ただし、ウイルスを不活化又は除去する工程以降の製造工程にあっては、この限りでない。</p>	
<p>(製造管理)</p> <p>第二十七条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第十条及び第二十四条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程において、製品等を不活化する場合又は製品等に含まれる微生物等を不活化し、若しくは除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 製造工程において、発酵等の生物化学的な技術を用いる場合においては、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>三 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においては、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>四 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合においては、培養期間中の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採ること。</p> <p>五 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 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をできる限り制限すること。</p> <p>ハ 製造作業に従事する職員を、使用動物（その製造工程において現に使用されているものを除く。）の管理に係る作業に従事させないこと。</p> <p>六 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていることを確認するために、職員に対し、六月を超えな</p>	<p>(製造管理)</p> <p>第三十四二十七条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第十三十条及び第二十八二十四条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 製造工程において、製品等を不活化する場合又は製品等に含まれる微生物等を不活化し、若しくは除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 製造工程において、発酵等の生物化学的な技術を用いる場合においては、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>三 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においては、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>四 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合においては、培養期間中の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採ること。</p> <p>五 次に定めるところにより、職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>ロ 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をできる限り制限すること。</p> <p>ハ 製造作業に従事する職員を、使用動物（その製造工程において現に使用されているものを除く。）の管理に係る作業に従事させないこと。</p> <p>六 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する職員の衛生管理を行うこと。</p> <p>イ 製造作業に従事する職員に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること。</p> <p>ロ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていることを確認するために、職員に対し、六月を超</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>い期間ごとに健康診断を行うこと。</p> <p>ハ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合においては、申告を行わせること。</p> <p>七 使用動物（製造に使用するものに限る。以下この項において同じ。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>八 微生物により汚染されたすべての物品（製造の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>九 製造に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>十 痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う作業室で使用する器具器械は、製品の種類ごとに標識を付して、他の製品の製造に使用することを禁止すること。</p> <p>十一 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物（植物を除く。）に由来する原料（以下「生物由来原料」という。）については、当該生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>十二 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされている事項を第三十条第二号及び第三号に規定する期間自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。</p> <p>十三 第十条第九号及び前二号の記録を、製造する生物由来医薬品等たる製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>2 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、製造部門に、第十条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせ</p>	<p>えない期間ごとに健康診断を行うこと。</p> <p>ハ 職員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合においては、申告を行わせること。</p> <p>七 使用動物（製造に使用するものに限る。以下この項において同じ。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>八 微生物により汚染されたすべての物品（製造の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>九 製造に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>十 痘そう病原体、急性灰白髄炎病原体、有芽胞病原菌又は結核菌を取り扱う作業室で使用する器具器械は、製品の種類ごとに標識を付して、他の製品の製造に使用することを禁止すること。</p> <p>十一 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物（植物を除く。）に由来する原料（以下「生物由来原料」という。）については、当該生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>十二 生物由来医薬品に係る製品の製造に使用する生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされている事項を第三十七号第二号及び第三号に規定する期間自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料（製造に使用する原料又は材料（製造工程において使用されるものを含む。）の由来となるものをいう。）を採取する業者等（以下「原材料採取業者等」という。）との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。</p> <p>十三 第三十号第九号及び前二号の記録を、製造する生物由来医薬品等たる製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>なければならない。</p> <p>一 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 当該細胞又は組織を採取した施設</p> <p>ロ 当該細胞又は組織を採取した年月日</p> <p>ハ 当該細胞又は組織が人に係るものである場合においては、ドナースクリーニング(ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナーの問診、検査等による診断の状況 <以下略></p>	<p>2 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合においては、製造部門に、第十三条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>二 原料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に関する記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 当該細胞又は組織を採取した施設</p> <p>ロ 当該細胞又は組織を採取した年月日</p> <p>ハ 当該細胞又は組織が人に係るものである場合においては、ドナースクリーニング(ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナーの問診、検査等による診断の状況</p> <p>ニ 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング(ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、細胞組織医薬品に係る製品の原料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況</p> <p>ホ 当該細胞又は組織を採取する作業の経過</p> <p>ヘ イからホまでに掲げるもののほか、細胞組織医薬品に係る製品の品質の確保に関し必要な事項</p> <p>三 原料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合においては、採取の過程における微生物等による汚染を防止するために必要な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。</p> <p>四 職員が次のいずれかに該当する場合には、当該職員を清浄区域又は無菌区域における作業に従事させないこと。</p> <p>イ 製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合</p> <p>ロ 細胞又は組織の採取又は加工の直前に細胞又は組織を汚染するおそれのある微生物等を取り扱っている場合</p> <p>五 製品について、製品ごとに、出荷先施設名、出荷日及びロット</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
	<p>トを把握するとともに、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>六 配送について、製品の品質の確保のために必要な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。</p> <p>七 ドナー動物の受入れ後の飼育管理に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>八 第二号、第三号、第五号及び第六号の記録を、ロット（第五号の記録にあつては、製品）ごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>3 第十条及び前二項に規定する生物由来医薬品に係る製品に係る記録は、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管されなければならない。</p>	
<p>(品質管理)</p> <p>第二十八条 製造業者等は、法第二条第十一項に規定する特定生物由来製品たる医薬品（以下「特定生物由来医薬品」という。）又は細胞組織医薬品に係る製品について、第十一条第一項第三号及び第二十一条の規定にかかわらず、ロットごとに（ロットを構成しない特定生物由来医薬品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに）所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を参考品として、製造された日から次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。ただし、ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次の各号に掲げる期間保管することを取り決めているものについてはこの限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、当該製品の有効期間に一年（放射性医薬品に係る製品にあつては一月）を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができる。</p> <p>一 特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、その有効期間に十年を加算した期間</p> <p>二 細胞組織医薬品に係る製品（前号に掲げるものを除く。）にあつては、適切な期間</p> <p>2 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、品質部門に、第十一条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる品質管理に係る業務を計画的かつ適切に</p>	<p>(品質管理)</p> <p>第三十五二十八条 製造業者等は、法第二条第十一項に規定する特定生物由来製品たる医薬品（以下「特定生物由来医薬品」という。）又は細胞組織医薬品に係る製品及び当該製品の製造に使用された生物由来原料について、第十四十一条第一項第三号及び第二十八三十一条の規定にかかわらず、ロットごとに（ロットを構成しない特定生物由来医薬品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに）所定の試験検査に必要な量の二倍以上の量を、参考品として、製造された日から次の各号に掲げる期間適切な保管条件の下で保管しなければならない。ただし、ロットを構成しない特定生物由来医薬品に係る製品であつて原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を次の各号に掲げる期間保管することを取り決めているものについてはこの限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来医薬品又は細胞組織医薬品に係る製品にあつては、当該製品の有効期間に一年（放射性医薬品に係る製品にあつては一月）を加算した期間が経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができる。</p> <p>一 特定生物由来医薬品に係る製品にあつては、その有効期間に十年を加算した期間</p> <p>二 細胞組織医薬品に係る製品（前号に掲げるものを除く。）にあつては、適切な期間</p>	<p>原料の参考品保管（2013/8/30GMP施行通知）。</p>

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>行わせなければならない。</p> <p>一 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。</p> <p>二 品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。</p> <p>三 使用動物（試験検査に使用するものに限る。以下この項において同じ。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>四 微生物により汚染されたすべての物品（試験検査の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>五 試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>八 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>二 継代培養の状況六 試験検査結果の記録を、製造する生物由来医薬品等に係る製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>3 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、品質部門に、第十一条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>二 前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>4 前三項に規定する生物由来医薬品に係る記録は、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管されなければならない。</p>	<p>2 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合には、品質部門に、第十四条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる品質管理に係る業務を計画的かつ適切に行わせなければならない。</p> <p>一 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。</p> <p>二 品質管理上重要であり、かつ、製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。</p> <p>三 使用動物（試験検査に使用するものに限る。以下この項において同じ。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>四 微生物により汚染されたすべての物品（試験検査の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>五 試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に関する記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあっては、名称及び所在地）</p> <p>八 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>二 継代培養の状況六 試験検査結果の記録を、製造する生物由来医薬品等に係る製品のロットごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>3 製造業者等は、細胞組織医薬品に係る製品を製造する場合には、品質部門に、第十四条及び前項に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる細胞組織医薬品に係る製品の品質管理に係る業務を適切に行わせなければならない。</p> <p>一 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を自ら行い、又は当該業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>二 前号に規定する業務の記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>4 前三項に規定する生物由来医薬品に係る記録は、製造に使用した生物由来原料に関する記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に関する記録までの一連のものを適切に確認できるように保管されなければならない。</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>(教育訓練)</p> <p>第二十九条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第十九条及び第二十五条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する職員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施すること。</p> <p>二 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業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教育訓練を実施すること。</p>	<p>(教育訓練)</p> <p>第三十六二十九条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、あらかじめ指定した者に、第二十六六十九条及び第三十二二十五条に規定する業務のほか、手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 生物由来医薬品等の製造又は試験検査に従事する職員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に関する教育訓練を実施すること。</p> <p>二 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業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教育訓練を実施すること。</p>	
<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第三十条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、第二十条第三号の規定にかかわらず、この省令に規定する文書及び記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係る記録にあっては五年間)保管しなければならない。</p> <p>一 生物由来医薬品及び細胞組織医薬品(以下「生物由来・細胞組織医薬品」と総称する。)以外の製品にあっては、五年間(ただし、当該医薬品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、その有効期間に一年を加算した期間)。</p> <p>二 特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>三 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p>	<p>(文書及び記録の管理)</p> <p>第三十七三十条 製造業者等は、生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、第二十七三十条第三号の規定にかかわらず、この省令に規定する文書及び記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係る記録にあっては五年間)保管しなければならない。</p> <p>一 生物由来医薬品及び細胞組織医薬品(以下「生物由来・細胞組織医薬品」と総称する。)以外の製品にあっては、五年間(ただし、当該医薬品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、その有効期間に一年を加算した期間)。</p> <p>二 特定生物由来医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあっては、その有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>三 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあっては、その有効期間に十年を加算した期間</p>	
<p>第五節 雑則</p> <p>(記録の保管の特例)</p> <p>第三十一条 前条の規定にかかわらず、製造業者等は、厚生労働大臣が指定する生物由来医薬品に係る製品にあっては、あらかじめ指定した者に、前条に規定する記録を、厚生労働大臣が指定する期間、保管させなければならない。ただし、原材料採取業者等との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において当該期間適切に保管することとする場合においてはこの限りでない。</p>	<p>第五節 雑則</p> <p>(記録の保管の特例)</p> <p>第三十八三十一条 前条の規定にかかわらず、製造業者等は、厚生労働大臣が指定する生物由来医薬品に係る製品にあっては、あらかじめ指定した者に、前条に規定する記録を、厚生労働大臣が指定する期間、保管させなければならない。ただし、原材料採取業者等との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において当該期間適切に保管することとする場合においてはこの限りでない。</p>	
<p>第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理</p> <p>(医薬部外品の製造管理及び品質管理)</p>	<p>第三章 医薬部外品製造業者等の製造所における製造管理及び品質管理</p>	

現行 GMP 省令	改正案 GMP 省令 (Ver.4 20171222)	備考
<p>第三十二条 医薬部外品については、前章の規定（第七条第四号、第九条第五号、第二十三条第三号二及び第四節を除く。）を準用する。この場合において、第四条第一項中「法第十七条第三項に規定する医薬品製造管理者」とあるのは「法第十七条第五項に規定する責任技術者」と、前章中「製造管理者」とあるのは「責任技術者」と、第七条第二号中「法第四十二条第一項」とあるのは「法第四十二条第二項」と、第十一条第一項第三号中「第九条第二項」とあるのは「第二十条において準用する第九条第二項」と、第二節中「無菌医薬品」とあるのは「無菌医薬部外品」と読み替えるものとする。</p>	<p>（医薬部外品の製造管理及び品質管理） 第三十九三十二条 医薬部外品については、前章の規定（第十七条第四号、第十二九条第五号、第三十二三十三条第三号二及び第四節を除く。）を準用する。この場合において、第七四条第一項中「法第十七条第三項に規定する医薬品製造管理者」とあるのは「法第十七条第五項に規定する責任技術者」と、前章中「製造管理者」とあるのは「責任技術者」と、第十七条第二号中「法第四十二条第一項」とあるのは「法第四十二条第二項」と、第十四十一条第一項第三号中「第九条第二項」とあるのは「第二十条において準用する第九条第二項」と、第二節中「無菌医薬品」とあるのは「無菌医薬部外品」と読み替えるものとする。</p>	
<p>附 則 （施行期日） 第一条 この省令は、平成十七年四月一日から施行する。</p>		
<p>（経過措置） 第二条 外国製造業者については、この省令の施行の日から二年間は、この省令による改正後の第九条、第二十三条、第二十六条並びに第三十二条において準用する第九条及び第二十三条の規定を適用しないことができる。 第三条 医薬品及び医薬部外品の輸入販売管理及び品質管理規則（平成十一年厚生省令第六十二号）は平成十七年三月三十一日限り、その効力を失う。 附 則（平成二六年七月三〇日厚生労働省令第八七号）抄</p>		
<p>（施行期日） 第一条 この省令は、薬事法等の一部を改正する法律（以下「改正法」という。）の施行の日（平成二六年十一月二十五日）から施行する。</p>		

目次：

1. 製造所の一般情報
 - 1.1 製造所との連絡のための情報
 - 1.2 医薬品製造業許可情報及び外国規制当局よりの医薬品製造に関する登録等の取得状況。
 - 1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為
- 2.品質マネジメントシステム
 - 2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム
 - 2.2 最終製品の出荷判定手順
 - 2.3 供給業者及び委託業者の管理
 - 2.4 品質リスクマネジメント（QRM）
 - 2.5 製品品質の照査
3. 従業員
 - 3.1 製造所の組織図
 - 3.2 当該製造所の従業員数
4. 施設及び設備
 - 4.1 施設
 - 4.2 設備
5. 文書管理
 - 5.1 文書管理システムの概要
6. 製造
 - 6.1 製品の種類
 - 6.2 工程バリデーション
 - 6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務
7. 品質管理
 - 7.1 当該製造所で行っている品質管理業務
8. 配送、品質情報処理、製品回収
 - 8.1 配送（当該製造所の担当している範囲）
 - 8.2 品質情報及び製品回収
9. 自己点検

1 製造所の一般情報

1.1 製造所との連絡のための情報

1.1.1 製造業者の名称及び住所

名称：○○株式会社

住所： 県 市 町 番地

1.1.2 製造所の名称及び住所

名称：○○株式会社□□製造所

住所： 県 市 町 番地

注：複数の製造場所（住所）がある場合はすべて記載すること

1.1.3 製造所の連絡窓口。品質問題発生時或いは製品回収等の事態発生の際に時間外でも連絡可能な電話番号を含む

担当者氏名及び職名： 、 部長（医薬品製造管理者）

Tel: xxx-xxx-xxxx Fax: xxx-xxx-xxxx

E-mail: xxxx@xxxx.co.jp

時間外連絡のための電話番号：xxx-xxx-xxxx（担当者携帯電話、守衛所等の電話番号）

1.1.4 Dun & Bradstreet 社の提供する D-U-N-S ナンバー等の識別番号を取得している場合はその番号。その他 GPS 情報或いは他の地理情報が利用可能な場合その情報

D-U-N-S ナンバー：999-999-999

GPS 情報：●●●●●●●●●●●●●●●●

1.2 医薬品製造業許可情報及び外国規制当局よりの医薬品製造に関する登録等の取得状況。

1.2.1 医薬品製造業許可情報

許可証の写し：添付資料 1 参照。

注：許可証を入手していない場合は理由等を記載すること

1.2.2 規制当局に承認された活動及び規制当局への登録の情報

国内：製造業許可を取得している。原薬、原薬中間体、非無菌製剤・非無菌製剤の製剤化工程（一次包装工程、二次包装工程・表示・保管を含む）

A 国：FDA に登録されている。原薬及び非無菌製剤の製剤化工程、原薬及び製剤の輸出

B 国：原薬の製造及び輸出（イタリア向け）

1.2.3 当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

非無菌原薬、固形製剤、注射剤

一覧は添付資料 2 参照。

1.2.4 過去5年間の行政機関からの査察の状況

行政機関名 (国名)	時期	対象品目名	結果	実地か書面かの別

1.2.5 GMP 証明

当該製造所で製造している品目の GMP 証明を添付資料 3 に添付した。

1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為

[該当しない場合]

当該製造所においては医薬品以外の以下の製品は製造していない。

医療機器

医薬品以外に使われる化学製品

化粧品

家庭用清掃用品及び衛生用品

殺虫剤、除草剤

[該当する場合]

当該製造所においては医薬品以外の以下の製品を製造している。

医薬品以外に使われる化学製品

2 品質マネジメントシステム

2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム

2.1.1 当該製造所で運用されている品質マネジメントシステムの概要及び参照している基準

当該製造所の品質マネジメントシステムは GMP 省令その他の関連規則、通知及び米国 cGMP、PIC/S GMP に従い〇〇株式会社〇〇製造所品質マニュアルを最上位の文書とし、その下に各種基準書、手順書が制定されている。内容としては品質方針、品質マネジメントに係る組織、文書管理、職員の適格性・衛生管理・教育訓練、製造管理、品質管理、構造設備の衛生管理、構造設備の適格性確認・バリデーション・メンテナンス、変更管理、逸脱管理、品質に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、マネジメントレビュー等により構成されている。

品質マニュアルは ISO-9000 シリーズのカレント版を参照している。

2.1.2 上級経営陣を含む品質マネジメントシステムの維持に関する責任体制。

当該製造所の品質マネジメントシステムに関する組織は添付資料 5 の〇〇株式会社〇〇製造所 GMP 組織図に示されている。上級経営陣及び経営陣は、〇〇に責任を持つ。

品質保証部長が製造管理、品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督を行っている。品質保証部長は変更管理、逸脱管理、品質に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検等に関して責任を有している。

2.1.3 認証機関による認証の取得状況

当該製造所は ISO-9001 の認証を取得している。認証登録証の写しを添付資料 6 として添付した。

ISO-9001

認証年月日：

認証のスコープ：

認証機関の名称：

2.2 最終製品の出荷判定手順

2.2.1 出荷判定者の資格要件

製造所からの出荷判定者の任命については品質管理基準書第〇章に規定されており、品質保証或いは品質管理の実務〇年以上の経験を有し、薬機法、GMP 省令等の法令の教育訓練を受けている者を品質保証部長が任命している。

2.2.2 出荷判定及びバッチ証明の手順の概要

製品のロットの製造が終了すると品質保証部が包装工程も含めた製造記録を照査し、その結果を出荷判定者に提出する。

品質管理部は当該製品のロットの試験検査記録の照査を行い、その結果を出荷判定者に提出する。

出荷判定者は製造記録及び製造管理記録書、試験検査記録及び品質管理記録書の照査を行い、その結果を出荷判定書に記載する。

(もし使用している場合は) 使用した全ての原材料の使用許可判定結果はコンピュータのシステムにより管理されている。OOSの結果があると品質保証部に連絡されるようになっているので、品質保証部担当者は、システムにおいてそのようなイベントが無いことを確認して出荷判定書に確認の結果を記録する。

品質保証部担当者は、当該ロットに影響のある変更管理、逸脱管理があったことが製造記録及び試験検査記録に記載されていた場合、また記載がなくてもシステムにてそのような変更管理、逸脱管理が発生していないかを確認し、そのような事象があった場合、当該ロットの出荷判定への影響を評価し、その結果を出荷判定書に記録する。

出荷判定者は、以上の照査の結果当該ロットの出荷判定において問題となるような所見が無いと判断した場合、出荷判定書の出荷判定の欄に判定結果を記入し、署名を行う。

出荷判定者は出荷判定の結果をコンピュータの■■システムに入力する。■■システムで出荷可のステータスになっていない製品は出荷作業ができないように電子的にロックされている。
なお、本製造所は、出荷判定者は 名が担当している。

本製造所では、Process Analytical Technology (PAT)は使用していない。/使用している。

2.3 供給業者及び委託業者の管理

2.3.1 サプライチェーンの確立/掌握及び外部業者に対する監査プログラムの概要

製造販売業者との取決めは、各業者の手順に従い管理されるが定期及び必要に応じて内容の見直しを行っている。

供給業者及び委託業者の選定・承認、承認された業者の管理については、原材料の製品品質に対するリスク評価の結果に応じてクラス分けがされ、各クラスについて実施する内容が規定されている。選定時及びその後の管理において監査を行う事となっているが、クラスに応じて実地および書面での監査を選択することとなっている。

2.3.2 委託業者及び原薬、その他重要原材料の供給業者の適格性確認システムの概要

上記 2.3.1 項に記載の手順書に従い、新規業者についての適格性確認及び既存業者に対する継続的評価を行う。ただし、原薬については、製造販売業者が実施した調査報告書を受領し、評価する。

2.3.3 供給業者が製造した品目についての TSE (伝達性海綿状脳症) に関するガイドラインへの適合を確実に

するための対策

注：輸出している場合は輸出している国の生物由来の原料基準等に適合していることを記載する。

A 製品の原料については、生物由来原料基準に適合していることを確認し、同基準を遵守して管理している。また、A 製品は A 国にも輸出しているため、A 国の生物由来の原料基準「TSE に関するガイドライン」に適合していることを確認し、同基準を遵守して管理している。

2.3.4 模造品/偽薬のバルク製品（例えば未包装錠剤）、原薬、或いは添加剤である事が疑われるか或いは判明した場合の対応

直ちに当該品を隔離するとともに逸脱処理手順に従い発見部署が逸脱報告を発行する。その後は当該手順書に従い処理を進めるが、先ず、他のロットについても同じ疑いが無いか調査をし、影響を受ける範囲を確定する。模造品/偽薬の場合は速やかに製造販売業者に通告を行い、指示を仰ぐ。

2.3.5 製造及び試験検査に関して外部の科学的、分析或いはその他技術的援助

製造及び試験検査に関して社外機関からの技術的援助は受けていない。

当該製造所において製造を行っている品目の分析法は自社又は他社の研究所等で開発し、技術移管を受けている。また分析に使用する 1 次標準品及び 2 次標準品の供給を受けている。

2.3.6 外部試験機関及び委託業者のリスト

試験の一部を外部試験機関に委託している。また、工程の一部を業者に委託している。外部試験機関及び委託業者に関する住所、連絡窓口、双方の責任及び試験内容を添付資料 4 に示す。

2.4 品質リスクマネジメント (QRM)

2.4.1 当該製造所で用いている QRM の手法の概要

当該製造所においてはリスク評価について QRM の対象に応じて以下の手法の中から選定して用いている。

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.)
- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Risk ranking and filtering

- Supporting statistical tools

2.4.2 QRM の適用範囲

当該製造所においては〇〇株式会社の方針に従い、GMP に関連する全ての分野に対して製品の有効性、安全性、品質に関するリスクを管理するために、製品のライフサイクル全体に亘って QRM を適用している。従って、原材料の供給や委託業務も含めてサプライチェーン全体についても QRM を適用している。

2.5 製品品質の照査

製品品質の照査は、品目ごとに年 1 回実施している。

実施の責任部署は品質保証部で、以下の項目について評価し、品質保証部長が承認を行う。

- 1 . 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
- 2 . 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
- 3 . 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
- 4 . すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
- 5 . 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
- 6 . 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
- 7 . 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
- 8 . 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
- 9 . 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
- 10 . 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
- 11 . 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
- 12 . 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

改善の必要が指摘された項目に関しては、製品品質の照査の手順書に従い担当部署において改善措置を作成し、品質保証部に提出し、品質保証部では妥当性について評価する。改善の実施状況については自己点検でチェックするとともに、次回の製品品質の照査においても評価される。照査データに関しては必要に応じてグラフ化して傾向分析を行う。製造ロットが少ない場合は、必要に応じて当該年度以前の実績結果も含めて評価する。

3 従業員

3.1 製造所の組織図

2.1.2 項で記載した通り、添付資料 5 を参照。

3.2 当該製造所の従業員数

工場長：1 名

製造：○名

品質管理：○名

品質保証：○名

資材・倉庫：○名

施設：○名

技術開発（スケールアップ、バリデーション、技術改良）：○名

合計：○名

4 施設及び設備

4.1 施設

敷地、施設概要

敷地面積：xxxxx m²

製造施設： 1号棟（EU用 原薬、中間体製造）

2号棟（固形製剤）

3号棟（注射剤）

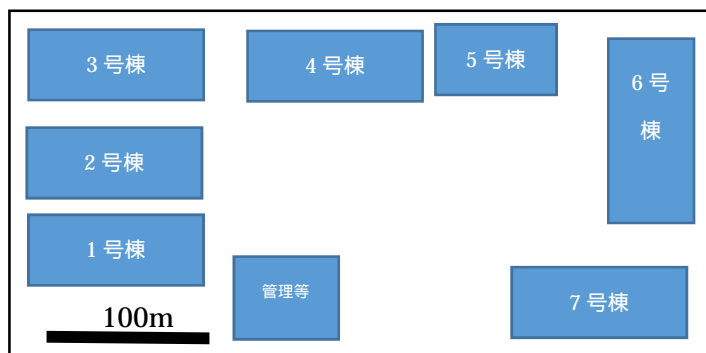
4号棟（国内用 原薬、中間体製造）

倉庫： 5号棟（原料・資材倉庫）

6号棟（製品倉庫）

試験検査施設：7号棟（品質管理棟）

製造所の敷地内施設の配置図を以下に示す。



製造施設の見取り図

添付資料 6 参照

添付資料 6-1（1号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-2（2号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-3（3号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-4（4号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

倉庫の見取り図

添付資料 6 参照

添付資料 6-5（5号棟の見取り図、サンプリング区域の清浄度区分図、差圧図、冷蔵庫、危険物保管区域）

添付資料 6-6（6号棟の見取り図）

4.1.1 空調システムの概要

4.1.1.1 当該製造所の施設内の清浄度は6段階に区分されている。

一般区域：空調設備無し、塵埃・菌のモニタリングは行わない。

準管理区域：一般用空調設備、塵埃・菌のモニタリングは行わない。

グレードD区域

グレードC区域

グレードB区域

グレードA区域

～の区域についてはPIC/SのGMPガイドラインAnnex 1に基づいて管理を行っている

4.1.1.2 温度・湿度管理

製造区域

当該製造所で取り扱っている原材料、中間製品、製品で作業中に温度・湿度の管理を必要とする品目はない。ただし、作業者の作業性を考慮して室温は $\circ\sim\circ$ 、湿度 $\circ\sim\circ\%$ RHとしている

保管区域

室温保管が要求されている保管品の保管区域は1～30で管理している。冷蔵保管が指定されている保管品は2～8で管理された部屋或いは冷蔵庫に保管している。湿度についてはモニタリングを行っているが制御はしていない。

但し、安定性試験用サンプルの保管はICHのガイドラインで定められた温度・湿度で管理された部屋或いは保管庫にて行っている。

参考品、保存サンプルは成り行き温度、湿度の区域に保管しており、温度・湿度のモニタリングを行っている。

4.1.1.3 差圧管理

製造区域、サンプリング区域等のグレード管理された区域については周辺区域或いは異なったグレードの区域との間で差圧管理を行っている。

差圧はドアの開閉操作を行った際に清浄度の低い区域より高い区域に気流が逆流しない圧で設定され、管理されている。

一部封じ込めを必要とする区域があり、周辺区域(±)廊下(+)作業室(-)等の設定を行っている。

4.1.1.4 換気回数、空気のリサイクル

グレード管理を行っている区域についてのみ換気回数をPIC/SのGMPガイドラインAnnex 1に従って管理している。また、空気のリサイクルは通常 $\circ\circ\%$ リサイクルしているが、有機溶媒を使用している区域は100%フレッシュエアであり、排気は環境基準に基づいて放出している。

4.1.2 水システム

当該製造所で使用している水の種類は地元自治体より供給されている水道水、精製水、注射水の3種類である。水道水は水道法（昭和三十二年法律第七十七号）第四条第二項の規定に基づく水質基準

に関する厚生労働省令の基準に、精製水及び注射用水は日局の基準に準拠している。精製水は月 1 回熱水で殺菌をおこない、注射用水は週 1 回スチームにて殺菌を行う。各水システムの見取り図を添付資料 7 に示す。

4.1.3 その他のユーティリティ

当該製造所で製造に使用しているその他のユーティリティは蒸気、圧縮空気、窒素ガスの 3 種である。

蒸気は加熱用の工業用蒸気と精製水より発生させたピュアスチームの 2 種を使用。圧縮空気はオイルレスコンプレッサーにより圧縮した後、除塵用プレフィルター、0.45 μ 或いは 0.2 μ フィルターを通して使用している。

窒素ガスは液体窒素を気化して使用している。必要に応じて 0.2 μ フィルターを通して使用している。

4.2 設備

4.2.1 製造設備及び試験検査設備

主要な製造設備及び試験検査設備の一覧を添付資料 8 に示す。重要な設備には名称の前に●で印をつけた。

4.2.2 洗浄および衛生管理

製造設備の製品接触面の洗浄および衛生管理については、手順書に基づいてルーチンの管理が行われる。洗浄指図・記録書は洗浄バリデーションにより確立されている。

当該製造所には手動洗浄の設備と CIP/SIP 機能が設置された設備の 2 種類がある。手動洗浄の設備は洗剤を用いて洗浄した後水でリンスする場合と、溶媒を用いて洗浄する場合がある。

4.2.3 GMP に関連した重要なコンピュータ化システム

当該製造所においてはコンピュータ化システムの XXX を使用している。このシステムは以下の業務を統合して管理している。

倉庫管理

製造管理

試験検査管理（原材料、中間製品、最終製品の使用許可判定、出荷判定の業務も含む）

逸脱管理・変更管理・品質情報処理

文書管理

このシステムは「医薬品・医薬部外品製造販売業者等によるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」に基づきバリデートされ、管理されている。

5 文書管理

5.1 文書管理システムの概要

当該製造所の文書はコンピュータ化システムによる管理と紙ベースの管理の 2 種類がある。コンピュータ化システムによる管理は、基準書、手順書の類で、付属の書式を含む。

紙ベースの管理は記録類であり、コンピュータ化システムにより管理された書式を、権限を与えられた者が手順に従ってプリントアウトして作業者に発行し、記録されたものは手順に従って責任者の照査を受けた後所定の場所に保管される。

保管場所は当該製造所内及び、一部外部の倉庫を使用している。

外部倉庫名： 倉庫 住所： 県 市 × × 町

6 製造

6.1 製品の種類

6.1.1 当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

1.2.4 項で記載した通り非無菌原薬、固形製剤、注射剤である。

詳細は添付資料 2 参照。

6.1.2 当該製造所で製造を行っている治験薬の種類

当該製造所で製造を行っている治験薬は、AAA、BBB、CCC である。

6.1.3 当該製造所で扱っている高感作性物質、高生理活性物質

添付資料 2 に記載されている品目の内、高生理活性物質は△△と□□の 2 品目である。いずれも原薬及び製剤の製造を行っている。高感作性物質の製造は行っていない。

6.1.4 専用施設・設備の共用を行っている品目

上記△△と□□の 2 品目は同一の封じ込め施設においてキャンペーン生産を行っている。この施設内の設備は全て CIP/SIP 機能が装備されており、パッチ間洗浄及び品目切り替え時の洗浄はバリデートされている。

6.1.5 PAT を実施している製品

PAT を用いている製品はない。

/ 製品○○では PAT を用いており、その手順は・・・・・・である。

6.2 工程バリデーション

6.2.1 工程バリデーションに関する一般方針

工程バリデーションは、使用する原材料、設備、製造の作業手順、重要工程パラメータ、設備の洗浄手順、担当作業員、等を含めた製造工程がルーチンの製造において恒常的に決められた品質の製品を製造出来ることを確認

する事を目的とし、バリデーション手順書に従って行われる。

新規品目の製造或いは設備や工程の変更時のバリデーションでは当該品目或いはプロジェクトに関するマスタープランを作成した上で個々のバリデーション計画書を作成する。

初期のバリデーションが成功裡に終了した後は、製品のライフサイクルに亘る管理として定期再バリデーションを実施する。

定期再バリデーションは、ガイドライン等で規定されている無菌性に関する項目等についてはガイドラインに基づいて実施するが、その他の項目については製品品質の照査の結果に問題がなければ追加の再バリデーションを実施せず、引用する文書の確認の結果をまとめた報告書の作成のみを行う。

6.2.2 再加工、再処理に関する方針

OOS の結果の発生或いは工程パラメータからの逸脱により、逸脱報告が発行され、関係部署を含めたリスク評価の結果に基づき再加工、再処理を行うか否かが決定される。

再加工、再処理を行ったロットに関しては製品品質の照査において照査の対象となり、安定性試験プログラムに加えてフォローを行う。

6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務

6.3.1

原材料が倉庫に入荷すると倉庫担当は表示・外観・数量等を確認し、倉庫管理のコンピュータ化システムに入力のうえ、保管エリアに試験待ちのステータスで保管する。品質管理部によるサンプリング及び試験が終了すると、品質管理部がステータスを合格に変更し出庫可となる。

製造が終了すると、その製品は倉庫管理システムに入力される。出荷判定者により出荷可のステータスに変更されるか、品質保証部門によるロック解除が行われるまで倉庫担当は当該ロットを取り出すことは出来ない。

6.3.2 不合格品の取り扱い

原材料及び製品の試験の結果、不合格と判定された場合は、コンピュータ化システムで不合格の状態とされる。この状態となった荷物は速やかに取り出し、不合格ラベルを貼付して原材料については原料倉庫内の、製品については製品倉庫内の施錠できる不合格品置き場に移動する。その後原材料については供給業者に返送し、製品については焼却による廃棄を行う。

品質情報

品質協定書に従い製造販売会社から通知された品質情報は、品質保証部に送られ、品質保証部が関連部署と連携して手順に従い処理する。当該製造所に起因する場合、是正処置・予防措置が行われ、完了までフォローされる。

回収

製造販売会社が製品の回収が必要と判断した場合、品質保証部は、必要な処置を行い記録する。本製造所に回収された製品については、処置が決まるまで適切に管理する。

9. 自己点検

品質保証部が点検計画作成、実施、報告書作成、指摘事項のフォローアップについて責任を持っており、関係部署と協力して実施、記録の作成を行っている。

点検範囲は添付資料 5 の組織図に記載されている全部署であり、年 1 回全部署が点検を受けるよう年間計画を作成し、それによって実施している。

点検者は当該製造所の従業員で品質保証部に認定されたものが、点検実施毎に複数名指名されチームで実施する。点検チームには被点検部署のものは参加しない。

点検報告書は品質保証部の承認後、被点検部署とともに、製造所長に配布される。指摘事項がある場合、それに対する改善計画が被点検部署より品質保証部に提出され、製造所長に配布される。改善計画は完了まで品質保証部がフォローする。これらの概要はマネジメントレビューにて報告される。

添付資料 1 : 医薬品製造業許可証の写し

添付資料 2 当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

注：輸出している場合など同製品で複数の名称がある場合は全て記載すること。

原薬及び原薬中間体	原薬中間体（原薬中間体） 合成の高感作性、高生理活性に該当しない原薬の中間体（共用区域で製造） 原薬（原薬、原薬） 1．高生理活性物質（いずれも合成品で、細胞毒性のある物質 2 品目をこれら 2 品目のみ製造する区域でキャンペーン生産を行っている） これらの品目は輸出用にも製造している。 2．上記以外の合成原薬（共用区域で製造）（原薬）
固形製剤	錠剤（：裸錠、：コーティング錠）及び（カプセル製剤）を全て 2 次包装迄行っている。放出調節製剤は製造していない。
注射剤	液剤[バイアル製剤（：無菌操作法と：最終滅菌法の品目がある）及びシリンジ製剤（無菌操作法）：]、凍結乾燥製剤（バイアル製剤：）を 2 次包装まで行っている。 液剤に高生理活性物質 2 品目があり、これらはいずれも無菌操作法により、これら 2 品目専用の製造区域で

キャンペーン生産を行っている。

添付資料 3 : GMP 証明の写し

添付資料 4 外部試験機関及び委託先のリスト及び業務内容

外部試験機関

名称 : XXXX 株式会社 XX 研究所
住所 : XX 県 XX 市 XX 町 XX 番地
連絡窓口 : XX 部長 ○○ ○○
電話番号 : XXX - XXX - XXX

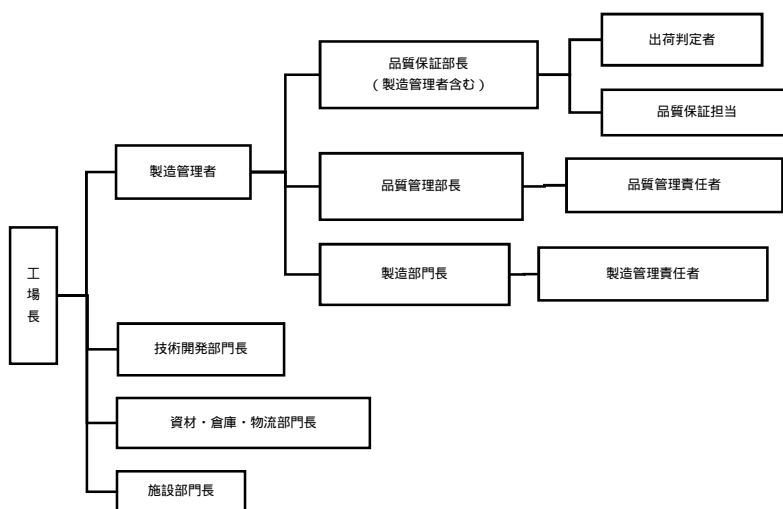
委託試験項目 : 原薬○○の原子吸光度

一次容器の滅菌委託先

名称 : XXXX 株式会社 XX 工場
住所 : XX 県 XX 市 XX 町 XX 番地
連絡窓口 : XX 課長 ○○ ○○
電話番号 : YYY - YYY - YYY

委託保管品目 : 資材 Y Y 及び Z Z

添付資料 5 : ○○株式会社□□製造所 GMP 組織図



添付資料 6 - 1 から 4 : 製造施設の見取り図

製造施設○号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図

(注) 環境区分、差圧図、清浄度区分及び製造活動(例えば、混合、充てん、保管、包装など)を図に含めること、高感作性、高生理活性の物質を扱う特定のエリアも明示すること

添付資料 6 - 5 から 6 : 倉庫の見取り図

倉庫○号棟の見取り図、サンプリング区域の清浄度区分図、差圧図、冷蔵庫、危険物保管区域

(注) 強毒性、有害、高感作性、高生理活性の物質を扱う特定のエリアも明示すること

添付資料 7 水システムの見取り図

水道水(製造所敷地への入り口から敷地内の系統の概略。貯蔵タンク、分岐ルート、サンプリングポイント等がわかる模式図)

精製水(原水の入り口から前処理の活性炭ろ過等の設備、イオン交換・RO・UF・電気透析等の精製設備、貯槽(ペントフィルターを含む)ポンプ、ユースポイントへの配管系統、熱交換器、インライン温度計・電導度計・TOCメーター・圧力計、サンプリングポイント等を示す模式図)

WFI(上記の精製水設備と同様であるが原水に精製水を使用している場合は前処理

添付資料 8 主要な製造設備及び試験検査設備の一覧

製造設備

建屋	重要設備	設備の名称
1号棟	●	××××L 反応器
	●	××××L 反応器コンデンサー付き
	●	××式乾燥機
	●	××式混合器
2号棟	●	××式粉碎機
	●	××式混合器
	●	湿式造粒機
	●	××式造粒機
	●	××式乾燥機
	●	打錠機
	●	カプセル充填機
	●	PTP 包装機

	•	カートニング機
	•	原薬計量用グローブボックス
3号棟	•	薬液調製用ステンレス製××L 攪拌槽、CIP / SIP 機能付き
	•	オートクレーブ、機器滅菌用
	•	オートクレーブ、機器及び無塵衣滅菌用
	•	オートクレーブ、最終滅菌製剤用
	•	洗ビン機
	•	ゴム栓滅菌機
	•	ゴム栓滅菌機（アイソレータ用）
	•	トンネル滅菌機
	•	バイアル充填機、打栓機
	•	シリンジ充填機
	•	アイソレータ設備（制癌剤の充填ライン一式）
	•	カートニング機

分析用機器

建屋	重要設備	設備名称
6号棟 化学試 験室	•	精密電子天秤
	•	FTIR
	•	pHメーター
	•	乾燥減量測定用オープン
	•	カールフィッシャー水分計
	•	ガスクロマトグラフ
	•	高速液体クロマトグラフ
	•	元素分析装置
	•	標準品保管用冷蔵庫
6号棟 微生物 試験室	•	培地、器具滅菌用オートクレーブ
	•	使用済培地滅菌用オートクレーブ
	•	インキュベーター
	•	インキュベーター
	•	エンドトキシン測定システム
	•	微生物同定用自動遺伝子検査設備

平成 29 年度 厚労科研 (QMS 調査結果報告書の平準化のための検討)

ARCB 関係各位

QMS 調査結果報告書の平準化のための検討 (現状把握: 協力のお願い)

提出日: 2017 年 6 月 日

機関名:

ご承知のとおり、QMS 調査結果報告書の記載に関しては「QMS 調査要領の制定について」(薬食監麻発 1024 第 10 号)の別紙 6 に示されているところです。この別紙 6 には「QMS 調査結果報告書の記載に当たっての留意事項」が示され、7.(5)項では、「調査事項」としてサブシステムごとにア.～オ.及びカ.についての記載を求めています。

つきましては、貴機関から実際に交付した QMS 調査結果報告書から下表に記載した 3 つのサブシステムについて、その内容(文面)を、下表に転記(コピー)のうえ、ご提出をお願いします。

- ・新法下における QMS 適合性調査(新規又は定期)を対象とします。(貴機関として代表的な報告書を 1 つ選んでください。)
- ・1 調査(又は 1 報告書)において、3 つのサブシステム(管理監督、設計管理、製造販売業者等)が全て含まれているもの。
- ・機密事項については、適宜、「 」などの文字に書換(加工)をお願いします。
(例:管理監督者は山田太郎氏である。 管理監督者は 氏である。)
- ・QMS 適合性調査報告書を交付した実績のない機関におかれましては、貴機関として、今後このような記載を考えているシミュレーション的な記載(事例)で結構です。

サブシステム名	QMS 調査結果報告書においてサブシステムごとに記載した内容 (日本語のみで結構です)
管理監督	
設計管理	

平成 29 年度 厚労科研（QMS 調査結果報告書の平準化のための検討）

製造販売業者等	
---------	--

併せて下記の設問にもご協力をお願いします。

・他の調査実施者が行った QMS 適合性調査結果報告書の写しが提出されるも、サブシステムの記載に不備(情報不足)があり、受け容れを拒否(実地調査へ切り替え) 又は、報告書の修正(申請者から他の調査実施者へ照会)を打診した事例は御座いますか？ (対象期間は 平成 28 年 6 月～平成 29 年 5 月末迄とします)

もし、ある場合は答えられる範囲内で、件数やその内容について記載をお願いします。

--

以上

IS013485:2016 に対応した QMS 省令 (案)

QMS 省令	改正 QMS 省令案
<p>(趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下「法」という。)第二十三条の二の五第二項第四号(第二十三条の二の十七第五項において準用する場合を含む。以下同じ。)及び第八十条第二項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p>	<p>(趣旨)</p> <p>第一条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(以下「法」という。)第二十三条の二の五第二項第四号(第二十三条の二の十七第五項において準用する場合を含む。以下同じ。)及び第八十条第二項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p>
<p>(定義)</p> <p>第二条 この省令で「製造販売業者等」とは、医療機器又は体外診断用医薬品(以下「医療機器等」という。)の製造販売業者(法第二十三条の二の十七第四項に規定する選任外国製造医療機器等製造販売業者(以下「選任外国製造医療機器等製造販売業者」という。)及び法第二十三条の三第一項の規定により選任された指定高度管理医療機器等の製造販売業者(以下「選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」という。)を除く。)法第二十三条の二の十七第四項に規定する外国製造医療機器等特例承認取得者(以下「外国製造医療機器等特例承認取得者」という。)又は法第二十三条の二の二十三第一項に規定する外国指定高度管理医療機器製造等事業者(以下「外国指定高度管理医療機器製造等事業者」という。)をいう。</p> <p>2 この省令で「製品」とは、構成部品等からなり、製造所の製造工程を経た物(製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの(以下「中間製品」という。))を含む。以下同じ。)をいう。</p> <p>3 この省令で「構成部品等」とは、製造工程において使用される部品、組立品(製品に使用されるものに限る。)原料、材料、容器、被包、表示物(添付文書を含む。以下同じ。)等であって、製品の一部となるもの及び製品のソフトウェア(法第二条第十三項に規定する医療機器プログラムを除く。)をいう。</p> <p>4 この省令で「製造用物質」とは、製造工程において中間製品に使用される物(製品の一部となるものを除く。)をいう。</p> <p>5 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品、製造用物質及び構成部品等(以下「製品等」という。)の一群をいう。</p> <p>6 この省令で「滅菌製品」とは、製造工程において滅菌される医療機器等をいう。</p>	<p>(定義)</p> <p>第二条 この省令で「製造販売業者等」とは、医療機器又は体外診断用医薬品(以下「医療機器等」という。)の製造販売業者(法第二十三条の二の十七第四項に規定する選任外国製造医療機器等製造販売業者(以下「選任外国製造医療機器等製造販売業者」という。)及び法第二十三条の三第一項の規定により選任された指定高度管理医療機器等の製造販売業者(以下「選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」という。)を除く。)法第二十三条の二の十七第四項に規定する外国製造医療機器等特例承認取得者(以下「外国製造医療機器等特例承認取得者」という。)又は法第二十三条の二の二十三第一項に規定する外国指定高度管理医療機器製造等事業者(以下「外国指定高度管理医療機器製造等事業者」という。)をいう。</p> <p>2 この省令で「構成部品等」とは、製造工程において使用される部品、組立品(製品に使用されるものに限る。)原料、材料、容器、被包、表示物(添付文書を含む。以下同じ。)等であって、製品の一部となるもの及び製品のソフトウェア(法第二条第十三項に規定する医療機器プログラムを除く。以下同じ。)をいう。</p> <p>3 この省令で「製品」とは、構成部品等からなり、製造所の製造工程を経た物(製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの(以下「中間製品」という。))を含む。以下同じ。)をいう。</p> <p>4 この省令で「製造用物質」とは、製造工程において中間製品に使用される物(製品の一部となるものを除く。)をいう。</p> <p>5 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品、製造用物質及び構成部品等(以下「製品等」という。)の一群をいう。</p> <p>6 この省令で「滅菌医療機器等」とは、製造工程において滅菌される医療機器等をいう。</p>

- 7 この省令で「施設」とは、品質管理監督システムに含まれる製品実現に係る施設(製造所を含む。)をいう。
- 8 この省令で「バリデーション」とは、施設の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。
- 9 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所(以下「作業所」という。)のうち、構成部品等の秤量及び調製作業を行う場所並びに洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。
- 10 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された製品若しくは構成部品等又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、容器の閉塞作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。
- 11 この省令で「細胞組織医療機器」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医療機器をいう。
- 12 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医療機器の材料となる細胞又は組織を提供する人(臓器の移植に関する法律(平成九年法律第百四号)第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。)をいう。
- 13 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医療機器の材料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。
- 14 この省令で「工程入力情報」とは、ある工程を実施するに当たって提供される、製造管理及び品質管理のために必要な情報等をいう。
- 15 この省令で「工程出力情報」とは、ある工程を実施した結果得られる情報等をいう。
- 16 この省令で「管理監督者」とは、製造販売業者等の品質管理監督システムに係る業務を最上位で管理監督する役員等をいう。ただし、第八十二条及び第八十三条において読み替えて
- 7 この省令で「品質管理監督システム」とは、製造販売業者等が品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。ただし、第八十二条において読み替えて準用する第二章から第五章の二までにおいては、製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うためのシステムを、第八十三条において読み替えて準用する第二章から第五章の二までにおいては、製造業者が品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。
- 8 この省令で「製品実現」とは、開発から出荷及びこれに附帯するサービスの提供までに行われる一連の業務をいう。
- 9 この省令で「施設」とは、品質管理監督システムに含まれる製品実現に係る施設(製造所を含む。)をいう。
- 10 この省令で「バリデーション」とは、施設の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法(以下「製造手順等」という。)が期待される結果を与えることを検証し、これを記録することをいう。
- 11 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所(以下「作業所」という。)のうち、洗浄後の製品等が作業所内の空気に触れる場所をいう。
- 12 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、異物又は微生物等(微生物及びウイルスをいう。以下同じ。)の不活化又は除去に係る工程を経た製品等が作業所内の空気に触れる場所、当該製品等について容器の閉塞作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。
- 13 この省令で「細胞組織医療機器」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医療機器をいう。
- 14 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医療機器の原料又は材料となる細胞又は組織を提供する人(臓器の移植に関する法律(平成九年法律第百四号)第六条第二項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。)をいう。
- 15 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医療機器の原料又は材料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。
- 16 この省令で「工程入力情報」とは、ある工程を実施するに当たって提供される、製造管理及び品質管理のために必要な情報等をいう。
- 17 この省令で「工程出力情報」とは、ある工程を実施した結果得られる情報等をいう。
- 18 この省令で「管理監督者」とは、製造販売業者等の品質管理監督システムに係る業務を最上位で管理監督する役員等をいう。ただし、第八十二条及び第八十三条において読み替えて

準用する第二章から第五章の二までにおいては、製造業者の品質管理監督システムに係る業務を最上位で管理監督する役員等をいう。

17 この省令で「製品受領者」とは、製品の市場出荷後に当該製品を取り扱う全ての者をいう。ただし、第八十二条及び第八十三条において読み替えて準用する第二章から第五章の二までにおいては、製品の製造業者からの出荷後に当該製品を取り扱う全ての者をいう。

18 この省令で「品質方針」とは、製品の品質を確保するために管理監督者が定め、表明する基本的な方針をいう。

19 この省令で「品質管理監督システム」とは、製造販売業者等が品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。ただし、第八十二条において読み替えて準用する第二章から第五章の二までにおいては、製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うためのシステムを、第八十三条において読み替えて準用する第二章から第五章の二までにおいては、製造業者が品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。

20 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。

21 この省令で「資源」とは、個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の施設における業務に活用される資源をいう。

22 この省令で「業務運営基盤」とは、施設における業務に必要な施設、設備及びサービスの体系をいう。

23 この省令で「製品実現」とは、開発の段階から製品の出荷及びこれに附帯するサービスの提供に至るまでに行われる一連の業務をいう。

24 この省令で「追跡可能性」とは、履歴、適用又は所在を追跡できる状態にあることをいう。

25 この省令で「通知書」とは、製品の受渡し時に提供した情報を補足し、又は製品の使用、改造、返却及び破棄において採るべき措置について助言するために、製品の受渡しの後に発行される文書をいう。

26 この省令で「特別採用」とは、製品に係る要求事項に適合していない製品について、その製品の製造管理及び品質管理に支障がなく、薬事に関する法令又はこれらに基づく命令若しくは処分(以下「法令の規定等」という。)に適合することを適切に確認した上で、その使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの

準用する第二章から第五章の二までにおいては、製造業者の品質管理監督システムに係る業務を最上位で管理監督する役員等をいう。

19 この省令で「製品受領者」とは、最終製品(中間製品以外の製品をいう。以下同じ。)の市場出荷後に当該最終製品を取り扱う者(流通のみに関与する者を除く。)をいう。ただし、第八十二条及び第八十三条において読み替えて準用する第二章から第五章の二までにおいては、最終製品の製造業者からの出荷後に当該最終製品を取り扱う者(流通のみに関与する者を除く。)をいう。

20 この省令で「品質方針」とは、製品の品質を確保するために管理監督者が定め、表明する基本的な方針をいう。

21 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での適切性、妥当性及び有効性を判定することをいう。

22 この省令で「資源」とは、個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の施設における業務に活用される資源をいう。

23 この省令で「業務運営基盤」とは、施設における業務に必要な施設、設備及びサービスの体系をいう。

24 この省令で「追跡可能性」とは、履歴、適用又は所在を追跡できる状態にあることをいう。

25 この省令で「通知書」とは、最終製品の受渡し時に提供した情報を補足し、又は医療機器等の使用、修理、返却及び破棄において採るべき措置について助言するために、最終製品の受渡しの後に発行される文書をいう。

26 この省令で「特別採用」とは、製品に係る要求事項(法令の規定等を含む。以下「製品要求事項」という。)に適合していない製品について、その製品の製造管理及び品質管理に支障がなく、薬事に関する法令又はこれらに基づく命令若しくは処分(以下「法令の規定等」という。)に適合することを適切に確認した上で、その使

許可又は出荷の決定を行うことをいう。

27 この省令で「再製造単回使用医療機器」とは、単回使用の医療機器(一回限り使用できるとされている医療機器をいう。以下同じ。)のうち、再製造(単回使用の医療機器が使用された後、新たに製造販売をすることを目的として、これに検査、分解、洗浄、滅菌その他必要な処理を行うことをいう。以下同じ。)をされたものをいう。

28 この省令で「再生部品」とは、第三項に規定する構成部品等のうち、医療機関において使用された単回使用の医療機器の全部又は一部であって、再製造の用に供されるものをいう。

用若しくは操作の許可、次の段階に進むことの許可又は出荷の決定を行うことをいう。

27 この省令で「再製造単回使用医療機器」とは、単回使用の医療機器(一回限り使用できるとされている医療機器をいう。以下同じ。)のうち、再製造(単回使用の医療機器が使用された後、新たに製造販売をすることを目的として、これに検査、分解、洗浄、滅菌その他必要な処理を行うことをいう。以下同じ。)をされたものをいう。

28 この省令で「再生部品」とは、構成部品等のうち、医療機関において使用された単回使用の医療機器の全部又は一部であって、再製造の用に供されるものをいう。

29 この省令で「植込医療機器」とは、人の身体内に埋設される医療機器又は皮膚若しくは眼の表面を代替する医療機器であって、その全部又は一部が三十日以上留置されることを目的として使用されるものをいう。

30 この省令で「類似製品グループ」とは、同一の製造販売業者等が製造販売する医療機器等に係る最終製品であって、当該最終製品に係る医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性について同一の基本設計を有するものの一群をいう。

31 この省令で「市販後監視」とは、医療機器等の製造販売から得られた情報の収集又は分析に係る体系的な業務(製造販売後安全管理に関する業務を含む。)をいう。

32 この省令で「購買物品等」とは、製造販売業者等が他から提供される中間製品、構成部品等及び製造用物質並びにサービスをいう。

33 この省令で「バリアシステム」とは、製品に係る医療機器の使用の時まで当該医療機器等を異物又は微生物等による汚染から防止することを目的として用いられる包装をいう。

	<p>34 この省令で「使用性」とは、製品に係る医療機器等の特性のうち、使用者による安全かつ適正な使用又は操作のために必要なものであって、意図した用途に応じた機能、性能及び安全性が十分に発揮され、かつ、使用者の要求を充足させるために必要なものをいう。</p>
<p>(適用の範囲)</p> <p>第三条 製造販売業者等は、第二章及び第三章の規定に基づき、製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、生物由来製品たる医療機器(以下「生物由来医療機器」という。)法第四十三条第二項の厚生労働大臣の指定する医療機器及び細胞組織医療機器(以下「生物由来医療機器等」という。)に係る製品の製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章の規定のほか、第四章の規定に基づき行わなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、放射性医薬品(放射性医薬品の製造及び取扱規則(昭和三十六年厚生省令第四号)第一条第一号に規定する放射性医薬品をいう。)たる体外診断用医薬品(以下「放射性体外診断用医薬品」という。)に係る製品の製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章の規定のほか、第五章の規定に基づき行わなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品の製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章の規定のほか、第五章の二の規定に基づき行わなければならない。</p>	<p>(適用の範囲)</p> <p>第三条 製造販売業者等は、第二章及び第三章の規定に基づき、製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、生物由来製品たる医療機器(生物由来製品たる体外診断用医薬品を含む。以下「生物由来医療機器」という。)に係る製品の製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章の規定のほか、第四章の規定に基づき行わなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、放射性医薬品(放射性医薬品の製造及び取扱規則(昭和三十六年厚生省令第四号)第一条第一号に規定する放射性医薬品をいう。以下同じ。)たる体外診断用医薬品(以下「放射性体外診断用医薬品」という。)に係る製品の製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章の規定のほか、第五章の規定に基づき行わなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品の製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章の規定のほか、第六章の規定に基づき行わなければならない。</p>
<p>第二章 医療機器等の製造管理及び品質管理に係る基本的要求事項</p> <p>第一節 通則</p> <p>(適用)</p> <p>第四条 法第二十三条の二の五第一項に規定する医療機器及び体外診断用医薬品並びに法第二十三条の二の二十三第一項に規定する指定高度管理医療機器等以外の医療機器等に係る製品については、第三十条から第三十六条までの規定を適用しない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製品に係る医療機器等の特性により、この章の第五節のいずれかの規定を適用することができない場合においては、当該規定をその品質管理監督システムに適用しないことができる。</p>	<p>(適用)</p> <p>第四条 製造販売業者等は、外部委託する工程に係る責任の所在を、品質管理監督システムの中で明確にしなければならない。</p> <p>2 法第二十三条の二の五第一項に規定する医療機器及び体外診断用医薬品並びに法第二十三条の二の二十三第一項に規定する指定高度管理医療機器等以外の医療機器等に係る製品については、第三十条から第三十六条の二までの規定を適用しない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品に係る医療機器等の特性により、この章の第四節から第六節までのいずれかの規定を適用することができない場合においては、当該規定をその品質管理監督システムに適用しないことができる。</p>

<p>3 製造販売業者等は、前二項の規定のいずれかに該当する場合においては、当該製造所に係る品質管理監督システムを規定する文書（以下「品質管理監督システム基準書」という。）にその旨を記載しなければならない。</p>	<p>4 製造販売業者等は、前三項の規定のいずれかに該当する場合においては、当該製造所に係る品質管理監督システムの基準を規定する文書（以下「品質管理監督システム基準書」という。）にその理由を記載しなければならない。</p>
<p>第二節 品質管理監督システム （品質管理監督システムに係る要求事項） 第五条 製造販売業者等は、この章の規定に従って、品質管理監督システムを確立し、文書化し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。</p>	<p>第二節 品質管理監督システム （品質管理監督システムに係る要求事項） 第五条 製造販売業者等は、この章の規定に従って、品質管理監督システムを確立し、文書化し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、この省令で文書化することが求められる全ての要求事項、手順又は取決めに係る業務を実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。3 製造販売業者等は、法第二十三条の二の製造販売業の許可、法第二十三条の二の三の製造業の登録、法第二十三条の二の四の医療機器等外国製造業者の登録、法第三十九条の高度管理医療機器等の販売業及び貸与業の許可若しくは法第四十条の医療機器の修理業の許可を受けた場合又は法第三十九条の三の医療機器の販売業及び貸与業の届出を行った場合においては、その旨をこの省令に規定する文書その他品質管理監督システムを実施する上で必要な文書（記録を除く。以下「品質管理監督文書」という。）に記載しなければならない。</p>
<p>2 製造販売業者等は、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムに必要な工程（以下この章において単に「工程」という。）の内容（当該工程により達成される結果を含む。）を明らかにするとともに、当該工程のそれぞれについて、各施設の関与の態様を明確にすること。</p> <p>二 工程の順序及び相互の関係を明確にすること。</p>	<p>（品質管理監督システムの確立） 第五条の二 製造販売業者等は、次に掲げる事項を明確にして品質管理監督システムを確立しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムに必要な工程（以下この省令において単に「工程」という。）の内容（当該工程により達成される結果を含む。）並びに当該工程における各施設及び当該施設の各部門の関与の態様。</p> <p>二 工程に係る各業務が医療機器等の機能、性能及び安全性に係るリスク及び当該リスクに応じた管理の程度。</p> <p>三 工程の順序及び相互の関係。</p>
<p>三 工程の実施及び管理の実効性の確保に必要な判定基準及び方法を明確にすること。 四 工程の実施、監視及び測定に必要な資源及び</p>	<p>（品質管理監督システムの業務） 第五条の三 製造販売業者等は、工程のそれぞれについて、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 工程の実施及び管理の実効性の確保に必要な判定基準及び方法を定めること。 二 工程の実施、監視及び測定に必要な資源及び</p>

<p>情報が利用できるようにすること。</p> <p>六 工程について、第一号の結果を得るために、及び実効性を維持するために所要の措置を採ること。</p> <p>五 工程を監視し、測定し、及び分析すること。</p>	<p>情報を利用できるようにすること。</p> <p>三 工程について、前項第一号の結果を得るために、及び実効性を維持するために所要の措置を採ること。</p> <p>四 工程を監視するとともに、正当な理由がない限り、測定し、及び分析すること。</p> <p>五 この省令に規定する要求事項等に適合していることを実証するために必要な記録を作成し、これを保管すること。</p>
<p>3 製造販売業者等は、工程を、この章の規定に従って管理監督しなければならない。</p>	<p>(品質管理監督システムの管理監督)</p> <p>第五条の四 製造販売業者等は、工程を、この章の規定に従って管理監督しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、工程を変更しようとするときは、あらかじめ、次に掲げる項目を確認しなければならない。</p> <p>一 当該変更が品質管理監督システムに与える影響</p> <p>二 当該変更が医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性に与える影響</p> <p>三 当該変更の際に必要となる申請、届出、報告、提出その他手続</p>
<p>4 製造販売業者等は、製品に係る要求事項(法令の規定等を含む。以下「製品要求事項」という。)への適合性に影響を及ぼす工程を外部委託することとしたときは、当該工程が管理されているようにしなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項の工程の管理の在り方を、品質管理監督システムの中で明確に規定しなければならない。</p>	<p>(業務委託)</p> <p>第五条の五 製造販売業者等は、製品に係る要求事項への適合性に影響を及ぼす工程を外部委託することとしたときは、当該工程が管理されているようにしなければならない</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の管理の方法及び程度を、当該工程がその後の製品実現に係る工程、製品に及ぼす影響及び前項に規定する工程を外部委託する事業所の能力に応じて定めなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、外部委託に係る工程の管理について外部委託する事業所と合意した場合には、合意した内容を文書化しなければならない。</p> <p>(ソフトウェアの使用)</p> <p>第五条の六 製造販売業者等は、品質管理監督システムにソフトウェアを使用する場合にあっては、当該ソフトウェアの使用に係るバリデーションについて手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項のソフトウェアを品質管理監督システムに初めて使用するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。ただし、正当な理由があるときは、当該ソフトウェアを使用した後に、バリデーションを行うことができる。</p>

	<p>3 製造販売業者等は、品質管理監督システムへのソフトウェアの使用に伴うリスク(当該ソフトウェアの使用が製品の仕様への適合性に及ぼす影響を含む。)に応じて、当該ソフトウェアのバリデーション及び再バリデーションを行わなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、第一項及び第二項に規定するバリデーションから得られた記録を保管しなければならない。</p>
<p>(品質管理監督システムの文書化)</p> <p>第六条 製造販売業者等は、前条第一項の規定により作成する品質管理監督システムに係る文書に、次に掲げる事項(限定第三種医療機器製造販売業者(一般医療機器のうち製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する医療機器以外の医療機器(以下「限定一般医療機器」という。))のみを製造販売する製造販売業者をいう。以下同じ。)にあっては、第一号を除く。)を記載しなければならない。</p> <p>一 品質方針及び品質目標</p> <p>二 品質管理監督システムの基準</p> <p>四 この章に規定する手順及び記録</p> <p>三 各施設における工程について、実効性のある計画的な実施及び管理がなされるようにするために必要な事項</p> <p>五 その他薬事に関する法令の規定により文書化することが求められる事項</p>	<p>(品質管理監督システムの文書化)</p> <p>第六条 製造販売業者等は、第五条第一項の規定により作成する品質管理監督システムに係る文書に、次に掲げる事項(限定第三種医療機器製造販売業者(一般医療機器のうち製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する医療機器以外の医療機器(以下「限定一般医療機器」という。))のみを製造販売する製造販売業者をいう。以下同じ。)にあっては、第一号を除く。)を記載しなければならない。</p> <p>一 品質方針及び品質目標</p> <p>二 品質管理監督システムの基準</p> <p>三 この章に規定する手順及び記録</p> <p>四 各施設における工程について、実効性のある計画的な実施及び管理がなされるようにするために必要な事項</p> <p>五 その他法令の規定等により文書化することが求められる事項</p>
<p>(品質管理監督システム基準書)</p> <p>第七条 製造販売業者等は、次に掲げる事項を記載した品質管理監督システム基準書を作成し、維持しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムの範囲(適用を除外する事項又は非適用とする事項がある場合においては、その詳細及びそれを正当とする理由を含む。)</p> <p>二 品質管理監督システムのために作成した手順書(確立した手順を記載した文書をいう。以下同じ。)の内容又は当該手順書の文書番号その他参照情報</p> <p>三 各工程の相互の関係</p> <p>2 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、品質管理監督システム基準書に、当該品質管理監督システムに係</p>	<p>(品質管理監督システム基準書)</p> <p>第七条 製造販売業者等は、次に掲げる事項を記載した品質管理監督システム基準書を作成し、維持しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムの範囲(適用を除外する事項又は非適用とする事項がある場合においては、その詳細及びそれを正当とする理由を含む。)</p> <p>二 品質管理監督システムのために作成した手順書(確立した手順を記載した文書をいう。以下同じ。)の内容又は当該手順書の文書番号その他参照情報</p> <p>三 各工程の相互の関係</p> <p>2 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、品質管理監督システム基準書に、当該品質管理監督システムに係</p>

<p>る文書の体系の概要を記載しなければならない。</p>	<p>文書の体系の概要を記載しなければならない。</p>
<p>(第六条)</p> <p>2 製造販売業者等は、製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定し、又はこれらの内容を明確にした文書(以下「製品標準書」という。)を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(第六条)</p> <p>3 製造販売業者等は、製品標準書において、各施設における当該製品に係る製造工程の全てを定めるとともに、第四十二条第一項の設置及び第四十三条第一項の業務を行う場合においては、その業務の内容について定めなければならない。</p>	<p>(製品標準書)</p> <p>第七条の二 製造販売業者等は、最終製品ごと又は類似製品グループごとに、品質管理監督システムに係る要求事項(製品要求事項のうち、次の各号に掲げる事項を含む。ただし、正当な理由があるときは、第五号及び第六号の事項を含まないものとする。)を規定し、又はこれらの内容を明確にした文書(以下「製品標準書」という。)を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>一 当該最終製品又は当該類似製品グループに係る医療機器等の一般的名称及び販売名又は類似製品グループの総称、概要、意図した用途に応じた機能、性能及び安全性並びに表示物</p> <p>二 当該最終製品又は当該類似製品グループに係る製品の仕様</p> <p>三 当該最終製品又は当該類似製品グループに係る製品の製造、保管、取扱い及び送達の方法</p> <p>四 当該最終製品又は当該類似製品グループに係る製品の測定及び監視に係る手順</p> <p>五 設置に係る要求事項</p> <p>六 最終製品の供給に附带したサービスに係る業務(以下「附带サービス業務」という。)に係る要求事項</p>
<p>(品質管理監督文書の管理)</p> <p>第八条 製造販売業者等は、前二条その他この章に規定する文書その他品質管理監督システムを実施する上で必要な文書(記録を除く。以下「品質管理監督文書」という。)を管理しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる業務に必要な管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督文書を発行するに当たり、当該品質管理監督文書の妥当性を照査し、その発行を承認すること。</p> <p>二 品質管理監督文書について所要の照査を行い、更新を行うに当たり、その更新を承認すること。</p> <p>三 品質管理監督文書の変更内容及び最新の改訂状況が識別できるようにすること。</p>	<p>(品質管理監督文書の管理)</p> <p>第八条 製造販売業者等は、品質管理監督文書を管理しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる業務に必要な管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督文書を発行するに当たり、当該品質管理監督文書の適切性を照査し、その発行を承認すること。</p> <p>二 品質管理監督文書について所要の照査を行い、更新を行うに当たり、その更新を承認すること。</p> <p>三 品質管理監督文書の変更内容及び最新の改訂状況を識別できるようにすること。</p>

<p>四 品質管理監督文書を改訂した場合は、当該品質管理監督文書の改訂版を利用できるようにすること。</p> <p>五 品質管理監督文書が読みやすく、容易に内容を把握することができる状態にあることを確保すること。</p> <p>六 外部で作成された品質管理監督文書を識別し、その配付を管理すること。</p> <p>七 廃止した品質管理監督文書が意図に反して使用されることを防止すること。当該文書を保持する場合においては、その目的にかかわらず、廃止されたものであることが適切に識別できるようにしておくこと。</p> <p>3 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、品質管理監督文書の変更に当たっては、当該変更の決定の根拠となる情報を入手することができる立場にある、当該品質管理監督文書を最初に承認した部門又はその他のあらかじめ指定した部門に、当該品質管理監督文書への変更を照査させ、当該部門の承認を得ることとしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、品質管理監督文書又はその写しを、少なくとも一部、第六十七条で定める期間保管しなければならない。</p>	<p>四 品質管理監督文書を改訂した場合は、当該品質管理監督文書の改訂版を利用できるようにすること。</p> <p>五 品質管理監督文書が読みやすく、容易に内容を把握することができる状態にあることを確保すること。</p> <p>六 外部で作成された品質管理監督文書を識別し、その配付を管理すること。</p> <p>七 品質管理監督文書の劣化又は紛失を防止すること。</p> <p>八 廃止した品質管理監督文書が意図に反して使用されることを防止すること。当該文書を保持する場合においては、その目的にかかわらず、廃止されたものであることを適切に識別できるようにしておくこと。</p> <p>3 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、品質管理監督文書の変更に当たっては、当該変更の決定の根拠となる情報を入手することができる立場にある、当該品質管理監督文書を最初に承認した部門又はその他のあらかじめ指定した部門に、当該品質管理監督文書への変更を照査させ、当該部門の承認を得ることとしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、品質管理監督文書又はその写しを、少なくとも一部、第六十七条で定める期間保管しなければならない。</p>
<p>(記録の管理)</p> <p>第九条 製造販売業者等は、この章に規定する要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性のある実施を実証するため、読みやすく容易に内容を把握することができ、かつ、検索することができるように記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の記録の識別、保管、保護、検索、保管期間及び廃棄についての所要の管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項の記録を、第六十八条で定める期間保管しなければならない。</p>	<p>(記録の管理)</p> <p>第九条 製造販売業者等は、この省令に規定する要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性のある実施を実証するために必要な記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の記録の識別、保管、セキュリティ確保(当該記録について、漏えい、滅失又は毀損の防止その他安全管理を行うことをいう。)完全性確保(当該記録が正確であり、完全である状態を保つことをいう。)検索、保管期間及び廃棄についての所要の管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、保有する個人情報を適正に管理するための方法を定め、当該方法に従って、個人情報の管理を実施しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、第一項の記録について、読みやすく容易に内容を把握することができ、かつ、検索できるようにしなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、第一項の記録を、第六十八条で定める期間保管しなければならない。</p>

<p>第三節 管理監督者の責任 (管理監督者の関与)</p> <p>第十条 管理監督者は、品質管理監督システムの確立及び実施並びにその実効性の維持に責任をもって関与していることを、次に掲げる業務(限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者にあつては、第四号及び第五号に掲げる業務に限る。)を行うことによって実証しなければならない。</p> <p>五 法令の規定等及び製品要求事項のうち製品受領者が要求する事項(以下「製品受領者要求事項」という。)(限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者にあつては、法令の規定等に限る。)に適合することの重要性を、全ての施設に周知すること。</p> <p>一 品質方針を定めること。 二 品質目標が定められているようにすること。 三 第十八条第一項に規定する照査を実施すること。 四 資源が利用できる体制を確保すること。</p>	<p>第三節 管理監督者の責任 (管理監督者の関与)</p> <p>第十条 管理監督者は、品質管理監督システムの確立及び実施並びにその実効性の維持に責任をもって関与していることを、次に掲げる業務(限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者にあつては、第一号及び第五号に掲げる業務に限る。)を行うことによって実証しなければならない。</p> <p>一 法令の規定等及び製品要求事項のうち製品受領者が要求する事項(製品受領者への最終製品の送達及び製品受領者が最終製品を受領した後の業務に係る要求事項を含む。以下「製品受領者要求事項」という。)(限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者にあつては、法令の規定等に限る。)に適合することの重要性を、全ての施設に周知すること。 二 品質方針を定めること。 三 品質目標が定められているようにすること。 四 第十八条第一項に規定する照査を実施すること。 五 資源が利用できる体制を確保すること。</p>
<p>(製品受領者の重視)</p> <p>第十一条 管理監督者(限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者を除く。次条から第十四条まで、第十六条及び第十八条において同じ。)は、製品受領者要求事項が明確にされ、かつ、製品が当該製品受領者要求事項に適合しているようにしなければならない。</p>	<p>(製品受領者の重視)</p> <p>第十一条 管理監督者(限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者を除く。次条から第十四条まで、第十六条及び第十八条において同じ。)は、製品受領者要求事項が明確にされ、かつ、最終製品が当該製品受領者要求事項に適合しているようにしなければならない。</p>
<p>(品質方針)</p> <p>第十二条 管理監督者は、品質方針が次に掲げる条件に適合しているようにしなければならない。</p> <p>一 製品の品質に係る製造販売業者等の意図に照らし適切なものであること。 二 要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性の維持について、管理監督者が責任をもって関与することを規定していること。 三 品質目標の策定及び照査に当たったの枠組みとなるものであること。 四 全ての施設に周知され、理解されていること。 五 妥当性を維持するために照査されていること。</p>	<p>(品質方針)</p> <p>第十二条 管理監督者は、品質方針が次に掲げる条件に適合しているようにしなければならない。</p> <p>一 製品の品質に係る製造販売業者等の意図に照らし適切なものであること。 二 要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性の維持について、管理監督者が責任をもって関与することを規定していること。 三 品質目標の策定及び照査に当たったの枠組みとなるものであること。 四 全ての施設に周知され、理解されていること。 五 適切性を維持するために照査されていること。</p>
<p>(品質目標)</p> <p>第十三条 管理監督者は、各施設において、各部門及び各階層に応じた品質目標(製品要求事項への適合のために必要な目標を含む。)が定められているようにしなければならない。</p>	<p>(品質目標)</p> <p>第十三条 管理監督者は、各施設において、各部門及び各階層に応じた品質目標(製品要求事項への適合のために必要な目標を含む。)が定められているようにしなければならない。</p>

<p>2 前項の品質目標は、その達成状況を評価しうるものであって、かつ、品質方針との整合性のとれたものとしなければならない。</p>	<p>2 管理監督者は、前項の品質目標が、その達成状況を評価しうるものであって、かつ、品質方針との整合性のとれたものとされているようにしなければならない。</p>
<p>(品質管理監督システムの計画の策定) 第十四条 管理監督者は、品質管理監督システムが第五条の規定及び品質目標に適合するよう、その実施に当たっての計画が策定されているようにしなければならない。</p>	<p>(品質管理監督システムの計画の策定) 第十四条 管理監督者は、品質管理監督システムが第五条の規定及び品質目標に適合するよう、その実施に当たっての計画が策定されているようにしなければならない。</p>
<p>2 管理監督者は、品質管理監督システムの変更を計画し、実施する場合においては、品質管理監督システムが不備のないものであることを維持しなければならない。</p>	<p>2 管理監督者は、品質管理監督システムの変更を計画し、実施する場合においては、品質管理監督システムが不備のないものであることを維持しなければならない。</p>
<p>(責任及び権限) 第十五条 管理監督者は、全ての施設において、各部門及び当該部門の構成員に係る責任及び権限が定められ、文書化され、周知されているようにしなければならない。 2 管理監督者は、品質に影響を及ぼす業務を管理監督し、実施し、又は検証する者の全てについて、相互の関係を定め、当該職務を行うために必要な独立性を確保するとともに、必要な責任及び権限が与えられているようにしなければならない。</p>	<p>(責任及び権限) 第十五条 管理監督者は、全ての施設において、各部門及び当該部門の構成員に係る責任及び権限が定められ、文書化され、周知されているようにしなければならない。 2 管理監督者は、品質に影響を及ぼす業務を管理監督し、実施し、又は検証する者の全てについて、相互の関係を明確にし、文書化するとともに、当該業務を行うために必要な独立性が確保され、必要な権限が与えられているようにしなければならない。</p>
<p>(管理責任者) 第十六条 管理監督者は、製造販売業者等の役員、管理職の地位にある者その他これに相当する者のうちから製造販売業者等の品質管理監督システムの実施及び維持の責任者(以下「管理責任者」という。)を任命しなければならない。 2 管理監督者は、管理責任者に、次に掲げる業務に係る責任及び権限を与えなければならない。 一 工程が確立され、実施されるとともに、その実効性が維持されているようにすること。 二 品質管理監督システムの実施状況及びその改善の必要性について管理監督者に報告すること。 三 全ての施設において、法令の規定等及び製品受領者要求事項についての認識が向上するようにすること。</p>	<p>(管理責任者) 第十六条 管理監督者は、製造販売業者等の役員、管理職の地位にある者その他これに相当する者のうちから製造販売業者等の品質管理監督システムの実施及び維持の責任者(以下「管理責任者」という。)を任命しなければならない。 2 管理監督者は、管理責任者に、次に掲げる業務に係る責任を負わせ、かつ、当該業務に係る権限を与えなければならない。 一 工程が明確にされ、文書化されているようにすること。 二 品質管理監督システムの実効性及びその改善の必要性について管理監督者に報告すること。 三 全ての施設において、法令の規定等及び品質管理監督システムに係る要求事項についての認識が向上するようにすること。</p>
<p>(内部情報伝達) 第十七条 管理監督者は、各施設内及び各施設間において、適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立するとともに、品質管理監督シス</p>	<p>(内部情報伝達) 第十七条 管理監督者は、各施設内及び各施設間において、適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立するとともに、品質管理監督シス</p>

<p>テムの実効性に関わる情報交換が確実に行われることを担保しなければならない</p>	<p>テムの実効性に関わる情報交換が確実に行われることを担保しなければならない</p>
<p>(管理監督者照査) 第十八条 管理監督者は、品質管理監督システムについて、その妥当性及び実効性の維持を確認するための照査(品質管理監督システム(品質方針及び品質目標を含む。)の改善又は変更の必要性の評価を含む。以下「管理監督者照査」という。)を、あらかじめ定めた間隔で行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、管理監督者照査の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(管理監督者照査) 第十八条 製造販売業者等は、品質管理監督システムについて、その適切性、妥当性及び実効性の維持を確認するための照査(品質管理監督システム(品質方針及び品質目標を含む。)の改善又は変更の必要性の評価を含む。以下「管理監督者照査」という。)に係る手順(実施の間隔を含む。)を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 管理監督者は、前項で文書化された手順に従って、あらかじめ定めた間隔で管理監督者照査を実施しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、管理監督者照査の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(管理監督者照査に係る工程入力情報) 第十九条 管理監督者照査は、次に掲げる工程入力情報に基づき行わなければならない。</p> <p>二 製品受領者からの意見</p> <p>一 監査の結果 三 工程の実施状況及び製品要求事項(限定一般医療機器に係る製品にあっては、工程の実施状況に限る。)への適合性 四 是正措置(不適合(この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。)の再発を防止するために不適合の原因を除去する措置をいう。以下同じ。)及び予防措置(起こり得る不適合の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。以下同じ。)の状況 五 従前の管理監督者照査の結果を受けて採った措置 六 品質管理監督システムに影響を及ぼすおそれのある変更 七 部門、構成員等からの改善のための提案 八 前回の管理監督者照査の後において、新たに制定され、又は改正された薬事に関する法令の規定</p>	<p>(管理監督者照査に係る工程入力情報) 第十九条 管理監督者は、次に掲げる工程入力情報に基づき、管理監督者照査を行わなければならない。</p> <p>一 製品受領者及び供給者のからの意見 二 苦情の処理 三 厚生労働大臣、都道府県知事、令第三十七条の二十三に規定する医療機器等適合性調査実施者又は外国若しくはその地域の規制当局への報告 四 監査 五 工程の実施状況 六 製品要求事項(限定一般医療機器に係る製品にあっては、工程の実施状況に限る。)への適合性 七 是正措置(不適合(この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。)の再発を防止するために不適合の原因を除去する措置をいう。以下同じ。)の状況 八 予防措置(起こり得る不適合の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。以下同じ。)の状況 九 従前の管理監督者照査の結果を受けて採った措置 十 品質管理監督システムに影響を及ぼすおそれのある変更 十一 部門、構成員等からの改善のための提案 十二 前回の管理監督者照査の後において、新たに制定され、又は改正された法令の規定等</p>
<p>(管理監督者照査に係る工程出力情報) 第二十条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、管理監督者照</p>	<p>(管理監督者照査に係る工程出力情報) 第二十条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、管理監督者照</p>

<p>査から次に掲げる事項(限定一般医療機器に係る製品にあっては、第二号に掲げる事項を除く。)に係る情報を得て、所要の措置を採らなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システム及び工程の実効性の維持に必要な改善</p> <p>二 製品受領者要求事項に関連した製品の改善</p> <p>三 次条に規定する必要な資源</p>	<p>から得られた次に掲げる事項(限定一般医療機器に係る製品にあっては、第二号に掲げる事項を除く。)に係る情報を記録するとともに、所要の措置を採らなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システム及び工程の適切性、妥当性及び実効性の維持に必要な改善</p> <p>二 製品受領者要求事項に関連した製品の改善</p> <p>三 前回の管理監督者照査の後において、新たに制定され、又は改正された法令の規定等への対応</p> <p>四 次条に規定する必要な資源</p>
<p>第四節 資源の管理監督 (資源の確保)</p> <p>第二十一条 製造販売業者等は、次に掲げる業務に必要な資源を明確にし、確保しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムを実施するとともに、その実効性を維持すること。</p> <p>二 法令の規定等及び製品受領者要求事項(限定第三種医療機器製造販売業者にあっては、法令の規定等に限る。)に適合すること。</p>	<p>第四節 資源の管理監督 (資源の確保)</p> <p>第二十一条 製造販売業者等は、次に掲げる業務に必要な資源を明確にし、確保しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムを実施するとともに、その実効性を維持すること。</p> <p>二 品質管理監督システムを法令の規定等及び製品受領者要求事項(限定第三種医療機器製造販売業者にあっては、法令の規定等に限る。)に適合させること。</p>
<p>(品質業務従事者の能力)</p> <p>第二十二条 製造販売業者等は、製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する全ての者について、関連する教育訓練、技能及び経験に基づき、業務に必要な能力を有することを担保しなければならない。</p>	<p>(品質業務従事者の能力)</p> <p>第二十二条 製造販売業者等は、製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する全ての者について、関連する教育訓練、技能及び経験に基づき、業務に必要な能力を有することを担保しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の全ての者に対する適切な教育訓練の実施に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>
<p>(能力、認識及び教育訓練)</p> <p>第二十三条 製造販売業者等は、次に掲げる業務(限定第三種医療機器製造販売業者にあっては、第三号に掲げる業務を除く。)を行わなければならない。</p> <p>一 製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する者にどのような能力が必要かを明確にすること。</p> <p>二 前号の能力を取得させるために教育訓練の実施その他の措置を採ること。</p> <p>三 前号の措置の実効性を評価すること。</p> <p>四 全ての構成員が、自らの業務の意味及び重要性を認識するとともに、品質目標の達成に向けて自らの貢献の方途を認識しているようにすること。</p> <p>五 構成員の教育訓練、技能及び経験について適切な記録を作成し、これを保管すること。</p>	<p>(能力、認識及び教育訓練)</p> <p>第二十三条 製造販売業者等は、次に掲げる業務(限定第三種医療機器製造販売業者にあっては、第三号に掲げる業務を除く。)を行わなければならない。</p> <p>一 製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する者にどのような能力が必要かを明確にすること。</p> <p>二 前号の能力を取得又は維持させるために教育訓練の実施その他の措置を採ること。</p> <p>三 前号の措置の実効性を評価すること。</p> <p>四 全ての構成員が、自らの業務の意味及び重要性を認識するとともに、品質目標の達成に向けて自らの貢献の方途を認識しているようにすること。</p> <p>五 構成員の教育訓練、技能及び経験について適切な記録を作成し、これを保管すること。</p>
<p>(業務運営基盤)</p> <p>第二十四条 製造販売業者等は、</p>	<p>(業務運営基盤)</p> <p>第二十四条 製造販売業者等は、業務運営基盤に</p>

<p>各施設の建物、作業室及びこれらに附属する水道その他の設備、 工程に係る設備（ソフトウェアを含む。） 輸送、情報の伝達等製品の製造を支援するサービス その他の製品要求事項への適合の達成に必要な次に掲げる業務運営基盤を明確にし、提供し、維持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、業務運営基盤の保守業務又はその欠如が製品の品質に影響を及ぼすおそれがある場合においては、当該保守業務に係る要求事項（保守業務の頻度に係る要求事項を含む。）を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。ただし、限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、当該保守業務について適切な運用を確立するとともに、これを文書化すれば足りるものとする。</p> <p>3 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、業務運営基盤の保守業務に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>関し、製品要求事項への適合の達成、製品の混同の防止及び製品の適切な取扱いの確保のために必要な要求事項（正当な理由がない限り、次の各号に掲げるものを含む。）を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 各施設の建物、作業室及びこれらに附属する水道その他の設備 二 工程に係る設備（ソフトウェアを含む。） 三 輸送、情報の伝達等製品実現を支援するサービス</p> <p>2 製造販売業者等は、保守業務又はその欠如が製品の品質に影響を及ぼすおそれがある場合においては、正当な理由がない限り、製造、作業環境の管理並びに監視及び測定に係る設備の保守業務に係る要求事項（当該保守業務の実施の間隔に係る要求事項を含む。）を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。ただし、限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、当該保守業務について適切な運用を確立するとともに、これを文書化すれば足りるものとする。</p> <p>3 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、業務運営基盤の保守業務に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>（作業環境）</p> <p>第二十五条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条から第三十六条までにおいて同じ。）は、製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。以下この条から第三十六条までにおいて同じ。）を製品要求事項に適合させるために必要な作業環境を明確にし、管理監督しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、作業環境の条件が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある工程については、当該作業環境の条件に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、当該作業環境の条件を監視し、管理するための手順又は作業指図に係る体系を確立し、かつ、これらを文書化しなければならない。ただし、第四十一条第一項第一号又は第二号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。</p>	<p>（作業環境）</p> <p>第二十五条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条から第三十六条の二までにおいて同じ。）は、製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。以下この条から第三十六条までにおいて同じ。）を製品要求事項に適合させるために必要な作業環境に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、作業環境の条件が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある工程については、当該作業環境の条件に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、当該作業環境の条件を監視し、管理するための手順に係る体系を確立し、これを文書化しなければならない。ただし、第四十一条第一項第一号又は第二号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。</p>

<p>2 製造販売業者等は、構成員と製品等又は作業環境との接触が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある工程については、構成員の健康状態、清浄の程度並びに作業衣等に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。ただし、第四十一条第一項第一号又は第二号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。</p> <p>4 製造販売業者等は、特殊な作業環境の条件下で一時的に作業することが求められる全ての構成員について、第二十三条第二号に規定する教育訓練を受けさせ、又は同号に規定する教育訓練を受けた構成員に監督させなければならない。</p>	<p>3 製造販売業者等は、構成員と製品等又は作業環境との接触が当該製品に係る医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性に悪影響を及ぼすおそれがある工程については、構成員の健康状態、清浄の程度並びに作業衣等に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。ただし、第四十一条第一項第一号又は第二号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。</p> <p>4 製造販売業者等は、特殊な作業環境の条件下で一時的に作業することが求められる全ての構成員が業務に必要な能力を有することを担保し、又は業務に必要な能力を有することを担保した構成員に他の構成員を監督させなければならない。</p>
<p>5 製造販売業者等は、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、他の製品等、作業環境又は構成員の汚染を防止するために、汚染された又は汚染された可能性のある製品等の管理(第四十七条第三項の規定による識別を含む。)に関する実施要領を策定し、当該実施要領に基づく適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p>	<p>(汚染管理)</p> <p>第二十五条の二 製造販売業者等は、正当な理由がない限り、他の製品等、作業環境又は構成員の汚染を防止するために、汚染された又は汚染された可能性のある製品等の管理(第四十七条第三項の規定による識別を含む。)に関する計画を策定し、当該実施要領に基づく適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、異物又は微生物等による滅菌医療機器等の汚染の防止及び当該工程の清浄の維持に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p>
<p>第五節 製品実現 (製品実現計画)</p> <p>第二十六条 製造販売業者等は、製品実現に必要な工程について、計画を策定するとともに、確立しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の計画(以下「製品実現計画」という。)と、品質管理監督システムに係るその他の工程等に係る要求事項との整合性を確保しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、リスクマネジメントに係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品実現計画の策定に当たっては、次に掲げる事項を、明確化しなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る品質目標及び製品要求事</p>	<p>第五節 製品実現 (製品実現計画)</p> <p>第二十六条 製造販売業者等は、製品実現に必要な工程について、計画を策定するとともに、確立しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の計画(以下「製品実現計画」という。)と、品質管理監督システムに係るその他の工程等に係る要求事項との整合性を確保しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、リスクマネジメントに係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品実現計画の策定に当たっては、正当な理由がない限り、次に掲げる事項を、明確化しなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る品質目標及び製品要求事</p>

<p>項</p> <p>二 当該製品に固有の工程、当該工程に係る文書の策定及び所要の資源の確保の必要性</p> <p>三 所要の検証、バリデーション、監視、測定及び試験検査に係る業務であって当該製品に固有のもの並びに製品の出荷の可否を決定するための基準(以下「出荷可否決定基準」という。)</p> <p>四 製品実現に係る工程及びその結果としての製品が製品要求事項に適合していることを実証するために必要な記録</p> <p>4 製品実現計画は、製造販売業者等が当該製品実現計画を実行するに当たって適した形式で作成しなければならない。</p>	<p>項</p> <p>二 当該製品に固有の工程、当該工程に係る文書の策定及び所要の資源の確保の必要性(業務運営基盤及び作業環境を含む。)</p> <p>三 所要の検証、バリデーション、監視、測定、試験検査、取扱い、保管、流通及び追跡可能性の確保に係る業務であって当該製品に固有のもの並びに製品の製造が次の段階に進むことを許可するための基準及び最終製品の出荷の可否を決定するための基準(以下「出荷可否等決定基準」という。)</p> <p>四 製品実現に係る工程及びその結果としての製品が製品要求事項に適合していることを実証するために必要な記録</p> <p>6 製造販売業者等は、実行するに当たって適した形式で、製品実現計画を作成しなければならない。</p>
<p>(製品要求事項の明確化)</p> <p>第二十七条 製造販売業者等は、次に掲げる事項を製品要求事項として明確にしなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る製品受領者要求事項(製品受領者への製品の送達及び製品受領者が製品を受領した後の業務に係る要求事項を含む。)</p> <p>二 製品受領者が明示してはいないものの、製品受領者が当該製品についてあらかじめ指定し、又は意図した用途であって、製造販売業者等にとって既知のものに必要な要求事項</p> <p>三 法令の規定等のうち、当該製品に関するもの</p> <p>四 その他製造販売業者等が必要と判断した当該製品に係る要求事項</p>	<p>(製品要求事項の明確化)</p> <p>第二十七条 製造販売業者等は、次に掲げる事項を製品要求事項として明確にしなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る製品受領者要求事項</p> <p>二 製品受領者が明示してはいないものの、製品受領者が当該製品についてあらかじめ指定し、又は意図した用途であって、製造販売業者等にとって既知のものに係る要求事項</p> <p>三 法令の規定等のうち、当該製品に関するもの</p> <p>四 当該製品に係る医療機器等の安全かつ適正な使用又は操作のために必要な使用者に対する教育訓練に係る要求事項</p> <p>五 その他製造販売業者等が必要と判断した当該製品に係る要求事項</p>
<p>(製品要求事項の照査)</p> <p>第二十八条 製造販売業者等は、製品の供給に関与するに当たって、あらかじめ、製品要求事項の照査を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の照査を実施するに当たっては、次に掲げる事項を確認しなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る製品要求事項が定められ、文書化されていること。</p> <p>二 製品受領者との取決め又は製品受領者からの指示における要求事項が従前に提示されたものと相違する場合においては、当該相</p>	<p>(製品要求事項の照査)</p> <p>第二十八条 製造販売業者等は、最終製品を出荷するに当たって、あらかじめ、製品要求事項の照査を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の照査を実施するに当たっては、次に掲げる事項を確認しなければならない。</p> <p>一 当該最終製品に係る製品要求事項が定められ、文書化されていること。</p> <p>二 製品受領者との取決めに変更があった場合又は製品受領者からの指示における要求事項が従前に提示されたものと相違する場</p>

<p>違点について、製品受領者と合意していること。</p> <p>三 各施設が、定められた要求事項に適合する能力を有していること。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項の照査の結果に係る記録及び当該照査の結果に基づき採った措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、製品受領者が要求事項を書面で示さない場合においては、当該要求事項を受諾するに当たり、あらかじめ、その製品受領者要求事項の内容を確認しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品要求事項が変更された場合においては、関連する文書が改訂されるようにするとともに、関連する構成員に対し、変更後の製品要求事項を確実に周知し、理解させなければならない。</p>	<p>合においては、当該相違点について、製品受領者と合意していること。</p> <p>三 法令の規定等に基づく要求事項に適合していること。</p> <p>四 使用者が前条第四号の教育訓練を利用できるようにすること。</p> <p>五 各施設が、定められた要求事項に適合する能力を有していること。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項の照査の結果に係る記録並びに当該照査の結果に基づき採った措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、製品受領者が要求事項を書面で示さない場合においては、当該要求事項を受諾するに当たり、あらかじめ、その製品受領者要求事項の内容を確認しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品要求事項が変更された場合においては、関連する文書が改訂されるようにするとともに、関連する構成員に対し、変更後の製品要求事項を確実に周知し、理解させなければならない。</p>
<p>(製品受領者との間の情報等の交換)</p> <p>第二十九条 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関する製品受領者との間の相互の情報又は意見の交換のための実効性のある方法を明確にし、これを実施しなければならない。</p> <p>一 製品情報</p> <p>二 問合せ、契約及び注文(これらの変更を含む。)</p> <p>三 製品受領者からの意見(苦情を含む。)</p> <p>四 第六十二条第二項に規定する通知書</p>	<p>(情報等の交換)</p> <p>第二十九条 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関する製品受領者との間の相互の情報又は意見の交換のための実効性のある方法を定め、当該方法に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 製品情報</p> <p>二 問合せ、契約及び注文(これらの変更を含む。)</p> <p>三 製品受領者からの意見(苦情を含む。)</p> <p>四 第六十二条第二項に規定する通知書</p> <p>2 製造販売業者等は、法令の規定等に基づく要求事項に従い、厚生労働省、都道府県知事又は令第三十七条の二十三に規定する医療機器等適合性調査実施者との意思疎通を図らなければならない。</p>
<p>(設計開発計画)</p> <p>第三十条 製造販売業者等は、製品の設計開発のための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発の計画(以下「設計開発計画」という。)を策定するとともに、設計開発を管理しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、設計開発計画を文書化し、設計開発の進行に応じ適切に更新しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発計画の策定にお</p>	<p>(設計開発計画)</p> <p>第三十条 製造販売業者等は、製品の設計開発のための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発の計画(以下「設計開発計画」という。)を策定するとともに、設計開発を管理しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、正当な理由がない限り、設計開発計画を文書化し、設計開発の進行に応じ適切に更新しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、設計開発計画の策定にお</p>

<p>いて、次に掲げる事項を明確にしなければならない。</p> <p>一 設計開発の段階</p> <p>二 設計開発の各段階における適切な照査、検証、バリデーション及び設計移管業務(設計開発からの工程出力情報について、あらかじめ、実際の製造に見合うものであるかどうかについて検証した上で、製造工程に係る仕様とする業務をいう。)</p> <p>三 設計開発に係る部門又は構成員の責任及び権限</p>	<p>いて、次に掲げる事項を明確にしなければならない。</p> <p>一 設計開発の段階</p> <p>二 設計開発の各段階における適切な照査</p> <p>三 設計開発の各段階における適切な検証、バリデーション及び設計移管業務(設計開発からの工程出力情報について、あらかじめ、実際の製造に見合うものであるかどうかについて検証した上で、製造工程に係る仕様とする業務をいう。以下同じ。)</p> <p>四 設計開発に係る部門又は構成員の責任及び権限</p> <p>五 設計開発において工程入力情報から工程出力情報への追跡可能性を確保する方法</p> <p>六 設計開発に必要な資源</p>
<p>4 製造販売業者等は、実効性のある情報又は意見の交換並びに責任及び権限の明確な割当てがなされるようにするために、設計開発に関与する各者間の連絡を管理監督しなければならない。</p>	
<p>(設計開発への工程入力情報)</p> <p>第三十一条 製造販売業者等は、設計開発を行う場合にあつては、製品要求事項に関連した次に掲げる設計開発への工程入力情報を明確にするとともに、当該工程入力情報に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>一 意図した用途に応じた機能、性能及び安全性に係る製品要求事項</p> <p>四 法令の規定等に基づく要求事項</p> <p>三 第二十六条第五項に規定するリスクマネジメントに係る工程出力情報たる要求事項</p> <p>二 従前の類似した設計開発から得られた情報であつて、当該設計開発への工程入力情報として適用可能な要求事項</p> <p>五 その他設計開発に必須の要求事項</p> <p>2 製造販売業者等は、前項に規定する設計開発への工程入力情報について、その妥当性を照査し、承認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項各号に掲げる要求事項について、漏れがなく、不明確ではなく、かつ、互いに相反することがないようにしなければならない。</p>	<p>(設計開発への工程入力情報)</p> <p>第三十一条 製造販売業者等は、設計開発を行う場合にあつては、製品要求事項に関連した次の各号に掲げる設計開発への工程入力情報を明確にするとともに、当該工程入力情報に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、第四号の工程入力情報を明確にしないこと又は第四号の工程入力情報に係る記録を作成せず、若しくはこれを文書化しないことについて正当な理由があるときは、この限りでない。</p> <p>一 意図した用途に応じた機能、性能、使用性及び安全性に係る製品要求事項</p> <p>二 法令の規定等に基づく要求事項</p> <p>三 第二十六条第五項に規定するリスクマネジメントに係る工程出力情報たる要求事項</p> <p>四 当該設計開発に類似した設計開発(従前のものに限る。)から得られた情報であつて、当該設計開発への工程入力情報として適用可能な要求事項</p> <p>五 その他設計開発に必須の要求事項</p> <p>2 製造販売業者等は、前項に規定する設計開発への工程入力情報について、その適切性を照査し、承認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項各号に掲げる要求事項について、漏れがなく、不明確でなく、かつ、互いに相反することがないようにしなければならない。</p>
<p>(設計開発からの工程出力情報)</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報について、次に掲げる条件に適合するもの</p>	<p>(設計開発からの工程出力情報)</p> <p>第三十二条 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報について、次に掲げる条件に適合</p>

<p>としなければならない。</p> <p>一 前条に規定する設計開発への工程入力情報たる要求事項に適合するものであること。</p> <p>二 購買、製造及びサービスの提供のために適切な情報を提供するものであること。</p> <p>三 出荷可否決定基準を含み、又は当該出荷可否決定基準を参照できるものであること。</p> <p>四 製品の安全かつ適正な使用方法又は操作方法に不可欠な当該製品の特性を規定しているものであること。</p> <p>第三十二条 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報を、設計開発への工程入力情報と対比した検証を可能とする形式にしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発から工程の次の段階に進むことを許可するに当たり、あらかじめ、当該設計開発からの工程出力情報について承認しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>するものとしなければならない。</p> <p>一 前条に規定する設計開発への工程入力情報たる要求事項に適合するものであること。</p> <p>二 購買、製造及びサービスの提供のために適切な情報を提供するものであること。</p> <p>三 出荷可否等決定基準を含み、又は当該出荷可否等決定基準を参照できるものであること。</p> <p>四 製品に係る医療機器等の安全かつ適正な使用方法又は操作方法に不可欠な当該医療機器等の特性を規定しているものであること。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報を、設計開発への工程入力情報と対比した検証を可能とする形式にしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発から次の段階に進むことを許可するに当たり、あらかじめ、当該設計開発からの工程出力情報について承認しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(設計開発照査)</p> <p>第三十三条 製造販売業者等は、設計開発について、その適切な段階において、設計開発計画に従い、次に掲げる事項を目的とした体系的な照査(以下「設計開発照査」という。)を実施しなければならない。</p> <p>一 設計開発の結果が全ての要求事項に適合することができるかどうかについて評価すること。</p> <p>二 設計開発に問題がある場合においては、当該問題の内容を識別できるようにするとともに、必要な措置を提案すること。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発照査に、当該設計開発照査の対象となっている設計開発段階に関連する部門の代表者及び当該設計開発に係る専門家を参加させなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発照査の結果の記録(当該結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。)を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(設計開発照査)</p> <p>第三十三条 製造販売業者等は、設計開発について、その適切な段階において、設計開発計画及び設計開発を照査する上で必要な取決め(文書化されたものに限る。)に従い、次に掲げる事項を目的とした体系的な照査(以下「設計開発照査」という。)を実施しなければならない。</p> <p>一 設計開発の結果が全ての要求事項に適合することができるかどうかについて評価すること。</p> <p>二 設計開発に問題がある場合においては、当該問題の内容を識別できるようにするとともに、必要な措置を提案すること。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発照査に、当該設計開発照査の対象となっている設計開発の工程に関連する部門の代表者及び当該設計開発に係る専門家を参加させなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発照査の結果並びにその結果に基づき採った全ての所要の措置の記録(当該設計開発照査の対象となっている設計開発、当該設計開発照査に参加した者及び当該設計開発照査を実施した日に係る情報を含む。)を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(設計開発の検証)</p> <p>第三十四条 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報が第三十二条第三項第一号に掲</p>	<p>(設計開発の検証)</p> <p>第三十四条 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報が第三十二条第三項第一号に掲</p>

<p>げる条件に適合している状態を確保するために、設計開発計画に従い、検証を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の検証の結果の記録（当該検証の結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>げる条件に適合している状態を確保するために、設計開発計画及び設計開発を検証する上で必要な取決め（以下「設計開発検証計画」という。）に従い、検証を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発検証計画（当該検証の方法、判定基準及び統計学的方法（検体の数の設定の根拠を含む。）を含む。ただし、正当な理由があるときは、統計学的方法を含まないものとする。）を策定しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者は、検証の対象とされた製品に係る医療機器等が他の機械器具等と一体で使用又は操作される医療機器等である場合においては、当該一体の状態を維持したまま検証を実施しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、第一項の検証の結果及び結論の記録（当該検証の結果及び結論に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>（設計開発バリデーション）</p> <p>第三十五条 製造販売業者等は、設計開発された製品を、あらかじめ規定された機能若しくは性能又は意図した用途に係る要求事項に適合するものとするため、当該製品に係る設計開発計画に従い、当該設計開発のバリデーション（以下この条において「設計開発バリデーション」という。）を実施しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、設計開発に係る医療機器等が法第二十三条の二の五第三項に規定する厚生労働省令で定める医療機器等である場合又は法第二十三条の二の九第四項に規定する厚生労働省令で定める医療機器等である場合にあっては、これらの規定に基づき行う資料の</p>	<p>（設計開発バリデーション）</p> <p>第三十五条 製造販売業者等は、設計開発された製品を、あらかじめ規定された機能若しくは性能又は意図した用途に係る要求事項に適合するものとするため、当該製品に係る設計開発計画その他設計開発を行う上で必要な取決めに従い、当該設計開発のバリデーション（以下この条において「設計開発バリデーション」という。）を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発のバリデーションの計画（正当な理由がない限り、当該バリデーションの方法、判定基準及び統計学的方法（検体の数の設定の根拠を含む。）を含む。）を策定しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等が類似製品グループを構成する最終製品のうちから選択した一の最終製品（当該類似製品グループを構成する全ての最終製品（以下「全構成製品」という。）を代表するものに限る。）について設計開発バリデーションを実施したときは、当該全構成製品について設計開発バリデーションを実施したものとみなす。</p> <p>4 製造販売業者等は、初回の製造に係る一群の医療機器等及びロット（これらと同等であるものを含む。）を考慮して前項の選択を行うとともに、当該選択の根拠の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、設計開発に係る医療機器等が法第二十三条の二の五第三項に規定する厚生労働省令で定める医療機器等である場合又は法第二十三条の二の九第四項に規定する厚生労働省令で定める医療機器等である場合にあっては、これらの規定に基づき行う資料の</p>

<p>収集及び作成を、設計開発バリデーションの一部として実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製品の出荷を行うに当たり、あらかじめ、設計開発バリデーションを完了しなければならない。ただし、当該製品に係る医療機器等の使用時の組立て若しくは設置の後でなければバリデーションを行うことができない場合においては、当該医療機器等の使用者への受渡しまでに設計開発バリデーションを行わなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発バリデーションの結果の記録(当該バリデーションの結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。)を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>収集及び作成を、設計開発バリデーションの一部として実施しなければならない。</p> <p>6 設計開発に係る医療機器等が法第二十三条の二の五第三項に規定する厚生労働省令で定める医療機器等である場合においては、製造販売業者等が当該資料の収集及び作成を目的として行った当該設計開発に係る医療機器等に係る製品の送達は、最終製品の出荷とみなさない。</p> <p>7 製造販売業者等は、バリデーションの対象とされた製品に係る医療機器等が他の機械器具等と一体で使用又は操作される医療機器等である場合においては、当該一体の状態を維持したままバリデーションを実施しなければならない。</p> <p>8 製造販売業者等は、最終製品の出荷を行うに当たり、あらかじめ、設計開発バリデーションを完了しなければならない。ただし、当該最終製品に係る医療機器等の使用時の組立て若しくは設置の後でなければバリデーションを行うことができない場合においては、当該医療機器等の出荷までに設計開発バリデーションを行わなければならない。</p> <p>9 製造販売業者等は、設計開発バリデーションから得られた記録(当該バリデーションの結果に基づき所要の措置を採った場合においては、当該措置に係る記録を含む。)を保管しなければならない。</p>
<p style="text-align: center;">来</p>	<p>(設計移管業務)</p> <p>第三十五条の二 製造販売業者等は、設計移管業務について、次に掲げる事項を検証するための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 製造工程に係る仕様を決定する前に、設計開発からの工程出力情報が実際の製造に見合うものであること。</p> <p>二 製造工程に係る仕様を決定する前に、決定しようとする仕様の製造工程を経ることによって適合製品(製品要求事項に適合する製品をいう。以下同じ。)を製造できること。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計移管業務を行った場合においては、その結果及び結論に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>

<p>(設計開発の変更の管理)</p> <p>第三十六条 製造販売業者等は、設計開発の変更を行った場合においては、当該変更の内容を識別できるようにするとともに、当該変更に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発の変更を実施するに当たり、あらかじめ、照査、検証及びバリデーションを適切に行い、承認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の規定による設計開発の変更の照査の範囲を、当該変更が構成部品等及び既に出荷された製品に及ぼす影響の評価を含むものとしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、第二項の規定による変更の照査の結果に係る記録(当該照査の結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。)を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(設計開発の変更の管理)</p> <p>第三十六条 製造販売業者等は、設計開発の変更に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発の変更を実施する場合においては、当該変更が医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性、使用性並びに法令の規定等への適合性に与える影響を検証しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発の変更を実施するに当たり、当該変更前の設計開発から識別しなければならない</p> <p>4 製造販売業者等は、設計開発の変更を実施する場合においては、第二項の検証のほか、あらかじめ、次の各号に掲げる業務を行わなければならない。ただし、第三号の業務を行わないことについて正当な理由があるときは、この限りでない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一 当該変更の照査 二 当該変更の検証(第二項の検証を除く。) 三 当該変更のバリデーション 四 当該変更の承認 <p>5 製造販売業者等は、前項第一号の照査の範囲を、設計開発の変更が、構成部品等、既に出荷された最終製品、リスクマネジメントに係る工程入力情報又は工程出力情報及び製品実現に係る工程に及ぼす影響の評価を含むものとしなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、第四項第一号項の規定による変更及び変更の照査の結果及び結論に係る記録(当該照査の結果及び結論に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。)を作成し、これを保管しなければならない。</p>
	<p>(設計開発に係る文書)</p> <p>第三十六条の二 製造販売業者等は、最終製品ごとに又は類似製品グループごとに、設計開発に係る文書を保持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の文書を作成するに当たり、当該文書について、設計開発に係る要求事項への適合を証明する記録及び設計開発の変更の記録を含むものとし、又は参照するものとしなければならない。</p>
<p>(購買工程)</p> <p>第三十七条 製造販売業者等は、購買物品が自らの規定する購買物品に係る要求事項(以下「購買物品要求事項」という。)に適合するようにするための手順を確立し、これを文書化しな</p>	<p>(購買工程)</p> <p>第三十七条 製造販売業者等は、購買物品等が自らの規定する購買物品等に係る要求事項(以下「購買物品等要求事項」という。)に適合するようにするための手順を確立し、これを文書化し</p>

<p>ればならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、購買物品の供給者並びに購買物品に適用される管理の方法及び程度を、当該購買物品がその後の製品実現に係る工程又は最終製品（中間製品以外の製品をいう。）に及ぼす影響に応じて定めなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、購買物品要求事項に従って購買物品を供給する能力を根拠として、購買物品の供給者を評価し、選定しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品の購買物品の供給者については、当該供給者を評価すれば足りるものとする。</p> <p>4 製造販売業者等は、購買物品の供給者の選定、評価及び再評価（限定一般医療機器に係る製品の購買物品の供給者にあつては、評価及び再評価）に係る判定基準を定めなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、第三項の評価の結果に係る記録（当該評価の結果に基づき所要の措置を採った場合においてはその記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>なければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項を考慮して、購買物品等の供給者の評価及び選定に係る基準を定めなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一 購買物品等要求事項に適合する購買物品等を供給する能力 二 購買物品等の供給に係る実績 三 購買物品等が製品の品質に及ぼす影響 四 医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性に係るリスク <p>3 製造販売業者等は、購買物品等の供給者に対する監視及び再評価（限定一般医療機器に係る製品の購買物品等の供給者にあつては、評価及び再評価）に係る計画を策定しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、購買物品等の供給に係る実績を監視するとともに、当該監視の結果及び結論を考慮して、再評価を行わなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、供給された購買物品等について、購買物品等要求事項への不適合が判明した場合においては、当該不適合によるリスクに応じて、供給者と協力して当該不適合の原因を除去するために必要な措置を講じなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、第二項の評価及び選定並びに第三項の監視及び再評価の結果及び結論に係る記録（第二項の評価及び選定並びに第三項の監視及び再評価の結果及び結論に基づき所要の措置を採った場合においてはその記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>（購買情報）</p> <p>第三十八条 製造販売業者等は、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、購買物品に関する情報（以下「購買情報」という。）を明確にし、かつ、購買情報に次に掲げる購買物品要求事項を含めなければならない。</p>	<p>（購買情報）</p> <p>第三十八条 製造販売業者等は、正当な理由がない限り、購買物品等に関する情報（以下「購買情報」という。）を明確にし、かつ、購買情報に次に掲げる購買物品等要求事項を含めなければならない。</p>

<p>一 購買物品、購買物品の供給者の事業所における手順、工程並びに設備及び器具に係る要求事項</p> <p>二 購買物品の供給者の構成員の適格性の確認に係る要求事項</p> <p>三 購買物品の供給者の品質管理監督システムに係る要求事項</p> <p>2 製造販売業者等は、購買物品の供給者に対し購買物品要求事項を提示するに当たり、あらかじめ、当該購買物品要求事項の妥当性を確認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、第四十八条第二項の規定により手順書に定めた追跡可能性を確保した上で、関連する購買情報が記載された文書及び記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>一 購買物品等の仕様</p> <p>二 購買物品等の受入れ、購買物品等の供給者の事業所における手順、工程並びに設備及び器具に係る要求事項</p> <p>三 購買物品等の供給者の構成員の適格性の確認に係る要求事項</p> <p>四 購買物品等の供給者の品質管理監督システムに係る要求事項</p> <p>2 製造販売業者等は、購買物品等の供給者に対し購買物品等要求事項を提示するに当たり、あらかじめ、当該購買物品等要求事項の妥当性を確認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、正当な理由がない限り、購買情報に、第一項に掲げる購買物品等要求事項のほか、供給者が購買物品等要求事項への適合性に影響を及ぼす変更を当該製造販売業者等にあらかじめ通知することについて書面での合意の内容を含めなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、第四十八条第一項の規定の手順に従って、関連する購買情報が記載された文書及び記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>
<p>(購買物品の検証)</p> <p>第三十九条 製造販売業者等は、購買物品が購買物品要求事項に適合している状態を確保するため、試験検査その他の検証に必要な業務を定め、これを実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、自ら又は関連する製品受領者が購買物品の供給者の事業所において購買物品の検証を実施することとしたときは、当該検証の実施要領及び購買物品の供給者からの出荷の可否の決定の方法について、購買情報の中で明確にしなければならない。</p> <p>3 製造業者等は、前二項の検証の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(製造及びサービス提供の管理)</p>	<p>(購買物品等の検証)</p> <p>第三十九条 製造販売業者等は、購買物品等が購買物品等要求事項に適合している状態を確保するため、試験検査その他の検証に係る手順を確立し、当該手順に従って実施しなければならない。この場合において、製造販売業者等は、当該業務の範囲を、供給者の評価の結果に基づき、購買物品等に係るリスクに応じて定めなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、購買製品等の変更が行われる場合においては、当該変更が製品実現に係る工程又は医療機器等に影響を及ぼすか検証しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、自ら又は関連する製品受領者が購買物品等の供給者の事業所において購買物品等の検証を実施することとしたときは、当該検証の方法及び購買物品等の供給者からの出荷の可否の決定の方法について、購買情報の中で明確にしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、購買物品等の検証の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(製造及びサービス提供の管理)</p>

<p>第四十条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この項及び第三項において同じ。)は、製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。第三項において同じ。)の製造及びサービスの提供について、計画を策定し、次に掲げる管理条件(当該製品について該当するものに限る。)の下で実施しなければならない。</p> <p>一 製品の特性を記述した情報が利用できること。</p> <p>二 手順書、要求事項を記載した文書、作業指図書が利用できること。また、必要に応じて、参照する試料を利用でき、かつ参照する測定法を確認できること。</p> <p>三 当該製造に見合う設備及び器具を使用していること。</p> <p>五 第五十七条から第五十九条までの規定に基づき監視及び測定を実施していること。</p> <p>四 監視及び測定のための設備及び器具が利用でき、かつ、当該設備及び器具を使用していること。</p> <p>七 手順書等に定められた包装及び表示に係る作業を実施していること。</p> <p>六 この省令の規定に基づき、工程の次の段階に進むことの許可、市場への出荷の決定、製品受領者への製品の送達及び製品受領者が製品を受領した後の業務を行っていること。</p> <p>2 製造販売業者等は、製品の各ロットについて、第四十八条第二項の規定により手順書に規定した程度の追跡を可能とし、かつ、製造数量及び出荷決定数量を識別できるようにした記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、製品の各ロットについて、製造数量及び出荷決定数量を識別できるようにした記録を作成し、これを保管すれば足りるものとする。</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の規定により作成した製品の各ロットについての記録を検証し、承認しなければならない。</p>	<p>第四十条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この項及び第三項において同じ。)は、製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。以下この項及び第三項において同じ。)の製造及びサービスの提供について、当該製品を製品の仕様に係る要求事項に適合させるための計画を策定するとともに、正当な理由がない限り、次に掲げる管理条件その他の適切な管理条件の下で実施し、監視し、管理しなければならない。</p> <p>一 手順書、要求事項を記載した文書及び作業指図書を利用できること。</p> <p>二 当該製造に見合う業務運営基盤を整備していること。</p> <p>三 工程指標値及び製品の特性の監視及び測定を実施していること。</p> <p>四 監視及び測定のための設備及び器具が利用でき、かつ、当該設備及び器具を使用していること。</p> <p>五 手順書、要求事項を記載した文書及び作業指図書に定められた包装及び表示に係る作業を実施していること。</p> <p>六 次の段階に進むことの許可、市場への出荷の決定、製品受領者への最終製品の送達及び製品受領者が最終製品を受領した後の業務を行っていること。</p> <p>2 製造販売業者等は、最終製品の各ロットについて、第四十八条第二項の規定により手順書に規定した程度の追跡を可能とし、かつ、製造数量及び出荷決定数量を識別できるようにした記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、最終製品の各ロットについて、製造数量及び出荷決定数量を識別できるようにした記録を作成し、これを保管すれば足りるものとする。</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の規定により作成した記録を検証し、承認しなければならない。</p>
<p>(製品の清浄管理)</p> <p>第四十一条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条から第五十一条まで及び第五十三条において同じ。)は、その製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。以下この条から第五十一条まで及び第五十三条において同じ。)が、次の各号のいずれかに該当する場合においては、当該製品の清浄に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る</p>	<p>(製品の清浄管理)</p> <p>第四十一条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条から第五十一条まで及び第五十三条において同じ。)は、その製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。以下この条から第五十一条まで及び第五十三条において同じ。)が、次の各号のいずれかに該当する場合においては、当該製品の清浄に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切</p>

<p>適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 当該製造販売業者等（施設を含む。以下この条において同じ。）が清浄を行った後に、滅菌又は使用若しくは操作がなされるもの</p> <p>二 当該製造販売業者等が未滅菌のまま供給（出荷を含む。次号において同じ。）し、その後、清浄化の工程を経て、滅菌又は使用若しくは操作がなされるもの</p> <p>三 当該製造販売業者等が未滅菌で使用又は操作がなされるものとして供給するものであって、使用又は操作中の清浄が重要であるもの</p> <p>四 当該製造販売業者等がその製造中に、製造用物質を除去することとしているもの</p>	<p>な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 当該製造販売業者等（施設を含む。以下この条において同じ。）が、滅菌又は使用若しくは操作がなされる前に、清浄を行う場合</p> <p>二 当該製造販売業者等が未滅菌のまま出荷し、滅菌又は使用若しくは操作がなされる前に、清浄を行う場合</p> <p>三 当該製造販売業者等が滅菌前に清浄を行うこと又は製品受領者が使用前に清浄を行うことができないものの、使用又は操作中の清浄が重要である場合</p> <p>四 当該製造販売業者等が未滅菌で使用又は操作がなされるものの、使用又は操作中の清浄が重要である場合</p> <p>五 当該製造販売業者等がその製造中に、製造用物質を除去することとしている場合</p> <p>2 製造販売業者等は、前項第一号及び第二号の清浄を行う場合においては、第二十五条の要求事項を洗浄化工程よりも前の工程に適用しないことができる。</p>
<p>（設置業務）</p> <p>第四十二条 製造販売業者等は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。）第百十四条の五十五第一項に規定する設置管理医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、医療機器の設置及び当該設置の検証に係る可否の決定基準を含む要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 前項の場合において、製品受領者要求事項により当該製造販売業者等又は当該製造販売業者等があらかじめ指定した者以外の者が医療機器の設置及び当該設置の検証を実施することができることとされている場合にあっては、当該設置及び検証を実施する者に対し、当該設置及び検証に係る要求事項を提供しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、実施された第一項の医療機器の設置及び当該設置の検証（製造販売業者等又は製造販売業者等があらかじめ指定した者が実施したものに限る。）の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>（設置業務）</p> <p>第四十二条 製造販売業者等は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和三十六年厚生省令第一号。以下「施行規則」という。）第百十四条の五十五第一項に規定する設置管理医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、正当な理由がない限り、医療機器の設置及び当該設置の検証に係る可否の決定基準を含む要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 前項の場合において、製品受領者要求事項により当該製造販売業者等又は当該製造販売業者等があらかじめ指定した者以外の者が医療機器の設置及び当該設置の検証を実施することができることとされている場合にあっては、当該設置及び検証を実施する者に対し、当該設置及び検証に係る要求事項を提供しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、実施された第一項の医療機器の設置及び当該設置の検証（製造販売業者等又は製造販売業者等があらかじめ指定した者が実施したものに限る。）の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>（付帯サービス業務）</p> <p>第四十三条 製造販売業者等は、製品の供給に附</p>	<p>（付帯サービス業務）</p> <p>第四十三条 製造販売業者等は、最終製品の出荷</p>

<p>帯したサービスに係る業務(以下「附帯サービス業務」という。)の実施があらかじめ定められた要求事項である場合においては、当該業務の実施及び当該要求事項への適合状況に係る検証のための手順及び作業指図に係る体系を確立し、かつ、これらを文書化しなければならない。また、必要がある場合には、参照する試料及び測定の手順についても、併せて確立し、文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、実施した附帯サービス業務の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>に附帯したサービスに係る業務(以下「附帯サービス業務」という。)の実施があらかじめ定められた要求事項である場合においては、当該業務の実施及び当該要求事項への適合状況に係る検証のための手順に係る体系を確立し、これを文書化しなければならない。また、必要がある場合には、参照する試料及び測定の手順についても、併せて確立し、文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる目的を達成するため、実施した附帯サービス活動の記録を分析しなければならない。</p> <p>一 製品受領者からの意見が苦情であるかどうか判断すること</p> <p>二 正当な理由がない限り、改善のための工程入力情報とすること</p> <p>3 製造販売業者等は、当該製造販売業者等又は供給者が実施した附帯サービス業務の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(滅菌製品の製造管理に係る特別要求事項)</p> <p>第四十四条 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、各滅菌ロットについて、その滅菌工程の工程指標値の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、前項の記録を、製品の各製造ロットまで追跡することが可能なものとしなければならない。</p>	<p>(滅菌医療機器等の製造管理に係る特別要求事項)</p> <p>第四十四条 滅菌医療機器等を取り扱う製造販売業者等は、各滅菌ロットについて、その滅菌工程の工程指標値の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 滅菌医療機器等を取り扱う製造販売業者等は、前項の記録を、製品の各製造ロットまで追跡することが可能なものとしなければならない。</p>
<p>(製造工程等のバリデーション)</p> <p>第四十五条 製造販売業者等は、実施した製品の製造及びサービスの提供に係る工程について、それ以降の監視又は測定では当該工程の結果たる工程出力情報を検証することができない場合(製品が使用若しくは操作され、又はサービスが提供された後にのみ不具合が明らかになる場合を含む。)においては、当該工程について、バリデーションを行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の規定によりバリデーションの対象とされた工程が製品実現計画に定めた結果を得ることができることについて、バリデーションによって実証しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項の規定によりバリデーションの対象とされた工程について、次に掲げる事項(当該工程の内容等から該当しないと認められる事項を除く。)に係る実施要領を策定し、かつ、当該実施要領に基づく適切な運用を確立しなければならない。</p>	<p>(製造工程等のバリデーション)</p> <p>第四十五条 製造販売業者等は、実施した製品の製造及びサービスの提供に係る工程について、それ以降の監視又は測定では当該工程の結果たる工程出力情報を検証することができない場合(当該製品に係る医療機器等が使用若しくは操作され、又はサービスが提供された後にのみ不具合が明らかになる場合を含む。)又は当該工程出力情報を検証しない場合においては、当該工程について、バリデーションを行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の規定によりバリデーションの対象とされた工程が製品実現計画に定めた結果を得ることができることについて、バリデーションによって実証しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項の規定によりバリデーションの対象とされた工程について、次に掲げる事項に係る業務に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。ただし、第四号に係る業務に関する手順を確立せず、又はこれを文書化しないことについて正当な理由</p>

<p>一 当該工程の照査及び承認のための判定基準</p> <p>二 設備及び器具の承認並びに構成員に係る適格性の確認</p> <p>三 方法及び手順</p> <p>四 第九条に規定する記録に係る要求事項</p> <p>五 再バリデーション(製造手順を変更した場合等において、再度バリデーションを行うことをいう。)</p> <p>4 製造販売業者等は、製品の製品要求事項への適合性に影響を及ぼす製造及びサービスの提供にソフトウェアを使用する場合にあっては、当該ソフトウェアの使用(ソフトウェア又はその使用の在り方に係る変更を含む。)に係るバリデーションについて手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項のソフトウェアを初めて使用するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、第一項から前項までに規定するバリデーションの記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>があるときは、この限りでない。</p> <p>一 当該工程の照査及び承認のための判定基準</p> <p>二 設備及び器具の承認並びに構成員に係る適格性の確認</p> <p>三 方法、手順及び判定基準</p> <p>四 統計学的方法(検体の数の設定の根拠を含む。)</p> <p>五 第九条(第三項を除く。)に規定する記録に係る要求事項</p> <p>六 再バリデーション(製造手順を変更した場合等において、再度バリデーションを行うことをいい、及びその判定基準を含む。第四項及び第六項において同じ。)</p> <p>七 当該工程の変更の承認</p> <p>4 製造販売業者等は、製造及びサービスの提供にソフトウェアを使用する場合にあっては、当該ソフトウェアの使用に係るバリデーション及び再バリデーションについて手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項のソフトウェアを製造及びサービスの提供のために初めて使用するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。ただし、正当な理由があるときは、当該ソフトウェアを使用した後に、バリデーションを行うことができる。</p> <p>6 製造販売業者等は、製造及びサービスの提供へのソフトウェアの使用に伴うリスク(当該ソフトウェアの使用が製品の仕様への適合性に及ぼす影響を含む。)に応じて、当該ソフトウェアのバリデーション及び再バリデーションを行わなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、第一項、第二項、第五項及び前項に規定するバリデーション又は再バリデーションから得られた記録(当該バリデーション又は再バリデーションの結果及び結論に基づき所要の措置を採った場合においては、当該措置に係る記録を含む。)を保管しなければならない</p>
<p>(滅菌工程のバリデーション)</p> <p>第四十六条 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程のバリデーションに係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程を初めて実施するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。</p>	<p>(滅菌工程及びバリアシステムに係る工程のバリデーション)</p> <p>第四十六条 滅菌医療機器等を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程及びバリアシステムに係る工程のバリデーションに係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 滅菌医療機器等を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程若しくはバリアシステムに係る工程を初めて実施する場合又は当該工程を変更する場合においては、正当な理由がない限り、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない</p>

<p>3 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程のバリデーションの結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>らない。</p> <p>3 滅菌医療機器等を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程及びパリアシステムに係る工程のバリデーションから得られた記録(当該バリデーションの結果に基づき所要の措置を採った場合においては、当該措置に係る記録を含む。)を保管しなければならない。</p>
<p>2 製造販売業者等は、前項の識別に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>(識別) 第四十七条 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての工程において、適切な手段により製品を識別しなければならない。</p> <p>(製品の状態の識別) 第五十条 製造販売業者等は、監視及び測定に係る要求事項に照らして製品の状態を識別しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、試験検査に合格した製品(許可された特別採用の下で出荷の決定がなされたものを含む。)のみが出荷され、使用若しくは操作され、又は設置されるようにするために、製品の状態を、製品の製造、保管、設置及び附带サービス業務に係る全ての工程において識別できるようにし、これを維持しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、当該製造販売業者等に返却された製品について、適合製品(製品の要求事項に適合する製品をいう。)から明確に識別されるようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない</p>	<p>(識別) 第四十七条 製造販売業者等は、製品の識別に係る手順を確立し、これを文書化するとともに、製品実現に係る全ての段階において、適切な手段により製品を識別しなければならない。</p> <p>(識別) 第四十七条 製造販売業者等は、製品の識別に係る手順を確立し、これを文書化するとともに、製品実現に係る全ての段階において、適切な手段により製品を識別しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての段階において、監視及び測定に係る要求事項に照らして製品の状態を識別しなければならない。</p> <p>(識別) 第四十七条 製造販売業者等は、製品の識別に係る手順を確立し、これを文書化するとともに、製品実現に係る全ての段階において、適切な手段により製品を識別しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての段階において、監視及び測定に係る要求事項に照らして製品の状態を識別しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、試験検査に合格した最終製品(許可された特別採用の下で出荷の決定がなされたものを含む。)のみが出荷され、当該最終製品に係る医療機器等が使用若しくは操作され、又は当該最終製品に係る医療機器等が設置されるようにするために、当該最終製品に係る製品の状態を、製造、保管、設置及び附带サービス業務に係る全ての工程において識別できるようにし、これを維持しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、当該製造販売業者等に返却された最終製品について、適合製品(最終製品に係るものに限る。)から明確に識別されるようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>
<p>(追跡可能性の確保) 第四十八条 製造販売業者等は、製品の追跡可能性の確保に係る手順を確立し、これを文書化し</p>	<p>(追跡可能性の確保) 第四十八条 製造販売業者等は、最終製品、製造用物質及び構成部品等の追跡可能性の確保に</p>

<p>なければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の手順を記載した手順書において、製品ごとに、追跡可能性の確保の程度及びそのために必要な記録に係る要件を定めなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品の追跡可能性の確保が製品要求事項である場合においては、当該製品について識別のための固有の表示等により管理するとともに、これを記録しなければならない。</p>	<p>係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の手順を記載した手順書において、法令の規定等に基づき、最終製品ごとに、追跡可能性の確保の範囲及び保管すべき記録を定めなければならない。</p>
<p>(特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保)</p> <p>第四十九条 製造販売業者等は、構成部品等又は作業環境の条件によって特定医療機器に係る製品が製品要求事項に適合しなくなるおそれがある場合においては、当該構成部品等及び作業環境の条件の全てに係る記録の追跡可能性を確保しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、特定医療機器に係る製品の出荷後の追跡可能性を確保するため、当該製品を取り扱う販売業者等(法第六十八条の五第三項に規定する特定医療機器の販売業者又は貸与業者をいう。次項において同じ。)に、当該製品の流通に係る記録を作成させるとともに、これを保管させなければならない。</p> <p>3 前項の記録は、製造販売業者等が当該製品について法第二十三条の二の五第六項若しくは第八項の規定による調査、法第二十三条の二の二十三第三項若しくは第五項の規定による調査又は法第六十九条第一項若しくは第四項の規定による立入検査等を受けた場合その他厚生労働大臣、都道府県知事又は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令(昭和三十六年政令第十一号。以下「令」という。)第三十七条の二十三に規定する医療機器等適合性調査実施者から求めがあった場合に、販売業者等がこれを提示できるように保管させておかななければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、特定医療機器に係る製品の荷受人の氏名及び住所を記録し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(植込医療機器に係る製品の追跡可能性の確保)</p> <p>第四十九条 製造販売業者等は、構成部品等又は作業環境の条件によって植込医療機器に係る製品が製品要求事項に適合しなくなるおそれがある場合においては、追跡可能性の確保のために必要な記録(当該構成部品等及び作業環境の条件に係る記録を含む。)の追跡可能性を確保しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、植込医療機器に係る最終製品の出荷後の追跡可能性を確保するため、当該最終製品を取り扱う販売業者等(販売業者又は貸与業者をいう。以下同じ。)に、当該最終製品の流通に係る記録を作成させるとともに、これを保管させなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、当該製品について法第二十三条の二の五第六項若しくは第八項の規定による調査、法第二十三条の二の二十三第三項若しくは第五項の規定による調査又は法第六十九条第一項若しくは第四項の規定による立入検査等を受けた場合その他厚生労働大臣、都道府県知事又は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令(昭和三十六年政令第十一号。以下「令」という。)第三十七条の二十三に規定する医療機器等適合性調査実施者から求めがあった場合に、前項の記録を提示できるように販売業者等に保管させておかななければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、植込医療機器に係る最終製品の荷受人の氏名及び住所を記録し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(製品受領者の物品等)</p> <p>第五十一条 製造販売業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品等(製品受領者が所有権を有する知的財産及び情報を含む。)を識別するとともに、検証し、保護しなければならない。</p>	<p>(製品受領者の物品等)</p> <p>第五十一条 製造販売業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品等を管理し、又は使用している間、当該物品等を識別し、検証し、及び保護しなければならない。</p>

<p>(製品受領者の物品等)</p> <p>第五十一条 製造販売業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品等(製品受領者が所有権を有する知的財産及び情報を含む。)を識別するとともに、検証し、保護しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の物品等を紛失し、若しくは損傷した場合、又は使用に適さないことが判明した場合においては、製品受領者にその内容を報告するとともに、記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(製品受領者の物品等)</p> <p>第五十一条 製造販売業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品等(製品受領者が所有権を有する知的財産及び情報を含む。)を識別するとともに、検証し、保護しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の物品等を紛失し、若しくは損傷した場合、又は使用に適さないことが判明した場合においては、製品受領者にその内容を報告するとともに、記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項の物品等が当該製造販売業者等に管理され、又は使用されている間は、十分な注意を払って当該物品等を取り扱わなければならない。</p>	<p>(製品受領者の物品等)</p> <p>第五十一条 製造販売業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品等を管理し、又は使用している間、当該物品等を識別し、検証し、及び保護しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の物品等を紛失し、若しくは損傷した場合、又は前項の物品等が使用に適さないことが判明した場合においては、製品受領者にその内容を報告するとともに、記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>(製品受領者の物品等)</p> <p>第五十一条 製造販売業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品等を管理し、又は使用している間、当該物品等を識別し、検証し、及び保護しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の物品等を紛失し、若しくは損傷した場合、又は前項の物品等が使用に適さないことが判明した場合においては、製品受領者にその内容を報告するとともに、記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(製品の保持)</p> <p>第五十二条 製造販売業者等は、製造から出荷までの間(限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、その担当する業務の間)における製品の適合性の保持(識別、取扱い、包装、保管及び保護を含む。)に係る手順又は作業指図に係る体系を確立し、かつこれらを文書化しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、当該製品についてその製造販売業者等が担当する業務の間に限る。</p> <p>(解釈注： に含む)</p>	<p>(製品の保持)</p> <p>第五十二条 製造販売業者等は、製造から流通までの間(限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、その担当する業務の間)における製品及び構成部品等の適合性の保持(識別、取扱い、包装、保管及び保護を含む。)に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、当該製品についてその製造販売業者等が担当する業務の間に限る。</p> <p>2 製造販売業者等は、製造から流通までの間、製品又は構成部品等を変質、汚染又は損傷から保護するため、次に掲げるいずれかの措置を採らなければならない。</p> <p>一 製品又は構成部品等を保護するために必要な包装又は梱包の仕様を定めるとともに、当該包装又は梱包を用いること。</p>

<p>2 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項において同じ。) は、使用の期限が限定された製品又は特別な保管条件を要する製品の管理について、手順又は作業指図に係る体系を確立し、かつ、これらを文書化しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の特別な保管条件について管理するとともに、これを記録しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>二 製品又は構成部品等を保護するための特別な条件に係る要求事項を文書化すること(包装又は梱包によっては製品又は構成部品等の適合性を保持することができない場合に限る。)</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の特別な条件について管理するとともに、これを記録しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>
<p>(設備及び器具の管理)</p> <p>第五十三条 製造販売業者等は、製品の製品要求事項への適合性の実証に必要な監視及び測定並びに当該監視及び測定のための設備及び器具を明確にしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の監視及び測定について、実施可能で、かつ、当該監視及び測定に係る要求事項と整合性のとれた方法で実施されるようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、監視及び測定の結果の妥当性を確保するために必要な場合においては、監視及び測定のための設備及び器具を、次に掲げる条件に適合するものとしなければならない。</p> <p>一 あらかじめ定めた間隔で、又は使用前に、計量の標準(当該標準が存在しない場合においては、校正又は検証の根拠について記録すること。) まで追跡することが可能な方法により校正又は検証がなされていること。</p> <p>二 所要の調整又は再調整がなされていること。</p> <p>三 校正の状態が明確になるよう、校正の状態について識別できるようにされていること。</p> <p>四 監視及び測定の結果を無効とする操作から保護されていること。</p> <p>五 取扱い、維持及び保管の間、損傷及び劣化から保護されていること。</p> <p>4 製造販売業者等は、監視及び測定のための設備及び器具の、監視及び測定に係る要求事項への不適合が判明した場合においては、従前の監視及び測定の結果の妥当性を評価し、記録しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項の場合において、当</p>	<p>(設備及び器具の管理)</p> <p>第五十三条 製造販売業者等は、製品の製品要求事項への適合性の実証に必要な監視及び測定並びに当該監視及び測定のための設備及び器具を明確にしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の監視及び測定について、実施可能で、かつ、当該監視及び測定に係る要求事項と整合性のとれた方法で実施されるようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、監視及び測定の結果の妥当性を確保するために必要な場合においては、監視及び測定のための設備及び器具を、次に掲げる条件に適合するものとしなければならない。</p> <p>一 あらかじめ定めた間隔で、又は使用前に、計量の標準(当該標準が存在しない場合においては、校正又は検証の根拠について記録すること。) まで追跡することが可能な方法により校正又は検証がなされていること。</p> <p>二 所要の調整又は再調整がなされているとともに、その記録が作成され、これが保管されていること。</p> <p>三 校正の状態が明確になるよう、校正の状態について識別できるようにされていること。</p> <p>四 監視及び測定の結果を無効とする操作から保護されていること。</p> <p>五 取扱い、維持及び保管の間、損傷及び劣化から保護されていること。</p> <p>4 製造販売業者等は、第二項の規定により文書化された手順に従って、校正又は検証を実施しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、監視及び測定のための設備及び器具の、監視及び測定に係る要求事項への不適合が判明した場合においては、従前の監視及び測定の結果及び結論の妥当性を評価し、記録しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、前項の場合において、当</p>

<p>該監視及び測定のための設備及び器具並びに前項の不適合により影響を受けた製品について、適切な措置を採らなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、監視及び測定のための設備及び器具の校正及び検証の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、製品要求事項の監視及び測定においてソフトウェアを使用することとしたときは、これを初めて使用するときに、あらかじめ、当該ソフトウェアが意図したとおりに当該監視及び測定に適用されていることを確認し、必要に応じ再確認を行わなければならない。</p>	<p>該監視及び測定のための設備及び器具並びに前項の不適合により影響を受けた製品について、適切な措置を採らなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、監視及び測定のための設備及び器具の校正及び検証の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>8 製造販売業者等は、監視及び測定のためにソフトウェアを使用する場合にあっては、は、当該ソフトウェアの使用に係るバリデーションについて手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>9 製造販売業者等は、前項のソフトウェアを監視及び測定のために初めて使用するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。ただし、正当な理由があるときは、前項のソフトウェアを使用した後に、バリデーションを行うことができる。</p> <p>10 製造販売業者等は、監視及び測定へのソフトウェアの使用に伴うリスク(当該ソフトウェアの使用が製品の仕様への適合性に及ぼす影響を含む。)に応じて、当該ソフトウェアのバリデーション及び再バリデーションを行わなければならない。</p> <p>11 製造販売業者等は、第九項及び前項に規定するバリデーションの結果及び結論(当該バリデーションの結果及び結論に基づき所要の措置を採った場合においては、当該措置に係る記録を含む。)の記録を作成し、これを保管しなければならない</p>
<p>第六節 測定、分析及び改善 (測定、分析及び改善)</p> <p>第五十四条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項及び次条において同じ。)は、次に掲げる業務に必要な監視、測定、分析及び改善(次項において「監視等」という。)に係る工程について、計画を策定し、実施しなければならない。</p> <p>一 製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。)の適合性を実証すること。</p> <p>二 品質管理監督システムの適合性を確保し、実効性を維持すること。</p> <p>二 品質管理監督システムの適合性を確保し、実効性を維持すること。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の計画において、前項に規定する工程に適用可能な監視等の方法(統計学的方法を含む。)及び当該方法の適用範囲について規定しなければならない。</p> <p>二 品質管理監督システムの適合性を確保し、実効性を維持すること。</p>	<p>第六節 測定、分析及び改善 (測定、分析及び改善)</p> <p>第五十四条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項及び次条において同じ。)は、次に掲げる業務に必要な監視、測定、分析及び改善(次項において「監視等」という。)に係る工程について、計画を策定し、実施しなければならない。</p> <p>一 製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。)の適合性を実証すること。</p> <p>二 品質管理監督システムの適合性を確保すること。</p> <p>三 品質管理監督システムの実効性を維持すること。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の計画において、前項に規定する工程に適用可能な監視等の方法</p>

<p>2 製造販売業者等は、前項の計画において、前項に規定する工程に適用可能な監視等の方法(統計学的方法を含む。)及び当該方法の適用範囲について規定しなければならない。</p>	<p>(統計学的方法を含む。)及び当該方法の適用範囲について規定しなければならない。</p>
<p>(製品受領者の意見)</p> <p>第五十五条 製造販売業者等は、品質管理監督システムの実施状況の測定の一環として、製造販売業者等を含む全ての施設が製品受領者要求事項に適合しているかどうかについての情報を監視しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の情報の入手及び活用に係る方法を明確にしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品の品質に係る問題について、早期に警告を発するため、並びに是正措置及び予防措置に係る工程入力情報として活用するため、製品受領者からの意見収集の仕組みに係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、法第六十八条の二第一項の規定に基づき収集された情報等製品の出荷後において得る知見の照査を、前項の意見収集の仕組みの一部としなければならない。</p>	<p>(製品受領者の意見)</p> <p>第五十五条 製造販売業者等は、品質管理監督システムの実施状況の測定の一環として、製造販売業者等を含む全ての施設が製品受領者要求事項に適合しているかどうかについての情報を監視しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の情報の入手及び活用に係る方法を明確にし、当該入手及び活用に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品の品質に係る問題について、リスクマネジメントに係る工程入力情報を製品実現、改善及び製品要求事項の監視に活用するため、製品受領者からの意見収集の仕組み(製造工程からのデータ収集の仕組みを含む。)に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、法第六十八条の二第一項の規定に基づき収集された情報等最終製品の出荷後において得る知見の照査を、前項の意見収集の仕組みの一部としなければならない。</p>
<p>(第六十二条)</p> <p>5 製造販売業者等は、ある製品受領者の苦情について、それに基づく是正措置又は予防措置(限定第三種医療機器製造販売業者にあっては、是正措置に限る。)を行わないこととするときは、その理由について承認し、記録しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、前項の調査の結果、当該製造販売業者等を含む品質管理監督システム</p>	<p>(苦情処理)</p> <p>第五十五条の二 製造販売業者等は、苦情を遅滞なく処理するために必要な手順(次に掲げる事項に関する手順を含む。)を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 情報の入手及び記録</p> <p>二 製品受領者からの意見が苦情であるかどうかの判断</p> <p>三 苦情の調査</p> <p>四 法第六十八条の十第一項及び法第六十八条の十一の規定に基づく報告の必要性の評価</p> <p>五 苦情に係る製品について採った措置</p> <p>六 修正又は是正措置の必要性の評価</p> <p>3 製造販売業者等は、ある製品受領者の苦情について、調査を行わないこととするときは、その理由を記録しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、苦情の処理において採った全ての修正及び是正措置を記録しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項の調査の結果、当該製造販売業者等を含む工程に關与する全ての</p>

<p>に必要な工程に關与する全ての者以外の者による業務が製品受領者の苦情の一因であることが明らかになった場合においては、関連情報を關係する当該者との間で相互に伝達しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつ、これを保管しなければならない。</p>	<p>者以外の者による業務が製品受領者の苦情の一因であることが明らかになった場合においては、関連情報を關係する当該者との間で相互に伝達しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、苦情の処理に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>6 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。)に関し、施行規則第二百二十八条の二十第二項各号の事項を知った場合において同項の規定に基づき厚生労働大臣に報告するための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>	<p>(厚生労働省等への報告)</p> <p>第五十五条の三 製造販売業者等は、法第六十八条の十第一項及び法第六十八条の十一の規定に基づく報告に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の規定に係る報告の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(内部監査)</p> <p>第五十六条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが次に掲げる要件に適合しているかどうかを明確にするために、あらかじめ定めた間隔で内部監査を実施しなければならない。</p> <p>一 製品実現計画、この省令の規定及び当該品質管理監督システム(限定一般医療機器に係る製品にあっては、製品実現計画を除く。)に係る要求事項に適合していること。</p> <p>二 効果的に実施され、かつ維持されていること。</p> <p>2 製造販売業者等は、内部監査の対象となる工程及び領域の状態及び重要性並びに従前の監査の結果を考慮して、内部監査実施計画を策定しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法を定めなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、内部監査を行う構成員(以下「内部監査員」という。)の選定及び内部監査の実施においては、客観性及び公平性を確保しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、内部監査員に自らの業務を内部監査させてはならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、内部監査実施計画の策定及び実施並びに内部監査結果の報告及び記録</p>	<p>(内部監査)</p> <p>第五十六条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが次に掲げる要件に適合しているかどうかを明確にするために、あらかじめ定めた間隔で内部監査を実施しなければならない。</p> <p>一 製品実現計画、この省令の規定及び当該品質管理監督システム(限定一般医療機器に係る製品にあっては、製品実現計画を除く。)に係る要求事項に適合していること。</p> <p>二 効果的に実施され、かつ維持されていること。</p> <p>2 製造販売業者等は、内部監査の計画及び実施並びにその記録、結果及び結論に関する責任及び要求事項に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、内部監査の対象となる工程の状態及び重要性並びに従前の監査の結果を考慮して、内部監査実施計画を策定しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法を定め、これを保管しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、内部監査を行う構成員(以下「内部監査員」という。)の選定及び内部監査の実施においては、客観性及び公平性を確保しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、内部監査員に自らの業務を内部監査させてはならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、内部監査並びにその結果及び結論(監査した工程の識別を含む。)の記録</p>

<p>の保管について、その責任及び要求事項を定めた手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、内部監査された領域に責任を有する責任者に、発見された不適合及び当該不適合の原因を除去するための措置を遅滞なく採らせるとともに、当該措置の検証を行わせ、その結果を報告させなければならない。</p>	<p>を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>8 製造販売業者等は、内部監査された工程に責任を有する責任者に、必要な全ての修正及び是正処置を遅滞なく採らせるとともに、当該措置の検証を行わせ、その結果を報告させなければならない。</p>
<p>(工程の監視及び測定)</p> <p>第五十七条 製造販売業者等は、品質管理監督システムに係るそれぞれの工程を適切な方法で監視するとともに、測定が可能な場合にあっては、併せて測定をしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項において同じ。)は、前項の監視の方法について、工程が第十四条第一項の計画に定めた結果を得ることができることを実証できるものとしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第十四条第一項の計画に定めた結果を得ることができない場合においては、製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。)の適合性を確保するために、修正及び是正措置を適切に採らなければならない。</p>	<p>(工程の監視及び測定)</p> <p>第五十七条 製造販売業者等は、品質管理監督システムに係るそれぞれの工程を適切な方法で監視するとともに、測定が可能な場合にあっては、正当な理由がない限り、併せて測定をしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項において同じ。)は、前項の監視の方法について、工程が第十四条第一項の計画に定めた結果を得ることができることを実証できるものとしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第十四条第一項の計画に定めた結果を得ることができない場合においては、正当な理由がない限り、製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。)の適合性を確保するために、修正(発見された不適合を除去するための措置をいう。以下同じ。)及び是正措置を採らなければならない。</p>
<p>(製品の監視及び測定)</p> <p>第五十八条 製造販売業者等は、製品が製品要求事項に適合していることを検証するために、製品の特性を監視し、かつ、測定しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、前項の監視及び測定を、当該製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。)に係る製品実現計画及び第四十条第一項第二号に規定する手順書に従って、製品実現に係る工程の適切な段階において実施しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、出荷可否決定基準への適合性の証拠となる記録等を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、工程の次の段階に進むことの許可及び出荷の決定を行った者を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(製品の監視及び測定)</p> <p>第五十八条 製造販売業者等は、製品が製品要求事項に適合していることを検証するために、製品の特性を監視し、及び測定しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、前項の監視及び測定を、当該製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。)に係る製品実現計画及び第四十条第一項第一号に規定する手順書に従って、製品実現に係る工程の適切な段階において実施しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、出荷可否等決定基準への適合性の証拠となる記録等を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、次の段階に進むことの許可及び出荷の決定を行った者を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、正当な理由がない限り、出荷可否等決定基準への適合性の実証に必要な監視及び測定のための設備及び器具を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>

<p>5 製造販売業者等は、製品実現計画に定めた全ての必要事項(限定一般医療機器に係る製品にあっては、第一項の製品の特性の監視、測定その他の必要事項)が支障なく完了するまでは、工程の次の段階に進むことの許可、出荷の決定及びサービスの提供を行ってはならない。</p>	<p>6 製造販売業者等は、製品実現計画に定めた全ての要求事項(限定一般医療機器に係る製品にあっては、第一項の製品の特性の監視、測定その他の要求事項)が支障なく完了するまでは、次の段階に進むことの許可、出荷の決定及びサービスの提供を行ってはならない。</p>
<p>(特定医療機器固有の要求事項) 第五十九条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次条及び第六十一条において同じ。)は、特定医療機器に係る製品(限定一般医療機器に係る製品を除く。次条において同じ。)について、当該製品に係る全ての試験又は検査業務を行った構成員を特定する記録を作成しなければならない。</p>	<p>(植込医療機器固有の要求事項) 第五十九条 製造販売業者等は、植込医療機器に係る製品について、当該製品に係る全ての試験又は検査業務を行った構成員を特定する記録を作成しなければならない。</p>
<p>(不適合製品の管理) 第六十条 製造販売業者等は、製品要求事項に適合しない製品(以下「不適合製品」という。)について、意図に反した使用若しくは操作又は出荷を防ぐことを確実にするため、これを識別し、管理しなければならない。 2 製造販売業者等は、不適合製品の処理に係る管理及びそれに関連する責任及び権限について手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>	<p>(不適合製品の管理) 第六十条 製造販売業者等は、製品要求事項に適合しない製品(以下「不適合製品」という。)について、意図に反した使用若しくは操作又は出荷を防ぐことを確実にするため、これを識別し、管理しなければならない。 2 製造販売業者等は、不適合製品に関して識別、起票(不適合製品の処理に係る情報を記載した書面を作成することをいう。)隔離、評価(調査の必要性の評価及び不適合に対して責任を有する外部の者への通知の必要性の評価を含む。)及び措置に係る管理並びにそれに関連する責任及び権限について手順を確立し、これを文書化しなければならない。 3 製造販売業者等は、不適合製品の管理において採った全ての措置の記録(不適合の内容、不適合製品の調査及び評価並びに当該措置を採った理由を含む。)を維持すること。</p>
<p>3 製造販売業者等は、次に掲げる方法のいずれかにより、不適合製品を処理しなければならない。 一 発見された不適合を除去するための措置を採ること。 三 本来の意図された使用若しくは操作又は適用ができないようにするための措置を採ること。 二 特別採用の下で、使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの許可又は出荷の決定を行うこと。 4 製造販売業者等は、法令の規定等に適合しない場合には、特別採用による不適合製品の処理を行ってはならない。 5 製造販売業者等は、不適合製品の特別採用を</p>	<p>(出荷前の不適合製品に対する措置) 第六十条の二 製造販売業者等は、一又は二以上の次に掲げる方法により、不適合製品を処理しなければならない。 一 修正を採ること。 二 本来の意図された使用又は操作ができないようにするための措置を採ること。 三 特別採用の下で、使用若しくは操作の許可、次の段階に進むことの許可又は出荷の決定を行うこと。 2 製造販売業者等は、不適合製品の処理を行うことについて、正当な理由を示すことができ、承認し、並びに法令の規定等に適合する場合には限り、特別採用による当該処理を行うことができる。 3 製造販売業者等は、不適合製品の特別採用を</p>

<p>行った場合においては、当該特別採用を許可した構成員を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、不適合の内容の記録及び当該不適合に対して採られた措置(特別採用を含む。)の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>行った場合においては、当該特別採用を許可した構成員を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、出荷前の不適合製品について採った全ての措置(不適合の内容、不適合製品の調査及び評価並びに当該措置を採った理由を含む。)の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>8 製造販売業者等は、製品受領者への製品の送達後又は当該製品について使用若しくは操作がなされた後に不適合製品を発見した場合においては、その不適合による影響又は起こり得る影響に対して適切な措置を採らなければならない。</p> <p>(第六十二条)</p> <p>2 製造販売業者等は、通知書の発行及び実施に係る手順を確立し、これを文書化するとともに、当該手順を随時実施できるものとしなければならない。</p>	<p>(出荷後の不適合製品の処理)</p> <p>第六十条の三 製造販売業者等は、製品受領者への最終製品の送達後又は当該最終製品に係る医療機器等について使用若しくは操作がなされた後に不適合製品を発見した場合においては、その不適合による影響又は起こり得る影響に対して適切な措置を採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、法令の規定等に基づく通知書の発行及び実施に係る手順を確立し、これを文書化するとともに、当該手順を随時実施できるものとしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、前項の通知書の発行に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>9 製造販売業者等は、その製品について、製造し直すことが必要な場合においては、当該工程に係る新たな手順について、これを文書化しなければならない。この場合において、製造販売業者等は、当該手順を記載した手順書の発行に当たっては、元の手順書と同様の承認手続を行わなければならない。</p>	<p>(製造し直し)</p> <p>第六十条の四 製造販売業者等は、製品を製造し直すことが必要な場合においては、製造し直すことが当該製品に及ぼす影響を考慮して、製造工程に係る新たな手順を確立し、これを文書化し、当該製品を製造し直さなければならない。この場合において、製造販売業者等は、当該手順を記載した手順書の発行に当たっては、元の手順書と同様の承認手続を行わなければならない。</p>
<p>10 製造販売業者等は、前項の承認手続を行うに当たり、あらかじめ、製造し直すことが製品に及ぼすあらゆる悪影響を明確にし、これを文書化しなければならない。</p>	<p>(製造し直し)</p> <p>第六十条の四 製造販売業者等は、製品を製造し直すことが必要な場合においては、製造し直すことが当該製品に及ぼす影響を考慮して、製造工程に係る新たな手順を確立し、これを文書化し、当該製品を製造し直さなければならない。この場合において、製造販売業者等は、当該手順を記載した手順書の発行に当たっては、元の手順書と同様の承認手続を行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製造し直した製品について、適用される判定基準及び法令の規定等への適合性を実証するための再検証を行わなければならない。</p>
<p>7 製造販売業者等は、不適合製品に修正を行っ</p>	<p>(製造し直し)</p> <p>第六十条の四 製造販売業者等は、製品を製造し</p>

<p>た場合においては、修正後の製品の製品要求事項への適合性を実証するための再検証を行わなければならない。</p>	<p>直すことが必要な場合においては、製造し直すことが当該製品に及ぼす影響を考慮して、製造工程に係る新たな手順を確立し、これを文書化し、当該製品を製造し直さなければならない。この場合において、製造販売業者等は、当該手順を記載した手順書の発行に当たっては、元の手順書と同様の承認手続を行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製造し直した製品について、適用される判定基準及び法令の規定等への適合性を実証するための再検証を行わなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製造し直した製品に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(データの分析)</p> <p>第六十一条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが適切かつ実効性のあるものであることを実証するために、及びその品質管理監督システムの改善を図る措置が採られた場合に当該措置の改善に係る実効性を評価するために、適切なデータ(監視及び測定の結果から得られたデータ並びにそれ以外の関連情報源からのデータを含む。)を明確にし、収集し、分析するための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項のデータの分析により、次に掲げる事項(限定一般医療機器に係る製品にあっては、第一号に掲げる事項に限る。)に係る情報を得なければならない。</p> <p>一 第五十五条第三項の規定により作成した手順書に基づき収集する製品受領者の意見</p> <p>二 製品要求事項への適合性</p> <p>三 工程及び製品の特性及び傾向(予防措置を行う端緒となるものを含む。)</p> <p>四 購買物品の供給者等</p>	<p>(データの分析)</p> <p>第六十一条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが適切性、妥当性及び実効性のあるものであることを実証するために、適切なデータを明確にし、並びに収集及び分析を行うための手順(当該実証するに当たっての適切な方法(統計学的方法及びその適用の範囲を含む。)を決定するための手順を含む。)を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、データの分析に当たっては、監視及び測定の結果から得られたデータ及びそれら以外の関連情報源からのデータ(次の各号に掲げる情報を含む。ただし、正当な理由があるときは、第六号の情報を含まないものとする。)を用いなければならない。</p> <p>一 第五十五条第三項の規定により作成した手順書に基づき収集する製品受領者の意見</p> <p>二 製品要求事項への適合性</p> <p>三 工程及び製品の特性及び傾向(改善を行う端緒となるものを含む。)</p> <p>四 購買物品等の供給者等</p> <p>五 監査</p> <p>六 附帯サービス業務の記録</p> <p>3 製造販売業者等は、データの分析により、品質管理監督システムが適切性、妥当性及び実効性のあるものであることを実証できなかった場合においては、当該分析の結果を改善のための工程入力情報として活用しなければならない。</p>

<p>3 製造販売業者等は、前二項のデータの分析の結果に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>4 製造販売業者等は、データの分析の結果に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>
<p>(改善) 第六十二条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、その品質方針、品質目標、監査の結果、データの分析、是正措置、予防措置及び管理監督者照査を通じて、継続的に品質管理監督システムの妥当性及び実効性を維持するために変更が必要な事項を全て明らかにするとともに、当該変更を実施しなければならない。</p>	<p>(改善) 第六十二条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。)は、その品質方針、品質目標、監査の結果及び結論、市販後監視、データの分析、是正措置、予防措置及び管理監督者照査を通じて、医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性並びに継続的に品質管理監督システムの適切性、妥当性及び実効性を維持するために変更が必要な事項を全て明らかにするとともに、当該変更を実施しなければならない。</p>
<p>(是正措置) 第六十三条 製造販売業者等は、発見された不適合による影響に応じて、当該不適合の再発を防ぐために適切な是正措置を採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた是正措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 不適合(製品受領者の苦情を含む。)の照査</p> <p>二 不適合の原因の特定</p> <p>三 不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価</p> <p>四 所要の是正措置(文書の更新を含む。)の明確化及び実施</p> <p>六 採った是正措置及びその実効性についての照査</p> <p>五 是正措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った是正措置の結果の記録</p>	<p>(是正措置) 第六十三条 製造販売業者等は、発見された不適合による影響に応じて、当該不適合の再発を防ぐために必要な全ての是正措置を遅滞なく採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた是正措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 不適合(製品受領者の苦情を含む。)の照査</p> <p>二 不適合の原因の特定</p> <p>三 不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価</p> <p>四 所要の是正措置に係る計画の策定及び当該是正措置の実施(正当な理由がない限り、文書の更新を含む。)</p> <p>五 是正措置が法令の規定等への適合性又は医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性に及ぼす影響の検証</p> <p>六 採った是正措置の実効性についての照査</p> <p>3 製造販売業者等は、是正措置に関し調査を行った場合においては、全ての調査及び是正措置の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>(予防措置) 第六十四条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条及び次条において同じ。)は、起こり得る問題の影響に照らし、当該問題の発生を防止するために適切な予防措置を明確にし、採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた予防措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>	<p>(予防措置) 第六十四条 製造販売業者等(限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条及び次条において同じ。)は、起こり得る問題の影響に照らし、当該問題の発生を防止するために適切な予防措置を明確にし、採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた予防措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。ただし、第五号に係る手順を確立せず、又はこれを文書化しないことについて正当な理由が</p>

<ul style="list-style-type: none"> 一 起こり得る不適合及びその原因の特定 二 予防措置の必要性の評価 三 所要の予防措置の決定及び実施 <p>五 採った予防措置及びその実効性についての照査</p> <p>四 予防措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った予防措置の結果の記録</p>	<p>あるときは、この限りでない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一 起こり得る不適合及びその原因の特定 二 予防措置の必要性の評価 三 所要の予防措置に係る計画の策定及び及び当該予防措置の実施(正当な理由がない限り、文書の更新を含む。) 四 予防措置が法令の規定等への適合性又は医療機器等の意図した用途に応じた機能、性能及び安全性に及ぼす影響の検証 五 採った予防措置の実効性についての照査 <p>3 製造販売業者等は、予防措置に関し調査を行った場合においては、全ての調査及び予防措置の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>第三章 医療機器等の製造管理及び品質管理に係る追加的要求事項 (登録製造所の品質管理監督システム)</p> <p>第六十五条 製造販売業者等は、第五条第四項に規定する工程を外部委託する事業所又は購買物品の供給者の事業所が法第二十三条の二三第一項又は法第二十三条の二の四第一項の規定による登録を受けた製造所(以下「登録製造所」という。)である場合にあっては、当該登録製造所に係る製造業者又は同項に規定する医療機器等外国製造業者(以下「登録製造所に係る製造業者等」という。)が適切な品質管理監督システムに基づき製造管理及び品質管理を行っていることについて、必要な確認を行わなければならない。</p>	<p>第三章 医療機器等の製造管理及び品質管理に係る追加的要求事項 (登録製造所の品質管理監督システム)</p> <p>第六十五条 製造販売業者等は、第五条第四項に規定する工程を外部委託する事業所又は購買物品の供給者の事業所が法第二十三条の二三第一項又は法第二十三条の二の四第一項の規定による登録を受けた製造所(以下「登録製造所」という。)である場合にあっては、当該登録製造所に係る製造業者又は医療機器等外国製造業者(以下「登録製造所に係る製造業者等」という。)が適切な品質管理監督システムに基づき製造管理及び品質管理を行っていることについて、必要な確認を行わなければならない。</p>
<p>(品質管理監督システムに係る追加的要求事項)</p> <p>第六十六条 製造販売業者等は、第二章の規定のほか、第三章から第五章の二までの規定(第三条の規定により適用するものとされた規定に限る。以下この条において同じ。)に基づき、品質管理監督システムを確立し、文書化し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、工程について、第二章の規定のほか、第三章から第五章の二までの規定に基づき管理監督しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第六条第一項に規定する品質管理監督システムに係る文書に、同項各号に掲げる事項のほか、第三章から第五章の二までに規定する手順及び記録について記載しなければならない。</p>	<p>(品質管理監督システムに係る追加的要求事項)</p> <p>第六十六条 製造販売業者等は、第二章の規定のほか、第三章から第五章の二までの規定(第三条の規定により適用するものとされた規定に従って、品質管理監督システムを確立し、文書化し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、工程を、第二章の規定のほか、第三章から第五章の二までの規定に従って管理監督しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、品質管理監督システムに係る文書に、第六条第一項各号に掲げる事項のほか、第三章から第五章の二までに規定する手順及び記録を記載しなければならない。</p>
<p>(品質管理監督文書の保管期限)</p> <p>第六十七条 第八条第四項の規定により製造販売業者等が品質管理監督文書又はその写しを保管する期間は、当該品質管理監督文書の廃止</p>	<p>(品質管理監督文書の保管期限)</p> <p>第六十七条 第八条第四項の規定により製造販売業者等が品質管理監督文書又はその写しを保管する期間は、当該品質管理監督文書の廃止</p>

<p>の日から次の各号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)とする。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた品質管理監督文書については、次条に規定する期間、当該品質管理監督文書が利用できるように保管することで足りる。</p> <p>一 特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、十五年間(当該製品の有効期間又は使用の期限(以下単に「有効期間」という。)に一年を加算した期間が十五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p> <p>二 特定保守管理医療機器以外の医療機器等に係る製品にあつては、五年間(当該製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p>	<p>の日から次の各号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)とする。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた品質管理監督文書については、次条に規定する期間、当該品質管理監督文書を利用できるように保管することで足りる。</p> <p>一 特定保守管理医療機器に係る最終製品にあつては、十五年間(当該最終製品の有効期間又は使用の期限(以下単に「有効期間」という。)に一年を加算した期間が十五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p> <p>二 特定保守管理医療機器以外の医療機器等に係る最終製品にあつては、五年間(当該最終製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p>
<p>(記録の保管期限)</p> <p>第六十八条 製造販売業者等は、第九条第一項又はこの章に規定する記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。</p> <p>一 特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、十五年間(当該製品の有効期間に一年を加算した期間が十五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p> <p>二 特定保守管理医療機器以外の医療機器等に係る製品にあつては、五年間(当該製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p>	<p>(記録の保管期限)</p> <p>第六十八条 製造販売業者等は、第九条第一項又はこの章に規定する記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。</p> <p>一 特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、十五年間(当該製品の有効期間に一年を加算した期間が十五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p> <p>二 特定保守管理医療機器以外の医療機器等に係る製品にあつては、五年間(当該製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合にあつては、当該有効期間に一年を加算した期間)</p>
<p>(不具合等報告)</p> <p>第六十九条 製造販売業者等は、全ての施設及び関連する登録製造所に、当該施設及び関連する登録製造所が製品に関して施行規則第二百二十八条の二十第二項各号に掲げる事項を知った場合に当該事項を当該製造販売業者等に通知させるための手順を確立させ、かつ、当該手順を文書化させなければならない。</p>	<p>(不具合等報告)</p> <p>第六十九条 製造販売業者等は、全ての施設及び関連する登録製造所に、当該施設及び関連する登録製造所が製品に関して施行規則第二百二十八条の二十第一項各号及び施行規則第二百二十八条の二十第二項各号に掲げる事項を知った場合に当該事項を当該製造販売業者等に通知させるための手順を確立させ、これをを文書化させなければならない。</p>
<p>(製造販売後安全管理基準との関係)</p> <p>第七十条 製造販売業者等は、製品の製造販売後安全管理に関する業務を行う場合にあつては、この省令の規定のほか医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成十六年厚生労働省令第百三十五号。以下「製造販売後安</p>	<p>(製造販売後安全管理基準との関係)</p> <p>第七十条 製造販売業者等は、製品に係る医療機器等の製造販売後安全管理に関する業務を行う場合にあつては、この省令の規定のほか医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令(平成十六年厚生労働省令第百三十五</p>

<p>全管理基準」という。)の規定に従って行わなければならない。</p>	<p>号。以下「製造販売後安全管理基準」という。)の規定に従わなければならない。</p>
<p>(医療機器等総括製造販売責任者の業務)</p> <p>第七十一条 製造販売業者は、次の各号に掲げる業務を、法第二十三条の二の十四第二項に規定する医療機器等総括製造販売責任者(以下「医療機器等総括製造販売責任者」という。)に行わせなければならない。</p> <p>一 製品の出荷の決定その他の製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、これに責任を負うこと。</p> <p>二 業務を公正かつ適正に行うために必要があると認めるときは、製造販売業者、管理監督者その他の当該業務に関して責任を有する者に対し文書により必要な意見を述べ、その写しを五年間保管すること。</p> <p>三 次条第一項に規定する国内品質業務運営責任者を監督すること(次項の規定により医療機器等総括製造販売責任者が国内品質業務運営責任者を兼ねる場合を除く。)</p> <p>四 管理責任者及び次条第一項に規定する国内品質業務運営責任者(限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、管理責任者を除く。)の意見を尊重すること。</p> <p>五 製造管理又は品質管理に係る部門と製造販売後安全管理基準第四条第一項に規定する安全管理統括部門(次条第二項第九号において「安全管理統括部門」という。)との密接な連携を図らせること。</p> <p>2 医療機器等総括製造販売責任者は、管理監督者若しくは管理責任者又は次条第一項に規定する国内品質業務運営責任者を兼ねることができる。</p>	<p>(医療機器等総括製造販売責任者の業務)</p> <p>第七十一条 製造販売業者は、次の各号に掲げる業務を、法第二十三条の二の十四第二項に規定する医療機器等総括製造販売責任者(以下「医療機器等総括製造販売責任者」という。)に行わせなければならない。</p> <p>一 最終製品の出荷の決定その他の製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、これに責任を負うこと。</p> <p>二 業務を公正かつ適正に行うために必要があると認めるときは、製造販売業者、管理監督者その他の当該業務に関して責任を有する者に対し文書により必要な意見を述べ、その写しを五年間保管すること。</p> <p>三 次条第一項に規定する国内品質業務運営責任者を監督すること(次項の規定により医療機器等総括製造販売責任者が国内品質業務運営責任者を兼ねる場合を除く。)</p> <p>四 管理責任者及び次条第一項に規定する国内品質業務運営責任者(限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、管理責任者を除く。)の意見を尊重すること。</p> <p>五 製造管理又は品質管理に係る部門と製造販売後安全管理基準第四条第一項に規定する安全管理統括部門(次条第二項第九号において「安全管理統括部門」という。)との密接な連携を図ること。</p> <p>2 医療機器等総括製造販売責任者は、管理監督者若しくは管理責任者又は次条第一項に規定する国内品質業務運営責任者を兼ねることができる。</p>
<p>(国内品質業務運営責任者)</p> <p>第七十二条 製造販売業者は、この省令の規定に従って行う国内の製品の品質を管理する業務(以下「品質管理業務」という。)の責任者として、国内に所在する施設に、次に掲げる要件を満たす国内品質業務運営責任者を置かなければならない。</p> <p>一 製造販売業者における品質保証部門の責任者であること。</p> <p>二 品質管理業務その他これに類する業務に三年以上従事した者であること。</p> <p>三 国内の品質管理業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者であること。</p> <p>四 医療機器等の販売に係る部門に属する者</p>	<p>(国内品質業務運営責任者)</p> <p>第七十二条 製造販売業者は、この省令の規定に従って行う国内の製品の品質を管理する業務(以下「品質管理業務」という。)の責任者として、国内に所在する施設に、次に掲げる要件を満たす国内品質業務運営責任者を置かなければならない。</p> <p>一 製造販売業者における品質保証部門の責任者であること。</p> <p>二 品質管理業務その他これに類する業務に三年以上従事した者であること。</p> <p>三 国内の品質管理業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者であること。</p> <p>四 医療機器等の販売に係る部門に属しない</p>

- でないことその他国内の品質管理業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼすおそれがない者であること。
- 2 製造販売業者は、国内品質業務運営責任者に、この省令の規定に基づき作成された手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
- 一 国内の品質管理業務を統括すること。
 - 二 国内の品質管理業務が適正かつ円滑に行われていることを確認すること。
 - 三 国内に流通させる製品について、市場への出荷の決定をロットごと(ロットを構成しない医療機器等にあつては、製造番号又は製造記号ごと)に行い、その結果及び出荷先等市場への出荷の記録を作成すること(次項の規定により市場への出荷の可否の決定をあらかじめ指定した者に行わせる場合にあつては、当該製品の市場への出荷の可否の決定の状況について適切に把握すること。)
 - 四 国内に流通する製品について、当該製品の品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更がなされる場合にあつては、当該変更に係る情報を国内外から収集し、かつ、把握するとともに、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、速やかに管理責任者(限定第三種医療機器製造販売業者の国内品質業務運営責任者にあつては、管理監督者。次号から第七号までにおいて同じ。)及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告し、必要かつ適切な措置が採られるようにすること。
 - 五 国内に流通する製品について、当該製品の品質等に関する情報(品質不良又はそのおそれに係る情報を含む。)を国内外から収集するとともに、当該情報を得たときは、速やかに管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告し、記録し、及び必要かつ適切な措置が採られるようにすること。
 - 六 国内に流通する製品の回収を行う場合に、次に掲げる業務を行うこと。
 - イ 回収した医療機器等を区分して一定期間保管した後、適正に処理すること。
 - ロ 回収の内容を記載した記録を作成し、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。
 - 七 第四号から前号までに掲げるもののほか、国内の品質管理業務の遂行のために必要があると認めるときは、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書によ
- 者その他国内の品質管理業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼすおそれがない者であること。
- 2 製造販売業者は、国内品質業務運営責任者に、この省令の規定に基づき作成された手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。
- 一 国内の品質管理業務を統括すること。
 - 二 国内の品質管理業務が適正かつ円滑に行われていることを確認すること。
 - 三 国内に流通させる最終製品について、市場への出荷の決定をロットごと(ロットを構成しない医療機器等にあつては、製造番号又は製造記号ごと)に行い、その結果及び出荷先等市場への出荷の記録を作成すること(次項の規定により市場への出荷の可否の決定をあらかじめ指定した者に行わせる場合にあつては、当該最終製品の市場への出荷の可否の決定の状況について適切に把握すること。)
 - 四 国内に流通する最終製品について、当該最終製品の品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更がなされる場合にあつては、当該変更に係る情報を国内外から収集し、かつ、把握するとともに、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、速やかに管理責任者(限定第三種医療機器製造販売業者の国内品質業務運営責任者にあつては、管理監督者。次号から第七号までにおいて同じ。)及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告し、必要かつ適切な措置が採られるようにすること。
 - 五 国内に流通する最終製品について、当該最終製品の品質等に関する情報(品質不良又はそのおそれに係る情報を含む。)を国内外から収集するとともに、当該情報を得たときは、速やかに管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告し、記録し、及び必要かつ適切な措置が採られるようにすること。
 - 六 国内に流通する最終製品の回収を行う場合に、次に掲げる措置を採ること。
 - イ 回収した医療機器等を区分して一定期間保管した後、適正に処理すること。
 - ロ 回収の内容に係る記録を作成し、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。
 - 七 第四号から前号までに掲げるもののほか、国内の品質管理業務の遂行のために必要があると認めるときは、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書によ

<p>り報告すること。</p> <p>八 国内の品質管理業務の実施に当たり、必要に応じ、関係する登録製造所に係る製造業者又は医療機器等外国製造業者、販売業者、薬局開設者、病院及び診療所の開設者その他関係者に対し、文書による連絡又は指示を行うこと。</p> <p>九 製造販売後安全管理基準第二条第二項に規定する安全確保措置に関する情報を知ったときは、安全管理統括部門に遅滞なく文書で提供すること。</p> <p>3 前項第三号に規定する市場への出荷の決定は、国内品質業務運営責任者があらかじめ指定した者（品質保証部門の者又は登録製造所（市場への出荷を行うものに限る。）の構成員であって、当該業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者に限る。）に行わせることができる。</p> <p>4 前項の規定により市場への出荷の決定を行った者は、その結果及び出荷先等市場への出荷に関する記録を作成するとともに、国内品質業務運営責任者に対して文書により報告しなければならない。</p> <p>5 国内品質業務運営責任者は、管理責任者を兼ねることができる。</p>	<p>り報告すること。</p> <p>八 国内の品質管理業務の実施に当たり、必要に応じ、関係する登録製造所に係る製造業者等、販売業者、薬局開設者、病院及び診療所の開設者その他関係者に対し、文書による連絡又は指示を行うこと。</p> <p>九 製造販売後安全管理基準第二条第二項に規定する安全確保措置に関する情報を知ったときは、安全管理統括部門に遅滞なく文書で提供すること。</p> <p>3 製造販売業者は、前項第三号に規定する市場への出荷の決定を、国内品質業務運営責任者があらかじめ指定した者（品質保証部門の者又は登録製造所（市場への出荷を行うものに限る。）の構成員であって、当該業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者に限る。）に行わせることができる。</p> <p>4 前項の規定により市場への出荷の決定を行った者は、その結果及び出荷先等市場への出荷に関する記録を作成するとともに、国内品質業務運営責任者に対して文書により報告しなければならない。</p> <p>5 国内品質業務運営責任者は、管理責任者を兼ねることができる。</p>
<p>（その他の遵守事項）</p> <p>第七十二条の二 製造販売業者は、前条第二項第四号及び第五号の規定による情報の収集が妨げられることのないよう、第五十五条の規定により行う業務との関係も踏まえ必要な体制を整備するとともに、関係する施設及び登録製造所との間で必要かつ十分な事項について取り決め、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者は、次に掲げる事項に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 医療機器の修理業者からの通知の処理</p> <p>二 医療機器の販売業者又は貸与業者における品質の確保</p> <p>三 中古品の販売業者又は貸与業者からの通知の処理</p>	<p>（その他の遵守事項）</p> <p>第七十二条の二 製造販売業者は、前条第二項第四号及び第五号の規定による情報の収集が妨げられることのないよう、第五十五条の規定により行う業務との関係も踏まえ必要な体制を整備するとともに、関係する施設及び登録製造所との間で必要かつ十分な事項について取り決め、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者は、次に掲げる事項に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 医療機器の修理業者からの通知の処理</p> <p>二 医療機器の販売業者又は貸与業者における品質の確保</p> <p>三 中古品の販売業者又は貸与業者からの通知の処理</p>
<p>（選任外国製造医療機器等製造販売業者等の業務）</p> <p>第七十二条の三 外国製造医療機器等特例承認取得者は、選任外国製造医療機器等製造販売業者に、この省令の規定により行う業務のうち、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p>	<p>（選任外国製造医療機器等製造販売業者等の業務）</p> <p>第七十二条の三 外国製造医療機器等特例承認取得者は、選任外国製造医療機器等製造販売業者に、この省令の規定により行う業務のうち、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 第七条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p>

<p>一 第十七条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>二 第二十九条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>三 第四十三条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>四 第四十八条及び第四十九条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>五 第五十五条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>六 第六十条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>七 国内の製品に係る回収処理</p> <p>八 国内の製品に係る製造販売後安全管理に関する業務</p> <p>九 選任外国製造医療機器等製造販売業者として行う業務についての外国製造医療機器等特例承認取得者の管理監督者及び管理責任者その他の関係する者に対する必要な報告、情報の授受その他の当該業務を適切に行うために外国製造医療機器等特例承認取得者との必要な連携を図るための業務</p> <p>十 選任外国製造医療機器等製造販売業者として行う業務に関する文書及び記録の管理</p> <p>2 外国指定高度管理医療機器製造等事業者については、前項の規定を準用する。この場合において、「選任外国製造医療機器等製造販売業者」とあるのは、「選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」と読み替えるものとする。</p> <p>3 選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者については、第七十条から前条まで（第七十二条第五項を除く。）の規定を準用する。この場合において、第七十一条第一項第一号中「その他の」とあるのは「その他の選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者として行う」と、同項第二号中「製造販売業者、管理監督者」とあるのは「選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」と、同項第四号中「管理責任者及び次条第一項」とあるのは「次条第一項」と、「（限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、管理責任者を除く。）の意見」とあるのは「の意見」と、同条第二項中「管理監督者若しくは管理責任者又は次条第一項」とあるのは「次条第一項」と、第七十二条第一項中「従って」とあ</p>	<p>二 第十七条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>三 第二十九条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>四 第四十三条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>五 第四十八条及び第四十九条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>六 第五十五条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>七 第六十条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの</p> <p>八 国内の製品に係る回収</p> <p>九 国内の製品に係る製造販売後安全管理に関する業務</p> <p>十 選任外国製造医療機器等製造販売業者として行う業務についての外国製造医療機器等特例承認取得者の管理監督者及び管理責任者その他の関係する者に対する必要な報告、情報の授受その他の当該業務を適切に行うために外国製造医療機器等特例承認取得者との必要な連携を図るための業務</p> <p>十一 選任外国製造医療機器等製造販売業者として行う業務に関する文書及び記録の管理</p> <p>2 外国指定高度管理医療機器製造等事業者については、前項の規定を準用する。この場合において、「選任外国製造医療機器等製造販売業者」とあるのは、「選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」と読み替えるものとする。</p> <p>3 選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者については、第七十条から前条まで（第七十二条第五項を除く。）の規定を準用する。この場合において、第七十一条第一項第一号中「その他の」とあるのは「その他の選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者として行う」と、同項第二号中「製造販売業者、管理監督者」とあるのは「選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」と、同項第四号中「管理責任者及び次条第一項」とあるのは「次条第一項」と、「（限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、管理責任者を除く。）の意見」とあるのは「の意見」と、同条第二項中「管理監督者若しくは管理責任者又は次条第一項」とあるのは「次条第一項」と、第七十二条第一項中「従って」とあ</p>
---	--

<p>るのは「従って選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者として」と、同条第二項第四号中「管理責任者(限定第三種医療機器製造販売業者の国内品質業務運営責任者にあつては、管理監督者。次号から第七号までにおいて同じ。)及び医療機器等総括製造販売責任者」とあるのは「医療機器等総括製造販売責任者」と、同項第五号、第六号口及び第七号中「管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者」とあるのは「医療機器等総括製造販売責任者」と読み替えるものとする。</p>	<p>るのは「従って選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者として」と、同条第二項第四号中「管理責任者(限定第三種医療機器製造販売業者の国内品質業務運営責任者にあつては、管理監督者。次号から第七号までにおいて同じ。)及び医療機器等総括製造販売責任者」とあるのは「医療機器等総括製造販売責任者」と、同項第五号、第六号口及び第七号中「管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者」とあるのは「医療機器等総括製造販売責任者」と読み替えるものとする。</p>
<p>第四章 生物由来医療機器等の製造管理及び品質管理 (特定生物由来医療機器等製造販売業者等の製造所における業務運営基盤)</p> <p>第七十三条 特定生物由来製品たる医療機器(以下「特定生物由来医療機器」という。)法第四十三条第二項の規定により厚生労働大臣の指定した医療機器及び細胞組織医療機器(以下「特定生物由来医療機器等」という。)に係る製品の製造販売業者等(以下「特定生物由来医療機器等製造販売業者等」という。)は、当該製品を製造する製造所(製造工程のうち包装、表示若しくは保管又は設計のみを行う製造所を除く。以下この章において同じ。)における業務運営基盤として次に掲げる要件を満たさなければならない。</p> <p>一 製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造であること。</p>	<p>第四章 生物由来医療機器等の製造管理及び品質管理 (特定生物由来医療機器等製造販売業者等の製造所における業務運営基盤)</p> <p>第七十三条 特定生物由来製品たる医療機器(特定生物由来製品たる体外診断用医薬品も含む。以下「特定生物由来医療機器」という。)法第四十三条第二項の規定により厚生労働大臣の指定した医療機器及び細胞組織医療機器(以下「特定生物由来医療機器等」という。)に係る製品の製造販売業者等(以下「特定生物由来医療機器等製造販売業者等」という。)は、当該製品を製造する製造所(包装、表示若しくは保管又は設計のみを行う製造所を除く。以下この章において同じ。)における業務運営基盤として次に掲げる要件を満たさなければならない。</p> <p>一 製品の製造に必要な蒸留水等を供給する設備は、異物又は微生物等による蒸留水等の汚染を防止するために必要な構造を有するものであること。</p>

二 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。

イ 作業室又は作業管理区域は、製造工程に応じ、適切な温度、湿度及び清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有すること。

ロ 材料の秤量作業又は容器の洗浄作業を行う作業室は、防じんのため、密閉構造であること。

ハ 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室は専用であること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合においては、この限りでない。

ニ 清浄区域及び無菌区域は、次に定めるところに適合するものであること。

(1) 天井、壁及び床の表面は、なめらかでひび割れがなく、かつ、じんあいを発生しないものであること。

(2) 排水設備は、有害な排水による汚染を防止するために適切な構造のものであること。

ホ 清浄区域には、排水口を設置しないこと。ただし、次に定めるところに適合する場合であって、やむを得ないと認められるときは、この限りでない。

(1) 排水口は、清掃が容易なトラップ及び排水の逆流を防止するための装置を有するものであること。

(2) トラップは、消毒を行うことができる構造のものであること。

(3) 床の溝は、浅く清掃が容易なものであり、かつ、排水口を通じて、製造区域（培養、抽出及び精製作業、構成部品等の秤量及び調製作業、容器の洗浄及び乾燥作業並びに容器の閉塞及び包装作業を行う場所並びに更衣を行う場所をいう。）の外へ接続されていること。

ヘ 無菌区域は、次に定めるところに適合するものであること。

(1) 排水口を設置しないこと。

二 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。

イ 作業室又は作業管理区域は、製造工程に応じ、適切な温度、湿度及び清浄の程度を維持管理できる構造及び設備を有するものであること。

ロ 原料又は材料の秤量作業又は容器の洗浄作業を行う作業室又は作業管理区域は、防じんのため、密閉構造を有するものであること。

ハ 洗浄後の容器の乾燥作業又は滅菌作業を行う作業室又は作業管理区域は、専用のものであること。ただし、洗浄後の容器が汚染されるおそれがない場合においては、この限りでない。

ニ 清浄区域及び無菌区域は、次に定めるところに適合するものであること。

(1) 天井、壁及び床の表面は、なめらかでひび割れがなく、かつ、じんあいを発生しないものであること。

(2) 排水設備は、有害な排水による汚染を防止するために適切な構造のものであること。

ホ 清浄区域には、排水口を設置しないこと。ただし、次に定めるところに適合する場合であって、やむを得ないと認められるときは、この限りでない。

(1) 排水口は、清掃が容易なトラップ及び排水の逆流を防止するための装置を有するものであること。

(2) トラップは、消毒を行うことができる構造のものであること。

(3) 床の溝は、浅く清掃が容易なものであり、かつ、排水口を通じて、製造区域（培養、抽出及び精製に係る作業、構成部品等の秤量及び調製に係る作業、容器の洗浄及び乾燥に係る作業並びに容器の閉塞及び包装に係る作業を行う場所並びに更衣を行う場所をいう。）の外へ接続されているものであること。

ヘ 無菌区域は、次に定めるところに適合するものであること。

(1) 排水口が設置されていないこと。

(2) 流しを設置しないこと。

ト 動物又は微生物を用いる試験を行う区域及び特定生物由来医療機器等に係る製品の製造に必要な動物組織又は微生物を取り扱う区域は、当該製品の製造を行う他の区域から明確に区別されており、かつ、空気処理システムが別系統にされていること。

チ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること。

リ 病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有すること。

ヌ 感染性を持つ微生物等を取り扱う区域は、当該区域で使用した器具の洗浄、消毒及び滅菌のための設備並びに廃液等の処理のための設備を有すること。

ル 他から明確に区別された室に、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要なと認められる設備を除く。

- (1) 微生物の貯蔵設備
- (2) 製造又は試験検査に使用する動物で微生物接種後のものを管理する設備
- (3) 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備
- (4) 微生物を培地等に移植する設備
- (5) 微生物を培養する設備
- (6) 培養した微生物の採取、不活化、殺菌等を行う設備
- (7) 製造又は試験検査に使用した器具器械等について消毒を行う設備

ヲ ル(2)から(4)まで及び(6)に掲げる設備を有する室の天井、壁及び床の表面は、洗浄及び消毒を行うことができる構造のものであること。

ワ ル(4)及び(6)に掲げる設備を有する室並びに製品、製造用物質及び材料の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室は、次に定めるところに適合するものであること。

- (1) 無菌室であること。ただし、当該作業室内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合においては、この限りでない。
- (2) (1)の無菌室は、専用の前室を附置し、

(2) 流しが設置されていないこと。

ト 動物又は微生物等を用いる試験を行う区域及び特定生物由来医療機器等に係る製品の製造に必要な動物組織又は微生物等を取り扱う区域は、当該製品の製造を行う他の区域から明確に区別されており、かつ、空気処理システムが別系統にされているものであること。

チ 無菌操作を行う区域は、フィルターにより処理された清浄な空気を供し、かつ、適切な差圧管理を行うために必要な構造及び設備を有するものであること。

リ 病原性を持つ微生物等を取り扱う区域は、適切な陰圧管理を行うために必要な構造及び設備を有するものであること。

ヌ 感染性を持つ微生物等を取り扱う区域は、当該区域で使用した器具の洗浄、消毒及び滅菌のための設備並びに廃液等の処理のための設備を有するものであること。

ル 他から明確に区別された室又は区域に、次に掲げる設備を設けること。ただし、製品の種類、製造方法等により、当該製品の製造に必要なと認められる設備を除く。

- (1) 微生物等の貯蔵設備
- (2) 製造又は試験検査に使用する動物で微生物等接種後のものを管理する設備
- (3) 製造又は試験検査に使用する動物を処理する設備
- (4) 微生物等を培地等に移植する設備
- (5) 微生物等を培養する設備
- (6) 培養した微生物等の採取、不活化、滅菌等を行う設備
- (7) 製造又は試験検査に使用した器具等について消毒を行う設備

ヲ ル(2)から(4)まで及び(6)に掲げる設備を有する室又は区域の天井、壁及び床の表面は、洗浄及び消毒を行うことができる構造のものであること。

ワ ル(4)及び(6)に掲げる設備を有する室又は区域並びに製品等の試験検査に必要な設備のうち無菌試験を行う設備を有する室又は区域は、次に定めるところに適合するものであること。

- (1) 無菌室であること。ただし、作業室内又は作業管理区域内に、製品の種類、製造方法等により支障なく無菌的操作を行うことができる機能を有する設備を設ける場合においては、この限りでない。

通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。

カ ルに掲げる設備のほか、次に掲げる設備を有すること。

- (1) 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備
- (2) 培地及びその希釈用液を調製する設備
- (3) 製造又は試験検査に使用する器具器械、容器等の洗浄、乾燥、滅菌及び保管に必要な設備
- (4) 容器の閉塞設備
- (5) 動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備

コ 貯蔵設備は、恒温装置、自記温度計その他必要な計器を備えたものであること。

タ 空気処理システムは、次に定めるところに適合するものであること。

- (1) 微生物等による製品又は材料の汚染を防止するために適切な構造のものであること。
- (2) 病原性を持つ微生物等を取り扱う場合においては、当該微生物等の空気拡散を防止するために適切な構造のものであること。
- (3) 病原性を持つ微生物等を取り扱う区域から排出される空気を、高性能エアフィルターにより当該微生物等を除去した後排出する構造のものであること。
- (4) 病原性を持つ微生物等が漏出するおそれのある作業室から排出される空気を再循環させない構造のものであること。ただし、(3)に規定する構造により当該微生物等が十分除去されており、かつ、再循環させることがやむを得ないと認められるときは、この限りでない。
- (5) 必要に応じて、作業室ごとに別系統にされていること。

レ 配管、バルブ及びベント・フィルターは、使用の目的に応じ、容易に清掃又は滅菌ができる構造のものであること。

ロ 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、当該特定生物由来医療機器等製造販売業者等の他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、支障がないと認められるときは、この限りでない。

- (1) 密封状態検査を行う必要がある場合

(2) (1)の無菌室は、専用の前室を附置し、通常当該前室を通じてのみ作業室内に出入りできるような構造のものとし、かつ、その前室の出入口が屋外に直接面していないものであること。

カ ルに掲げる設備のほか、次に掲げる設備を有するものであること。

- (1) 製造又は試験検査に使用する動物の飼育管理に必要な設備
- (2) 培地及びその希釈用液を調製する設備
- (3) 製造又は試験検査に使用する器具、容器等の洗浄、乾燥、消毒、滅菌及び保管に必要な設備
- (4) 容器の閉塞設備
- (5) 動物の死体その他の汚物の適切な処理及び汚水の浄化を行う設備

コ 貯蔵設備は、恒温装置、自記温度計その他必要な計器を備えたものであること。

タ 空気処理システムは、次に定めるところに適合するものであること。

- (1) 異物又は微生物等による製品等の汚染を防止するために適切な構造のものであること。
- (2) 病原性を持つ微生物等を取り扱う場合においては、当該微生物等の空気拡散を防止するために適切な構造のものであること。
- (3) 病原性を持つ微生物等を取り扱う区域から排出される空気を、高性能エアフィルターにより当該微生物等を除去した後排出する構造のものであること。
- (4) 病原性を持つ微生物等が漏出するおそれのある作業室から排出される空気を再循環させない構造のものであること。ただし、(3)に規定する構造により当該微生物等が十分除去されており、かつ、再循環させることがやむを得ないと認められるときは、この限りでない。
- (5) 必要に応じて、作業室ごとに別系統にされていること。

レ 配管、バルブ及びベント・フィルターは、使用の目的に応じ、容易に清掃、消毒又は滅菌ができる構造のものであること。

ロ 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えているものであること。ただし、当該特定生物由来医療機器等製造販売業者等の他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であって、支障がないと認められるときは、この限りでない。

- (1) 密封状態検査を行う必要がある場合に

<p>には、密封状態検査の設備及び器具</p> <p>(2) 異物検査の設備及び器具</p> <p>(3) 製品、製造用物質及び材料の理化学試験の設備及び器具</p> <p>(4) 無菌試験の設備及び器具</p> <p>(5) 発熱性物質試験を行う必要がある場合には、発熱性物質試験の設備及び器具</p> <p>(6) 生物学的試験を行う必要がある場合には、生物学的試験の設備及び器具</p> <p>三 細胞組織医療機器に係る製品の作業所は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 材料の受入れ、加工処理、製品の保管等を行う区域は、細胞組織医療機器に係る製品の製造を行う他の区域から区分されていること。</p> <p>ロ 材料の受入れ、加工処理、製品の保管等を行う区域は、これらを行うために必要な構造及び設備を有すること。</p> <p>四 人の血液又は血漿しよを材料とする製品の製造を行う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有していること。ただし、ウイルスを不活化又は除去する工程以降の製造工程にあっては、この限りでない。</p> <p>五 製造又は試験検査に使用する動物(ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。)を管理する設備は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 使用動物を検査するための区域は、他の区域から隔離されていること。</p> <p>ロ 害虫の侵入のおそれのない飼料の貯蔵設備を有していること。</p> <p>八 製造に使用する動物の飼育室と試験検査に使用する動物の飼育室をそれぞれ有していること。</p> <p>二 使用動物の飼育室は、他の区域と空気処理システムが別系統にされていること。ただし、野外での飼育が適当と認められる動物については、この限りでない。</p> <p>ホ 使用動物に抗原等を接種する場合には、動物の剖検室と分離された接種室を有していること。</p>	<p>は、密封状態検査の設備及び器具</p> <p>(2) 異物検査の設備及び器具</p> <p>(3) 理化学試験の設備及び器具</p> <p>(4) 無菌試験の設備及び器具</p> <p>(5) 発熱性物質試験を行う必要がある場合には、発熱性物質試験の設備及び器具</p> <p>(6) 生物学的試験を行う必要がある場合には、生物学的試験の設備及び器具</p> <p>三 細胞組織医療機器に係る製品の作業所は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 原料又は材料の受入れ、加工処理、製品の保管等を行う室又は区域は、細胞組織医療機器に係る製品の製造を行う他の室又は区域から区分されていること。</p> <p>ロ 原料又は材料の受入れ、加工処理、製品の保管等を行う室又は区域は、これらを行うために必要な構造及び設備を有すること。</p> <p>四 人の血液又は血漿しよを原料又は材料とする製品の製造を行う室又は区域は、他の室又は区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有するものであること。ただし、ウイルスを不活化又は除去する工程以降の製造工程にあっては、この限りでない。</p> <p>五 製造又は試験検査に使用する動物(ドナー動物を含む。以下「使用動物」という。)を管理する室又は区域は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 使用動物を検査するための室又は区域は、他の室又は区域から隔離されていること。</p> <p>ロ 害虫の侵入のおそれのない飼料の貯蔵設備を有するものであること。</p> <p>八 製造に使用する動物の飼育室と試験検査に使用する動物の飼育室をそれぞれ有するものであること。</p> <p>二 使用動物の飼育室は、他の区域と空気処理システムが別系統にされていること。ただし、野外での飼育が適当と認められる動物については、この限りでない。</p> <p>ホ 使用動物に抗原等を接種する場合には、動物の剖検室と分離された接種室を有するものであること。</p>
<p>(製造管理及び品質管理に係る文書)</p> <p>第七十四条 生物由来医療機器等に係る製品の製造販売業者等(以下「生物由来医療機器等製造販売業者等」という。)は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、製品標準書において、第六条第二項及び第三項に</p>	<p>(製造管理及び品質管理に係る文書)</p> <p>第七十四条 生物由来医療機器に係る製品の製造販売業者等(以下「生物由来医療機器等製造販売業者等」という。)は、生物由来医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、製品標準書において、第六条第二項及び第三項に定</p>

<p>定めるもののほか、次に掲げる事項について記載しなければならない。</p> <p>一 構成部品等として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</p> <p>二 使用動物の規格(飼育管理の方法を含む。)</p> <p>三 その他所要の事項</p>	<p>めるもののほか、次に掲げる事項について記載しなければならない。</p> <p>一 構成部品等として使用する人、動物、植物又は微生物等から得られた物に係る名称及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格</p> <p>二 使用動物の規格(飼育管理の方法を含む。)</p> <p>三 その他所要の事項</p>
<p>第七十五条 生物由来医療機器等製造販売業者等は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、製品標準書に基づき、次に掲げる生物由来医療機器等に係る製品の工程管理に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 次に掲げる業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>イ 製造工程において、材料若しくは製品を不活化する場合又は材料若しくは製品に含まれる微生物等を不活化し、若しくは除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない材料又は製品による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>ロ 製造工程において、発酵等の生物化学的な技術を用いる場合においては、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>ハ 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においては、微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>二 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合においては、培養期間中の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採ること。</p>	<p>第七十五条 生物由来医療機器製造販売業者等は、生物由来医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、製品標準書に基づき、次に掲げる生物由来医療機器に係る製品の製造工程に係る業務の管理を適切に実施するとともに、その実施に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 次に掲げる業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>イ 製造工程において、製品等に含まれる生物由来原料(生物由来医療機器の製造に使用する生物(植物を除く。))に由来する原料又は材料をいう。以下同じ。)異物又は微生物等を不活化し、又は除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない原料若しくは材料又は製品等による汚染を防止するために必要な措置を採ること。</p> <p>ロ 製造工程において、発酵等の生物化学的な技術を用いる場合においては、温度、水素イオン指数等の製造工程の管理に必要な事項について、継続的に測定を行うこと。</p> <p>ハ 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においては、異物又は微生物等による当該装置の汚染を防止するために必要な措置を採るとともに、必要に応じエンドトキシンの測定を行うこと。</p> <p>二 製造工程において、培養槽中に連続的に培地を供給し、かつ、連続的に培養液を排出させる培養方式を用いる場合においては、培養期間中の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採ること。</p>

ホ 次に掲げる場合においては、バリデーションを行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

- (1) 当該製造所において新たに生物由来医療機器等に係る製品の製造を開始する場合
 - (2) 製造手順等に生物由来医療機器等に係る製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
 - (3) その他生物由来医療機器等に係る製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
- ヘ 製造作業に従事する者以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。

ト 次に定めるところにより、構成員の衛生管理を行うこと。

- (1) 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への構成員の立入りをできる限り制限すること。
- (2) 製造作業に従事する構成員を、使用動物(その製造工程において現に使用されているものを除く。)の管理に係る作業に従事させないこと。

チ 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する構成員の衛生管理を行うこと。

- (1) 製造作業に従事する者に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること。
- (2) 構成員が材料又は製品を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていないことを確認するために、構成員に対し、定期的に健康診断を行うこと。
- (3) 構成員が材料又は製品を微生物等により汚染するおそれのある健康状態(皮膚若しくは毛髪感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。以下同じ。)にある場合においては、申告を行わせること。

リ 使用動物(製造に使用するものに限る。以下この号において同じ。)を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。

ヌ 微生物により汚染された全ての物品(製

ホ 次に掲げる場合においては、バリデーションを行うとともに、当該バリデーションから得られた記録をを保管すること。

- (1) 当該製造所において新たに生物由来医療機器に係る製品の製造を開始する場合
 - (2) 製造手順等に生物由来医療機器に係る製品等の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
 - (3) その他生物由来医療機器に係る製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合
- ヘ 製造作業に従事する者以外の者の作業所への立入りをできる限り制限すること。

ト 次に定めるところにより、構成員の衛生管理を行うこと。

- (1) 現に作業が行われている清浄区域又は無菌区域への構成員の立入りをできる限り制限すること。
- (2) 製造作業に従事する構成員を、使用動物(その製造工程において現に使用されているものを除く。)の管理に係る作業に従事させないこと。

チ 次に定めるところにより、清浄区域又は無菌区域で作業する構成員の衛生管理を行うこと。

- (1) 製造作業に従事する者に、消毒された作業衣、作業用のはき物、作業帽及び作業マスクを着用させること。
- (2) 構成員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある疾病にかかっていないことを確認するために、構成員に対し、定期的に健康診断を行うこと。
- (3) 構成員が製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合(皮膚若しくは毛髪感染症若しくは風邪にかかっている場合、負傷している場合又は下痢若しくは原因不明の発熱等の症状を呈している場合を含む。以下同じ。)においては、申告を行わせること。

リ 使用動物(製造に使用するものに限る。以下この号において同じ。)を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。

ヌ 微生物等により汚染された全ての物品

造の過程において汚染されたものに限る。)及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。

ル 製造に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に係る記録を作成し、これを保管すること。

- (1) 微生物の名称及び容器ごとに付された番号
- (2) 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所(法人にあっては、名称及び所在地)
- (3) 生物学的性状及びその検査年月日
- (4) 継代培養の状況

ヲ 生物由来医療機器の製造に使用する生物(植物を除く。)に由来する原料又は材料(以下「生物由来原料」という。)については、当該生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認し、その結果に係る記録を作成し、これを保管すること。

ワ 生物由来医療機器の製造に使用する生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされている事項を自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料を採取する業者等(以下「原材料採取業者等」という。)との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。

二 前号ホ、ヲ及びワの記録を、ロットごとに作成し、これを保管すること。

2 生物由来医療機器等製造販売業者等は、細胞組織医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前項の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における次に掲げる細胞組織医療機器に係る製品の工程管理に関する業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。

一 次に掲げる業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。

イ 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同及び交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。

ロ 原料又は材料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に係る記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認し、その

(製造の過程において汚染されたものに限る。)及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。

ル 製造に使用する微生物等の株の取扱いについて、次に掲げる事項に係る記録を作成し、これを保管すること。

- (1) 微生物等の名称及び容器ごとに付された番号
- (2) 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所(法人にあっては、名称及び所在地)
- (3) 生物学的性状及び検査年月日
- (4) 継代培養の状況

ヲ 生物由来原料が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認し、その結果に係る記録を作成し、これを保管すること。

ワ 生物由来医療機器の製造に使用する生物由来原料については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされている事項の記録を作成するとともに、これを自ら保管し、又は当該生物由来原料の原材料を採取する業者等(以下「原材料採取業者等」という。)との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において適切に保管することとする。

二 前号ホ、ヲ及びワの記録を、ロットごとに作成し、これを保管すること。

2 生物由来医療機器製造販売業者等は、細胞組織医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前項の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における次に掲げる細胞組織医療機器に係る製品の製造工程に関する業務の管理を適切に実施するとともに、その実施に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。

一 次に掲げる業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。

イ 異なるドナー又はドナー動物から採取した細胞又は組織を取り扱う場合においては、当該細胞又は組織の混同又は交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。

ロ 原料又は材料となる細胞又は組織について、受入れ時に、次に掲げる事項に係る記録により、当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認し、その

結果に係る記録を作成すること。

- (1) 当該細胞又は組織を採取した事業所
- (2) 当該細胞又は組織を採取した年月日
- (3) 当該細胞又は組織が人に由来するものである場合においては、ドナースクリーニング(ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医療機器に係る製品の材料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナーの問診、検査等による診断の状況

- (4) 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング(ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、細胞組織医療機器に係る製品の材料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況

- (5) 当該細胞又は組織を採取する作業の経過

- (6) (1)から(5)までに掲げるもののほか、細胞組織医療機器に係る製品の品質の確保に関し必要な事項

ハ 材料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合においては、採取の過程における微生物等の汚染を防止するために必要な措置を採り、当該措置の記録を作成すること。

二 構成員が次のいずれかに該当する場合においては、当該構成員を清浄区域又は無菌区域における作業に従事させないこと。

- (1) 材料又は製品を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合
- (2) 細胞又は組織の採取又は加工の直前に細胞又は組織を汚染するおそれのある微生物を取り扱っている場合

ホ 製品について、製品ごとに、出荷先事業所名、出荷日及びロットを把握し、その記録を作成すること。

ヘ 配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採り、当該措置の記録を作成すること。

ト ドナー動物の受入れ後の飼育管理に係る記録を作成すること。

結果に係る記録を作成すること。

- (1) 当該細胞又は組織を採取した事業所
- (2) 当該細胞又は組織を採取した年月日
- (3) 当該細胞又は組織が人に由来するものである場合においては、ドナースクリーニング(ドナーについて、問診、検査等による診断を行い、細胞組織医療機器に係る製品の原料又は材料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナーの問診、検査等による診断の状況

- (4) 当該細胞又は組織が動物に係るものである場合においては、ドナー動物の受入れの状況並びにドナースクリーニング(ドナー動物について、試験検査及び飼育管理を行い、細胞組織医療機器に係る製品の原料又は材料となる細胞又は組織を提供するにつき十分な適格性を有するかどうかを判定することをいう。)のためのドナー動物の試験検査及び飼育管理の状況

- (5) 当該細胞又は組織を採取する作業の経過

- (6) (1)から(5)までに掲げるもののほか、細胞組織医療機器に係る製品の品質の確保に関し必要な事項

ハ 原料又は材料となる細胞又は組織をドナー動物から採取する場合においては、採取の過程における異物又は微生物等による汚染を防止するために必要な措置を採り、当該措置の記録を作成すること。

二 構成員が次のいずれかに該当する場合においては、当該構成員を清浄区域又は無菌区域における作業に従事させないこと。

- (1) 製品等を微生物等により汚染するおそれのある健康状態にある場合
- (2) 細胞又は組織の採取又は加工の直前に細胞又は組織を汚染するおそれのある異物又は微生物等を取り扱っている場合

ホ 製品について、最終製品ごとに、出荷先事業所名、出荷日及びロットを把握し、その記録を作成すること。

ヘ 配送について、製品の品質の確保のために必要な措置を採り、当該措置の記録を作成すること。

ト ドナー動物の受入れ後の飼育管理に係る記録を作成すること。

<p>二 前号口、八、へ及びトの記録にあつてはロットごとに、同号ホの記録にあつては、製品ごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>3 生物由来医療機器等製造販売業者等は、前二項の記録を、製造に使用した生物由来原料に係る記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に係る記録までの一連のものを適切に確認できるように保管しなければならない。</p>	<p>二 前号口、八、へ及びトの記録にあつてはロットごとに、同号ホの記録にあつては、最終製品ごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>3 生物由来医療機器製造販売業者等は、前二項の記録を、製造に使用した生物由来原料に係る記録から当該生物由来原料を使用して製造された最終製品に係る記録までの一連のものを適切に確認できるように保管しなければならない。</p>
<p>第七十六条 生物由来医療機器等製造販売業者等は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における次に掲げる生物由来医療機器等に係る製品の試験検査に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。</p> <p>二 品質管理上重要であり、かつ、最終製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。</p> <p>三 使用動物（試験検査に使用するものに限る。以下この号において同じ。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>四 微生物により汚染された全ての物品（試験検査の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>五 試験検査に使用する微生物の株の取扱いについて、次に掲げる事項に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあつては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及びその検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>六 特定生物由来医療機器等に係る製品について、ロットごとに（ロットを構成しない特定生物由来医療機器に係る製品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに）所定の試験検査に必要な量</p>	<p>第七十六条 生物由来医療機器製造販売業者等は、生物由来医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における次に掲げる生物由来医療機器に係る製品の試験検査に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分すること。</p> <p>二 品質管理上重要であり、かつ、最終製品では実施することができない試験検査については、製造工程の適切な段階で実施すること。</p> <p>三 使用動物（試験検査に使用するものに限る。）を常時適正な管理の下に飼育するとともに、その使用に当たっては、健康観察を行うことにより、伝染病にかかっている動物その他使用に適していない動物を使用することのないようにすること。</p> <p>四 微生物等により汚染された全ての物品（試験検査の過程において汚染されたものに限る。）及び使用動物の死体を、保健衛生上の支障が生ずるおそれのないように処置すること。</p> <p>五 試験検査に使用する微生物等の株の取扱いについて、次に掲げる事項に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>イ 微生物等の名称及び容器ごとに付された番号</p> <p>ロ 譲受けの年月日並びに相手方の氏名及び住所（法人にあつては、名称及び所在地）</p> <p>ハ 生物学的性状及び検査年月日</p> <p>ニ 継代培養の状況</p> <p>六 特定生物由来医療機器等に係る最終製品について、ロットごとに（ロットを構成しない特定生物由来医療機器に係る最終製品にあつては、その製造に使用した生物由来原料について、当該最終製品の製造番号又は当該生物由来原料のロットごとに）所定の試験検査</p>

<p>の二倍以上の量を参考品として製造された日から適切な期間(当該製品に係る医療機器が特定生物由来医療機器である場合にあっては、その有効期間に十年を加算した期間)適切な保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない特定生物由来医療機器に係る製品であって原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を当該期間保管することを取り決めているもの又は特定生物由来医療機器以外のロットを構成しない医療機器に係る製品については、この限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来医療機器等に係る製品にあっては、当該製品の有効期間に一年を加算した期間を経過した後は、当該製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって製品の保管に代えることができる。</p> <p>2 生物由来医療機器等製造販売業者等は、細胞組織医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前項の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における次の各号に掲げる細胞組織医療機器に係る製品の試験検査に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査を行うことその他必要な業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>二 前号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>3 生物由来医療機器等製造販売業者等は、前二項の記録を、製造に使用した生物由来原料に係る記録から当該生物由来原料を使用して製造された製品に係る記録までの一連のものを適</p>	<p>査に必要な量の二倍以上の量を参考品として製造された日から適切な期間(当該最終製品に係る医療機器が特定生物由来医療機器である場合にあっては、その有効期間に十年を加算した期間)適切な保管条件の下で保管すること。ただし、ロットを構成しない特定生物由来医療機器に係る最終製品であって原材料採取業者等との間で当該原材料採取業者等が参考品を当該期間保管することを取り決めているもの又はロットを構成しない法第四十三条第二項の規定により厚生労働大臣の指定した医療機器及び細胞組織医療機器に係る最終製品については、この限りでなく、また、ロットを構成する特定生物由来医療機器等に係る最終製品にあっては、当該最終製品の有効期間に一年を加算した期間を経過した後は、当該最終製品の製造に使用された生物由来原料の保管をもって最終製品の保管に代えることができる。</p> <p>2 生物由来医療機器製造販売業者等は、細胞組織医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前項の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における次の各号に掲げる細胞組織医療機器に係る製品の試験検査に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 ドナー動物の受入れ時及び受入れ後の試験検査その他必要な業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。</p> <p>二 前号の業務に係る記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>3 生物由来医療機器製造販売業者等は、前二項の記録を、製造に使用した生物由来原料に係る記録から当該生物由来原料を使用して製造された最終製品に係る記録までの一連のものを適</p>
---	---

<p>切に確認できるように保管しなければならない。</p>	<p>適切に確認できるように保管しなければならない。</p>
<p>(教育訓練)</p> <p>第七十七条 生物由来医療機器等製造販売業者等は、生物由来医療機器等に係る製品を取り扱う場合においては、第二十三条に規定する業務のほか、次に掲げる業務についての手順を確立して実施するとともに、当該手順について文書化しなければならない。</p> <p>一 生物由来医療機器等に係る製品の製造又は試験検査に従事する構成員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に係る教育訓練を実施すること。</p> <p>二 無菌区域及び病原性を持つ微生物を取り扱う区域等での作業に従事する構成員に対して、微生物による汚染を防止するために必要な措置に係る教育訓練を実施すること。</p> <p>2 生物由来医療機器等製造販売業者等は、前項の教育訓練に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(教育訓練)</p> <p>第七十七条 生物由来医療機器製造販売業者等は、生物由来医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、第二十三条に規定する業務のほか、次に掲げる業務についての手順を確立して実施するとともに、当該手順について文書化しなければならない。</p> <p>一 生物由来医療機器に係る製品の製造又は試験検査に従事する構成員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に係る教育訓練を実施すること。</p> <p>二 無菌区域及び病原性を持つ微生物等を取り扱う区域等での作業に従事する構成員に対して、微生物等による汚染を防止するために必要な措置に係る教育訓練を実施すること。</p> <p>2 生物由来医療機器製造販売業者等は、前項の教育訓練に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>第七十八条 生物由来医療機器等製造販売業者等は、この章に規定する文書又はその写しを、少なくとも一部、当該文書の廃止の日から次の各号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた文書については、次項に規定する当該製品に係る記録の保管の間当該文書が利用できるよう保管することで足りる。</p> <p>一 特定生物由来医療機器又は人の血液を原材料(製造に使用する原料又は材料(製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。))の由来となるものをいう。以下同じ。)として製造される生物由来医療機器に係る製品にあつては、有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>二 生物由来医療機器(前号に掲げるものを除く。)又は細胞組織医療機器(前号に掲げるものを除く。)に係る製品にあつては、有効期間に十年を加算した期間</p> <p>2 生物由来医療機器等製造販売業者等は、この章に規定する記録を、作成の日から前項第一号又は第二号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。</p>	<p>第七十八条 生物由来医療機器製造販売業者等は、この章に規定する文書又はその写しを、少なくとも一部、当該文書の廃止の日から次の各号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。ただし、最終製品の製造又は試験検査に用いた文書については、次項に規定する当該最終製品に係る記録の保管の間当該文書が利用できるよう保管することで足りる。</p> <p>一 特定生物由来医療機器又は人の血液を原材料(製造に使用する原料又は材料(製造工程において使用されるものを含む。以下同じ。))の由来となるものをいう。以下同じ。)として製造される生物由来医療機器に係る最終製品にあつては、有効期間に三十年を加算した期間</p> <p>二 生物由来医療機器(前号に掲げるものを除く。)に係る最終製品にあつては、有効期間に十年を加算した期間</p> <p>2 生物由来医療機器製造販売業者等は、この章に規定する記録を、作成の日から前項第一号又は第二号に掲げる期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。</p>

<p>第七十九条 生物由来医療機器等製造販売業者等は、この章の規定にかかわらず、厚生労働大臣が指定する生物由来医療機器に係る製品にあっては、この章に規定する記録を、厚生労働大臣が指定する期間、保管しなければならない。ただし、原材料採取業者等との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において当該期間適切に保管することとする場合においては、この限りでない。</p>	<p>第七十九条 生物由来医療機器製造販売業者等は、この章の規定にかかわらず、厚生労働大臣が指定する生物由来医療機器に係る最終製品にあっては、この章に規定する記録を、厚生労働大臣が指定する期間、保管しなければならない。ただし、原材料採取業者等との間で取決めを締結することにより、当該原材料採取業者等において当該期間適切に保管することとする場合においては、この限りでない。</p>
<p>(放射性体外診断用医薬品の登録製造所の業務運営基盤)</p> <p>第八十条 放射性体外診断用医薬品に係る製品の製造販売業者等は、当該製品を製造する登録製造所(設計のみを行う登録製造所を除く。以下この章において同じ。)における業務運営基盤として、次に掲げる要件(放射性医薬品の製造及び取扱規則第二条第三項第一号ただし書に規定する容器又は被包の包装、表示又は保管のみを行う登録製造所にあつては第二号ホ及び第四号二中作業室に関する規定を、当該登録製造所の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であつて支障がないと認められる場合にあつては第二号ホ及び第四号二中試験検査室に関する規定を除く。)を満たさなければならない。</p> <p>一 地崩れ及び浸水のおそれの少ない場所に設けられていること。</p> <p>二 放射性体外診断用医薬品に係る製品の作業所は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 他の設備と明確に区別されていること。</p> <p>ロ 主要構造部等が耐火構造であるか、又は不燃材料(建築基準法(昭和二十五年法律第二百一号)第二条第九号に規定する不燃材料をいう。以下同じ。)で造られていること。</p> <p>ハ 次の線量を、それぞれについて厚生労働大臣が定める線量限度以下とするために必要な遮蔽壁その他の遮蔽物が設けられていること。</p>	<p>(放射性体外診断用医薬品の登録製造所の業務運営基盤)</p> <p>第八十条 放射性体外診断用医薬品に係る製品の製造販売業者等は、当該製品を製造する登録製造所(設計のみを行う登録製造所を除く。以下この章において同じ。)における業務運営基盤として、次に掲げる要件(放射性医薬品の製造及び取扱規則第二条第三項第一号ただし書に規定する容器又は被包の包装、表示又は保管のみを行う登録製造所にあつては第二号ホ及び第四号二中作業室に関する規定を、当該登録製造所の他の試験検査設備又は他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であつて支障がないと認められる場合にあつては第二号ホ及び第四号二中試験検査室に関する規定を除く。)を満たさなければならない。</p> <p>一 地崩れ及び浸水のおそれの少ない場所に設けられていること。</p> <p>二 放射性体外診断用医薬品に係る製品の作業所は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 他の設備と明確に区別されていること。</p> <p>ロ 主要構造部等が耐火構造であるか、又は不燃材料(建築基準法(昭和二十五年法律第二百一号)第二条第九号に規定する不燃材料をいう。以下同じ。)で造られていること。</p> <p>ハ 次の線量を、それぞれについて厚生労働大臣が定める線量限度以下とするために必要な遮蔽壁その他の遮蔽物が設けられていること。</p>

- (1) 登録製造所内の人が常時立ち入る場所において人が被曝するおそれのある放射線の線量
- (2) 登録製造所の境界及び登録製造所内の人が居住する区域における放射線の線量
- ニ 人が常時出入りする出入口は、一箇所とすること。
- ホ 次に定めるところに適合する作業室及び試験検査室(動物試験を行う場合には動物試験室を含む。以下同じ。)を有すること。
- (1) 内部の壁、床その他放射性物質(放射性医薬品の製造及び取扱規則第一条第二号に規定する放射性物質をいう。以下同じ。)によって汚染されるおそれのある部分は、突起物、くぼみ及び仕上げ材の目地等の隙間の少ない構造であること。
- (2) 内部の壁、床その他放射性物質によって汚染されるおそれのある部分の表面は、平滑であり、気体又は液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料で仕上げられていること。
- (3) 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物で廃棄するものが飛散し、漏れ、染み出、又は流れ出るおそれのない廃棄容器であって、運搬及び廃棄を安全に行うことができるものを備えていること。
- (4) フード、グローブボックス等の気体状の放射性物質又は放射性物質によって汚染された空気の広がりを防止する装置が排気設備に連結して設けられていること。
- ヘ 次に定めるところに適合する汚染検査室(人体又は作業衣、履物、保護具等人体に着用している物の表面の放射性物質による汚染の検査及び除去を行う室をいう。以下同じ。)を有すること。ただし、厚生労働大臣が定める数量又は濃度以下の放射性物質を取り扱う場合は、この限りでない。
- (1) 人が常時出入りする作業所の出入口の付近等放射性物質による汚染の検査及び除去を行うのに最も適した場所に設けられていること。
- (2) ホの(1)及び(2)に定めるところに適合すること。
- (3) 洗浄設備及び更衣設備が設けられており、かつ、汚染の検査のための放射線測定器及び汚染の除去に必要な器材が備えられていること。

- (1) 登録製造所内の人が常時立ち入る場所において人が被曝するおそれのある放射線の線量
- (2) 登録製造所の境界及び登録製造所内の人が居住する区域における放射線の線量
- ニ 人が常時出入りする出入口は、一箇所とすること。
- ホ 次に定めるところに適合する作業室及び試験検査室(動物試験を行う場合には動物試験室を含む。以下同じ。)を有すること。
- (1) 内部の壁、床その他放射性物質(放射性医薬品の製造及び取扱規則第一条第二号に規定する放射性物質をいう。以下同じ。)によって汚染されるおそれのある部分は、突起物、くぼみ及び仕上げ材の目地等の隙間の少ない構造であること。
- (2) 内部の壁、床その他放射性物質によって汚染されるおそれのある部分の表面は、平滑であり、気体又は液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料で仕上げられていること。
- (3) 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物で廃棄するものが飛散し、漏れ、染み出、又は流れ出るおそれのない廃棄容器であって、運搬及び廃棄を安全に行うことができるものを備えていること。
- (4) フード、グローブボックス等の気体状の放射性物質又は放射性物質によって汚染された空気の広がりを防止する装置が排気設備に連結して設けられていること。
- ヘ 次に定めるところに適合する汚染検査室(人体又は作業衣、履物、保護具等人体に着用している物の表面の放射性物質による汚染の検査及び除去を行う室をいう。以下同じ。)を有すること。ただし、厚生労働大臣が定める数量又は濃度以下の放射性物質を取り扱う場合は、この限りでない。
- (1) 人が常時出入りする作業所の出入口の付近等放射性物質による汚染の検査及び除去を行うのに最も適した場所に設けられていること。
- (2) ホの(1)及び(2)に定めるところに適合すること。
- (3) 洗浄設備及び更衣設備が設けられており、かつ、汚染の検査のための放射線測定器及び汚染の除去に必要な器材が備えられていること。

(4) (3)に定める洗浄設備の排水管は、排水設備に連結されていること。

三 次に定めるところに適合する貯蔵設備を有すること。

イ 主要構造部等が耐火構造であり、かつ、その開口部に防火戸を有する貯蔵室又は耐火性の構造である貯蔵箱が設けられていること。

ロ 前号八の基準に適合する遮蔽壁その他の遮蔽物が設けられていること。

八 人が常時出入りする出入口は、一箇所であること。

二 扉、蓋等外部に通ずる部分に、鍵その他閉鎖のための設備又は器具を有すること。

ホ 放射性医薬品を他の物と区別して保管するための鍵のかかる設備又は器具を備えていること。

へ 次に定めるところに適合する放射性物質を入れる容器が備えられていること。

(1) 容器の外における空気を汚染するおそれのある放射性物質を入れる容器にあつては、気密な構造であること。

(2) 液体状の放射性物質を入れる容器にあつては、液体がこぼれにくい構造であり、かつ、液体が浸透しにくい材料が用いられていること。

(3) 液体状又は固体状の放射性物質を入れる容器で、亀裂、破損等の事故の生ずるおそれのあるものにあつては、受皿、吸収材その他放射性物質による汚染の広がりを防止するための設備又は器具が設けられていること。

四 次に定めるところに適合する廃棄設備を有すること。

イ 他の設備と明確に区別されていること。

ロ 主要構造部等が耐火構造であるか、又は不燃材料で造られていること。

八 第二号八の基準に適合する遮蔽壁その他の遮蔽物が設けられていること。

二 次に定めるところに適合する排気設備を有すること。ただし、厚生労働大臣が定める数量若しくは濃度以下の放射性物質を取り扱うとき又は排気設備を設けることが著しく使用の目的を妨げ、若しくは作業の性質上困難である場合であつて、気体状の放射性物質を発生し、若しくは放射性物質によって空気を汚染するおそれのないときは、この限りでない。

(1) 排気口における排気中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣の定める濃度限度以下とする能力を有すること又は排気監視設備を設けて排気中の放射性物質

(4) (3)に定める洗浄設備の排水管は、排水設備に連結されていること。

三 次に定めるところに適合する貯蔵設備を有すること。

イ 主要構造部等が耐火構造であり、かつ、その開口部に防火戸を有する貯蔵室又は耐火性の構造である貯蔵箱が設けられていること。

ロ 前号八の基準に適合する遮蔽壁その他の遮蔽物が設けられていること。

八 人が常時出入りする出入口は、一箇所であること。

二 扉、蓋等外部に通ずる部分に、鍵その他閉鎖のための設備又は器具を有すること。

ホ 放射性医薬品を他の物と区別して保管するための鍵のかかる設備又は器具を備えていること。

へ 次に定めるところに適合する放射性物質を入れる容器が備えられていること。

(1) 容器の外における空気を汚染するおそれのある放射性物質を入れる容器にあつては、気密な構造であること。

(2) 液体状の放射性物質を入れる容器にあつては、液体がこぼれにくい構造であり、かつ、液体が浸透しにくい材料が用いられていること。

(3) 液体状又は固体状の放射性物質を入れる容器で、亀裂、破損等の事故の生ずるおそれのあるものにあつては、受皿、吸収材その他放射性物質による汚染の広がりを防止するための設備又は器具が設けられていること。

四 次に定めるところに適合する廃棄設備を有すること。

イ 他の設備と明確に区別されていること。

ロ 主要構造部等が耐火構造であるか、又は不燃材料で造られていること。

八 第二号八の基準に適合する遮蔽壁その他の遮蔽物が設けられていること。

二 次に定めるところに適合する排気設備を有すること。ただし、厚生労働大臣が定める数量若しくは濃度以下の放射性物質を取り扱うとき又は排気設備を設けることが著しく使用の目的を妨げ、若しくは作業の性質上困難である場合であつて、気体状の放射性物質を発生し、若しくは放射性物質によって空気を汚染するおそれのないときは、この限りでない。

(1) 排気口における排気中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣の定める濃度限度以下とする能力を有すること又は排気監視設備を設けて排気中の放射性物質

質の濃度を監視することにより、登録製造所の境界(登録製造所の境界に隣接する区域に人がみだりに立ち入らないような措置を講じた場合には、その区域の境界とする。以下この号において同じ。)の外の空気中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣が定める濃度限度以下とする能力を有すること。ただし、当該能力を有する排気設備を設けることが著しく困難な場合において、排気設備が登録製造所の境界の外の人が被曝する線量を厚生労働大臣が定める線量限度以下とする能力を有することにつき厚生労働大臣の承認を受けた場合は、この限りでない。

- (2) 気体が漏れにくい構造で、かつ、腐食しにくい材料が用いられていること。
- (3) 故障が生じた場合において放射性物質によって汚染された空気の広がりを急速に防止することができる装置が設けられていること。
- (4) 作業室、試験検査室又は廃棄作業室(放射性物質又は放射性物質によって汚染された物を焼却した後その残渣を焼却炉から搬出し、又はコンクリートその他の固型化材料により固型化(固型化するための処理を含む。以下同じ。)する作業を行う室をいう。以下同じ。)内の人が常時立ち入る場所における空気中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣が定める濃度限度以下とする能力を有すること。

ホ 液体状の放射性物質又は放射性物質によって汚染された液を浄化し、又は排水する場合には、次に定めるところに適合する排水設備を有すること。

- (1) 排水口における排液中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣の定める濃度限度以下とする能力を有すること又は排水監視設備を設けて排水中の放射性物質の濃度を監視することにより、登録製造所の境界における排水中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣が定める濃度限度以下とする能力を有すること。ただし、当該能力を有する排水設備を設けることが著しく困難な場合において、排水設備が登録製造所の境界の外の人が被曝する線量を厚生労働大臣が定める線量限度以下とする能力を有することにつき厚生労働大臣の承認を受けた場合は、この限りでない。
- (2) 排液の漏れにくい構造で、排液が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料が用

の濃度を監視することにより、登録製造所の境界(登録製造所の境界に隣接する区域に人がみだりに立ち入らないような措置を講じた場合には、その区域の境界とする。以下この号において同じ。)の外の空気中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣が定める濃度限度以下とする能力を有すること。ただし、当該能力を有する排気設備を設けることが著しく困難な場合において、排気設備が登録製造所の境界の外の人が被曝する線量を厚生労働大臣が定める線量限度以下とする能力を有することにつき厚生労働大臣の承認を受けた場合は、この限りでない。

- (2) 気体が漏れにくい構造で、かつ、腐食しにくい材料が用いられていること。
- (3) 故障が生じた場合において放射性物質によって汚染された空気の広がりを急速に防止することができる装置が設けられていること。
- (4) 作業室、試験検査室又は廃棄作業室(放射性物質又は放射性物質によって汚染された物を焼却した後その残渣を焼却炉から搬出し、又はコンクリートその他の固型化材料により固型化(固型化するための処理を含む。以下同じ。)する作業を行う室をいう。以下同じ。)内の人が常時立ち入る場所における空気中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣が定める濃度限度以下とする能力を有すること。

ホ 液体状の放射性物質又は放射性物質によって汚染された液を浄化し、又は排水する場合には、次に定めるところに適合する排水設備を有すること。

- (1) 排水口における排液中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣の定める濃度限度以下とする能力を有すること又は排水監視設備を設けて排水中の放射性物質の濃度を監視することにより、登録製造所の境界の外における排水中の放射性物質の濃度を厚生労働大臣が定める濃度限度以下とする能力を有すること。ただし、当該能力を有する排水設備を設けることが著しく困難な場合において、排水設備が登録製造所の境界の外の人が被曝する線量を厚生労働大臣が定める線量限度以下とする能力を有することにつき厚生労働大臣の承認を受けた場合は、この限りでない。
- (2) 排液の漏れにくい構造で、排液が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料が用

いられていること。

- (3) 排水浄化槽は、排液を採取することができる構造又は排液中における放射性物質の濃度を測定することができる構造であり、かつ、排液の流出を調節する装置が備えられていること。
- (4) 排水浄化槽の上部の開口部は、蓋のできる構造であるか、又はその周囲に柵その他の人がみだりに立ち入らないようにするための設備が備えられていること。
- へ 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物を焼却する場合には、二の規定に適合する排気設備、第二号ホの(1)、(2)及び(4)の規定に適合する廃棄作業室、同号への(1)から(3)までの規定に適合する汚染検査室並びに次に定めるところに適合する焼却炉を有すること。
- (1) 気体が漏れにくく、かつ、灰が飛散しにくい構造であること。
- (2) 排気設備に連結されていること。
- (3) 焼却残渣の搬出口は、廃棄作業室に連結されていること。
- ト 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物をコンクリートその他の固型化材料により固型化する場合には、二の規定に適合する排気設備、第二号ホの(1)、(2)及び(4)の規定に適合する廃棄作業室、同号への(1)から(3)までの規定に適合する汚染検査室並びに次に定めるところに適合する固型化処理設備を有すること。
- (1) 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物が漏れ、又はこぼれにくく、かつ、粉塵が飛散しにくい構造であること。
- (2) 液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料が用いられていること。
- チ 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物を保管廃棄する場合には、次に定めるところに適合する保管廃棄設備を有すること。
- (1) 外部と区画された構造であること。
- (2) 扉、蓋等外部に通ずる部分には、鍵その他の閉鎖のための設備又は器具が設けられていること。
- (3) 前号への規定に適合する容器（耐火性の構造のものに限る。）が備えられていること。

いられていること。

- (3) 排水浄化槽は、排液を採取することができる構造又は排液中における放射性物質の濃度を測定することができる構造であり、かつ、排液の流出を調節する装置が備えられていること。
- (4) 排水浄化槽の上部の開口部は、蓋のできる構造であるか、又はその周囲に柵その他の人がみだりに立ち入らないようにするための設備が備えられていること。
- へ 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物を焼却する場合には、二の規定に適合する排気設備、第二号ホの(1)、(2)及び(4)の規定に適合する廃棄作業室、同号への(1)から(3)までの規定に適合する汚染検査室並びに次に定めるところに適合する焼却炉を有すること。
- (1) 気体が漏れにくく、かつ、灰が飛散しにくい構造であること。
- (2) 排気設備に連結されていること。
- (3) 焼却残渣の搬出口は、廃棄作業室に連結されていること。
- ト 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物をコンクリートその他の固型化材料により固型化する場合には、二の規定に適合する排気設備、第二号ホの(1)、(2)及び(4)の規定に適合する廃棄作業室、同号への(1)から(3)までの規定に適合する汚染検査室並びに次に定めるところに適合する固型化処理設備を有すること。
- (1) 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物が漏れ、又はこぼれにくく、かつ、粉塵が飛散しにくい構造であること。
- (2) 液体が浸透しにくく、かつ、腐食しにくい材料が用いられていること。
- チ 放射性物質又は放射性物質によって汚染された物を保管廃棄する場合には、次に定めるところに適合する保管廃棄設備を有すること。
- (1) 外部と区画された構造であること。
- (2) 扉、蓋等外部に通ずる部分には、鍵その他の閉鎖のための設備又は器具が設けられていること。
- (3) 前号への規定に適合する容器（耐火性の構造のものに限る。）が備えられていること。

<p>五 放射性医薬品の製造及び取扱規則第一条第三号に規定する管理区域の境界には、柵その他の人がみだりに立ち入らないようにするための設備が設けられていること。</p> <p>2 前項第四号二(1)又はホ(1)の承認を受けた排気設備又は排水設備が、当該承認に係る能力を有すると認められなくなったときは、厚生労働大臣は当該承認を取り消すことができる。</p> <p>3 厚生労働大臣が定める数量又は濃度以下の放射性物質のみを取り扱う場合にあつては、前項第一号、第二号口からホまで、第三号イからニまで及びへ、第四号並びに第五号の規定は、適用しない。</p>	<p>五 放射性医薬品の製造及び取扱規則第一条第三号に規定する管理区域の境界には、柵その他の人がみだりに立ち入らないようにするための設備が設けられていること。</p> <p>2 前項第四号二(1)又はホ(1)の承認を受けた排気設備又は排水設備が、当該承認に係る能力を有すると認められなくなったときは、厚生労働大臣は当該承認を取り消すことができる。</p> <p>3 厚生労働大臣が定める数量又は濃度以下の放射性物質のみを取り扱う場合にあつては、前項第一号、第二号口からホまで、第三号イからニまで及びへ、第四号並びに第五号の規定は、適用しない。</p>
<p>(放射性体外診断用医薬品の製造及び取扱規則の遵守)</p> <p>第八十一条 前条に定めるもののほか、放射性体外診断用医薬品に係る製品の製造販売業者等は、登録製造所が、放射性医薬品の製造及び取扱規則の規定に基づき業務を行っていることについて確認しなければならない。</p>	<p>(放射性体外診断用医薬品の製造及び取扱規則の遵守)</p> <p>第八十一条 前条に定めるもののほか、放射性体外診断用医薬品に係る製品の製造販売業者等は、登録製造所が、放射性医薬品の製造及び取扱規則の規定に基づき業務を行っていることについて確認しなければならない。</p>
<p>第五章の二 再製造単回使用医療機器の製造管理及び品質管理 (再製造単回使用医療機器製造販売業者等の登録製造所における業務運営基盤)</p> <p>第八十一条の二 再製造単回使用医療機器に係る製品の製造販売業者等(以下「再製造単回使用医療機器製造販売業者等」という。)は、当該製品を製造する登録製造所(製造工程のうち設計又は国内における最終製品の保管のみを行う登録製造所を除く。以下この章において同じ。)における業務運営基盤として次に掲げる要件を満たさなければならない。</p> <p>一 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 再製造清浄区域(作業所のうち、病原微生物その他疾病の原因となるものを不活化又は除去した再生部品が作業所内の空気に触れる場所をいう。以下この章において同じ。)は、次に定めるところに適合する排水設備を有すること。</p> <p>(1) 有害な排水による汚染を防止するために適切な構造のものであること。</p> <p>(2) 容易に清掃又は消毒ができる構造のものであること。</p> <p>ロ 次に掲げる設備を有すること。ただし、</p>	<p>第五章の二 再製造単回使用医療機器の製造管理及び品質管理 (再製造単回使用医療機器製造販売業者等の登録製造所における業務運営基盤)</p> <p>第八十一条の二 再製造単回使用医療機器に係る製品の製造販売業者等(以下「再製造単回使用医療機器製造販売業者等」という。)は、当該製品を製造する登録製造所(製造工程のうち設計又は国内における最終製品の保管のみを行う登録製造所を除く。以下この章において同じ。)における業務運営基盤として次に掲げる要件を満たさなければならない。</p> <p>一 作業所は、次に定めるところに適合するものであること。</p> <p>イ 再製造清浄区域(作業所のうち、異物又は微生物等を不活化又は除去した再生部品が作業所内の空気に触れる場所をいう。以下この章において同じ。)は、次に定めるところに適合する排水設備を有すること。</p> <p>(1) 有害な排水による汚染を防止するために適切な構造のものであること。</p> <p>(2) 容易に清掃又は消毒ができる構造のものであること。</p> <p>ロ 次に掲げる設備を有すること。ただし、</p>

<p>明らかにその必要がないと認められる場合はこの限りでない。</p> <p>(1) 病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染された再生部品を取り扱う区域にあつては、再生部品の洗浄、乾燥及び滅菌のための設備、当該区域で使用した器具の洗浄、消毒及び滅菌のための設備並びに廃液等の処理のための設備</p> <p>(2) 運搬容器（医療機関において使用された単回使用の医療機器であつて、未だ洗浄及び滅菌されていないものを運搬する容器をいう。以下この章において同じ。）の洗浄、消毒、乾燥及び保管に必要な設備（有害な排水による汚染を防止するための排水設備を含む。）</p> <p>八 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、当該再製造単回使用医療機器製造販売業者等の他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であつて、支障がないと認められるときは、この限りでない。</p> <p>(1) 病原微生物その他疾病の原因となるものを不活化又は除去した再生部品が当該微生物等に汚染されていないことを検証するための設備及び器具</p> <p>(2) その他試験検査に必要な設備及び器具</p> <p>二 病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染された再生部品を取り扱う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有していること。また、病原微生物その他疾病の原因となるものを不活化又は除去する工程以降の製造工程にあつては、製造に必要な設備及び器具を有していること。</p>	<p>明らかにその必要がないと認められる場合はこの限りでない。</p> <p>(1) 異物又は微生物等に汚染された再生部品を取り扱う区域にあつては、再生部品の洗浄、乾燥、消毒及び滅菌のための設備、当該区域で使用した器具の洗浄、乾燥、消毒及び滅菌のための設備並びに廃液等の処理のための設備</p> <p>(2) 運搬容器（医療機関において使用された単回使用の医療機器であつて、未だ洗浄、消毒及び滅菌されていないものを運搬する容器をいう。以下この章において同じ。）の洗浄、消毒、乾燥及び保管に必要な設備（有害な排水による汚染を防止するための排水設備を含む。）</p> <p>八 次に掲げる試験検査の設備及び器具を備えていること。ただし、当該再製造単回使用医療機器製造販売業者等の他の試験検査機関を利用して自己の責任において当該試験検査を行う場合であつて、支障がないと認められるときは、この限りでない。</p> <p>(1) 異物又は微生物等を不活化又は除去した再生部品が当該異物又は微生物等に汚染されていないことを検証するための設備及び器具</p> <p>(2) その他試験検査に必要な設備及び器具</p> <p>二 異物又は微生物等に汚染された再生部品を取り扱う区域は、他の区域から明確に区別されており、かつ、当該製造を行うための専用の設備及び器具を有していること。また、異物又は微生物等を不活化又は除去する工程以降の製造工程にあつては、製造に必要な設備及び器具を有していること。</p>
<p>第八十一条の二の二 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、製品標準書に基づき、次に掲げる再製造単回使用医療機器に係る製品の工程管理に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>	<p>第八十一条の二の二 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、製品標準書に基づき、次に掲げる再製造単回使用医療機器に係る製品の製造工程に係る業務の管理を適切に実施するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>

- 一 次に掲げる業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。
- イ 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、次に定めるところに適合する再生部品の供給者である医療機関を評価し、選定すること。
- (1) 厚生労働大臣の定める基準に適合している再生部品を供給する体制が整備されていること。
- (2) 再生部品が、破損し、劣化し、又は製造工程において不活化若しくは除去できない病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染されないよう、区分して保管されていること。
- ロ 病原微生物その他疾病の原因となるものに汚染された再生部品を再製造単回使用医療機器製造販売業者等が引き取る時に使用した運搬容器を再利用する場合は、必要に応じ運搬容器の洗浄及び消毒を行うこと。
- ハ 製造工程において、再生部品に付着した病原微生物その他疾病の原因となるものを不活化又は除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない再生部品により汚染しないための必要な措置を採ること。
- 二 複数の再生部品を取り扱う場合にあつては、再生部品間及び再生部品と再生部品以外の構成部品等間の混同並びに病原微生物その他疾病の原因となるものとの交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。
- ホ 製造工程において、病原微生物その他疾病の原因となるものが付着した再生部品により製造設備等が汚染された場合は、それらの汚染を除去するための必要な措置を採ること。
- ヘ 次に掲げる場合においては、洗浄工程のバリデーションその他の必要なバリデーションを行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。
- (1) 当該製造所において新たに再製造単回使用医療機器に係る製品の製造を開始する場合
- (2) 製造手順等に再製造単回使用医療機器に係る製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
- (3) 原型医療機器の品質、性能又は仕様に
- 一 次に掲げる業務を、業務の内容に応じてあらかじめ指定した者に行わせること。
- イ 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、次に定めるところに適合する再生部品の供給者である医療機関を評価し、選定すること。
- (1) 厚生労働大臣の定める基準に適合している再生部品を供給する体制が整備されていること。
- (2) 再生部品が、破損し、劣化し、又は製造工程において不活化若しくは除去できない異物又は微生物等に汚染されないよう、区分して保管されていること。
- ロ 異物又は微生物等に汚染された再生部品を再製造単回使用医療機器製造販売業者等が引き取る時に使用した運搬容器を再利用する場合は、必要に応じ運搬容器の洗浄、乾燥、消毒及び滅菌を行うこと。
- ハ 製造工程において、再生部品に付着した異物又は微生物等を不活化又は除去する場合においては、当該不活化又は除去が行われていない再生部品により汚染しないために必要な措置を採ること。
- 二 複数の再生部品を取り扱う場合にあつては、再生部品間及び再生部品と再生部品以外の構成部品等間の混同並びに異物又は微生物等との交叉汚染を防止するために必要な措置を採ること。
- ホ 製造工程において、異物又は微生物等が付着した再生部品により製造設備等が汚染された場合は、それらの汚染を除去するための必要な措置を採ること。
- ヘ 次に掲げる場合においては、洗浄工程のバリデーションその他の必要なバリデーションを行うとともに、当該バリデーションから得られた記録を保管すること。
- (1) 当該製造所において新たに再製造単回使用医療機器に係る製品の製造を開始する場合
- (2) 製造手順等に再製造単回使用医療機器に係る製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
- (3) 原型医療機器の品質、性能又は仕様に

<p>変更があった場合</p> <p>(4) その他再製造単回使用医療機器に係る製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>ト 再製造清浄区域で業務に従事する者以外の者の再製造清浄区域への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>チ 再製造清浄区域には病原微生物その他疾病の原因となるものが付着した再生部品を持ち込ませないこと。</p> <p>リ 再製造単回使用医療機器の製造に使用する構成部品等については、当該構成部品等が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認し、その結果に係る記録を再製造単回使用医療機器のシリアル番号等(個別の再製造単回使用医療機器を特定するための固有の番号、記号その他の符号をいう。以下同じ。)ごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>又 再生部品については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされる事項の記録を自ら作成し、これを保管すること。</p> <p>二 製品について、再製造単回使用医療機器のシリアル番号等ごとに、出荷先事業所名及び出荷日を把握し、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、前項の記録を、シリアル番号等ごとに、製造に使用した再生部品に係る記録から当該再生部品を使用して製造された製品に係る記録までの一連のものを適切に確認できるように保管しなければならない。</p>	<p>変更があった場合</p> <p>(4) その他再製造単回使用医療機器に係る製品の製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合</p> <p>ト 再製造清浄区域で業務に従事する者以外の者の再製造清浄区域への立入りをできる限り制限すること。</p> <p>チ 再製造清浄区域には異物又は微生物等が付着した再生部品を持ち込ませないこと。</p> <p>リ 再製造単回使用医療機器の製造に使用する構成部品等については、当該構成部品等が当該製品の製品標準書に照らして適切なものであることを確認し、その結果に係る記録を再製造単回使用医療機器のシリアル番号等(個別の再製造単回使用医療機器を特定するための固有の番号、記号その他の符号をいう。以下同じ。)ごとに作成し、これを保管すること。</p> <p>又 再生部品については、厚生労働大臣の定めるところにより、記録しなければならないとされる事項の記録を自ら作成し、これを保管すること。</p> <p>二 最終製品について、再製造単回使用医療機器のシリアル番号等ごとに、出荷先事業所名及び出荷日を把握し、その記録を作成し、これを保管すること。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、前項二号の記録を、シリアル番号等ごとに、製造に使用した再生部品に係る記録から当該再生部品を使用して製造された最終製品に係る記録までの一連のものを適切に確認できるように保管しなければならない。</p>
<p>(試験検査)</p> <p>第八十一条の二三 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分するなどの再製造単回使用医療機器に係る構成部品等及び製品の試験検査に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>	<p>(試験検査)</p> <p>第八十一条の二三 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、前条の業務のほか、製品標準書に基づき、当該製品の製造所における検体の混同及び交叉汚染を防止するために、検体を適切な識別表示により区分するなどの再製造単回使用医療機器に係る構成部品等及び製品の試験検査に係る業務を適切に管理するとともに、その手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>
<p>(教育訓練)</p> <p>第八十一条の二の四 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、第二十三条に規定する業務のほか、当該製品の製造又は試験検査に従事する構成員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に係る教育訓練の手順を確立して実施するとともに、当該手順について</p>	<p>(教育訓練)</p> <p>第八十一条の二の四 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、第二十三条に規定する業務のほか、当該製品の製造又は試験検査に従事する構成員に対して、微生物学、医学及び獣医学等に係る教育訓練の手順を確立して実施するとともに、当該手順について</p>

<p>文書化しなければならない。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、前項の教育訓練に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>文書化しなければならない。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、前項の教育訓練に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>
<p>第八十一条の二の五 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、この章に規定する文書又はその写しを、少なくとも一部、当該文書の廃止の日から再製造単回使用医療機器に係る製品の有効期間に五年を加算した期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた文書については、次項に規定する当該製品に係る記録の保管の間当該文書が利用できるよう保管することで足りる。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、この章に規定する記録を、作成の日から再製造単回使用医療機器に係る製品の有効期間に五年を加算した期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。</p>	<p>第八十一条の二の五 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、この章に規定する文書又はその写しを、少なくとも一部、当該文書の廃止の日から再製造単回使用医療機器に係る最終製品の有効期間に五年を加算した期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。ただし、最終製品の製造又は試験検査に用いた文書については、次項に規定する当該最終製品に係る記録の保管の間当該文書が利用できるよう保管することで足りる。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、この章に規定する記録を、作成の日から再製造単回使用医療機器に係る最終製品の有効期間に五年を加算した期間(教育訓練に係るものにあつては五年間)保管しなければならない。</p>
<p>第八十一条の二の六 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、構成部品等又は作業環境の条件によって再製造単回使用医療機器に係る製品が製品要求事項に適合しなくなるおそれがある場合においては、当該構成部品等及び作業環境の条件の全てに係る記録の追跡可能性を確保しなければならない。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る製品の出荷後の追跡可能性を確保するため、当該製品を取り扱う販売業者等(高度管理医療機器又は管理医療機器の販売業者又は貸与業者をいう。次項において同じ。)に、当該製品の流通に係る記録を作成させるとともに、これを保管させなければならない。</p> <p>3 前項の記録は、再製造単回使用医療機器製造販売業者等が当該製品について法第二十三条の二の五第六項若しくは第八項の規定による調査又は法第六十九条第一項若しくは第四項の規定による立入検査等を受けた場合その他厚生労働大臣、都道府県知事又は令第三十七条の二十三に規定する医療機器等適合性調査実施者から求めがあった場合に、販売業者等がこれを提示できるように保管させておかなければならない。</p>	<p>第八十一条の二の六 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、製造物質、構成部品等又は作業環境の条件によって再製造単回使用医療機器に係る製品が製品要求事項に適合しなくなるおそれがある場合においては、当該製造物質、構成部品等及び作業環境の条件の全てに係る記録の追跡可能性を確保しなければならない。</p> <p>2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等は、再製造単回使用医療機器に係る最終製品の出荷後の追跡可能性を確保するため、当該最終製品を取り扱う販売業者等(高度管理医療機器又は管理医療機器の販売業者又は貸与業者をいう。次項において同じ。)に、当該最終製品の流通に係る記録を作成させるとともに、これを保管させなければならない。</p> <p>3 前項の記録は、再製造単回使用医療機器製造販売業者等が当該最終製品について法第二十三条の二の五第六項若しくは第八項の規定による調査又は法第六十九条第一項若しくは第四項の規定による立入検査等を受けた場合その他厚生労働大臣、都道府県知事又は令第三十七条の二十三に規定する医療機器等適合性調査実施者から求めがあった場合に、販売業者等がこれを提示できるように保管させておかなければならない。</p>
<p>第六章 医療機器等の製造業者等への準用等 (輸出用の医療機器等の製造業者の製造管理及び品質管理)</p> <p>第八十二条 法第八十条第二項の輸出用の医療機器等に係る製品の製造業者における製品の</p>	<p>第六章 医療機器等の製造業者等への準用等 (輸出用の医療機器等の製造業者の製造管理及び品質管理)</p> <p>第八十二条 法第八十条第二項の輸出用の医療機器等に係る製品の製造業者における製品の</p>

<p>製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章（第四十九条第二項及び第三項、第六十五条並びに第六十九条から第七十二条の三までを除く。）の規定（生物由来医療機器等に係る製品の製造業者にあつてはこれらの規定のほか第四章の規定、放射性体外診断用医薬品に係る製品の製造業者にあつてはこれらの規定のほか第五章の規定、再製造単回使用医療機器に係る製品の製造業者にあつてはこれらの規定のほか第五章の二（第八十一条の二の六第二項及び第三項を除く。）の規定）を準用する。この場合において、次の表の上欄に掲げる規定中同表の中欄に掲げる字句は、同表の下欄に掲げる字句に読み替えるものとする。</p> <p><読み替え表は省略></p>	<p>製造管理及び品質管理については、第二章及び第三章（第四十九条第二項及び第三項、第六十五条並びに第六十九条から第七十二条の三までを除く。）の規定（生物由来医療機器に係る製品の製造業者にあつてはこれらの規定のほか第四章の規定、放射性体外診断用医薬品に係る製品の製造業者にあつてはこれらの規定のほか第五章の規定、再製造単回使用医療機器に係る製品の製造業者にあつてはこれらの規定のほか第五章の二（第八十一条の二の六第二項及び第三項を除く。）の規定）を準用する。この場合において、次の表の上欄に掲げる規定中同表の中欄に掲げる字句は、同表の下欄に掲げる字句に読み替えるものとする。</p>
<p>（登録製造所に係る製造業者等の製造管理及び品質管理）</p> <p>第八十三条 製造販売業者等若しくは他の登録製造所により工程の外部委託を受けた事業所又は製造販売業者等若しくは他の登録製造所に対して購買物品の供給を行う事業所が登録製造所である場合にあつては、当該登録製造所に係る製造業者等における製品の製造管理及び品質管理については、第二章から第五章の2まで（第四十九条第二項及び第三項並びに第六十九条から第七十二条の3まで並びに第八十一条の二の六第二項及び第三項を除く。）までを除く。）の規定を準用する。ただし、当該製品について当該登録製造所が行う工程に照らし、その品質管理監督システムに適用することが適当でないと認められる規定は、その品質管理監督システムに適用しないことができる。この場合において、当該登録製造所に係る製造業者等は、当該製品に係る品質管理監督システム基準書にその旨を記載しなければならない。</p> <p>2 前項の場合において、第六条第一項、第七条第二項、第八条第三項、第十条、第十一条、第二十条、第二十一条第二号、第二十三条、第二十四条第二項及び第三項、第二十五条第一項、第三十八条第三項、第四十条第一項、第四十一条、第五十二条第一項及び第二項、第五十四条第一項、第五十六条第五項、第五十七条第二項、第五十八条第二項、第五十九条、第六十二条第一項、第五項及び第六項並びに第六十四条第一項中「限定第三種医療機器製造販売業者」とあるのは「限定第三種医療機器製造業者等」と、第七十四条から第七十九条までの規定中「生物由来医療機器等製造販売業者等」とあるのは「生物由来医療機器等製造業者等」と、第八十一条の二から第八十一条の二の五までの規定及び第八十一条の二の六第一項中「再製</p>	<p>（登録製造所に係る製造業者等の製造管理及び品質管理）</p> <p>第八十三条 製造販売業者等若しくは他の登録製造所により工程の外部委託を受けた事業所又は製造販売業者等若しくは他の登録製造所に対して購買物品の供給を行う事業所が登録製造所である場合にあつては、当該登録製造所に係る製造業者等における製品の製造管理及び品質管理については、第二章から第五章の2まで（第四十九条第二項及び第三項並びに第六十九条から第七十二条の3まで並びに第八十一条の二の六第二項及び第三項を除く。）までを除く。）の規定を準用する。ただし、当該製品について当該登録製造所が行う工程に照らし、その品質管理監督システムに適用することが適当でないと認められる規定は、その品質管理監督システムに適用しないことができる。この場合において、当該登録製造所に係る製造業者等は、当該製品に係る品質管理監督システム基準書にその旨を記載しなければならない。</p> <p>2 前項の場合において、第六条第一項、第七条第二項、第八条第三項、第十条、第十一条、第二十条、第二十一条第二号、第二十三条、第二十四条第二項及び第三項、第二十五条第一項、第三十八条第三項、第四十条第一項、第四十一条、第五十二条第一項及び第二項、第五十四条第一項、第五十六条第五項、第五十七条第二項、第五十八条第二項、第五十九条、第六十二条第一項、第五項及び第六項並びに第六十四条第一項中「限定第三種医療機器製造販売業者」とあるのは「限定第三種医療機器製造業者等」と、第七十四条から第七十九条までの規定中「生物由来医療機器製造販売業者等」とあるのは「生物由来医療機器製造業者等」と、第八十一条の二から第八十一条の二の五までの規定及び第八十一条の二の六第一項中「再製造単</p>

<p>造単回使用医療機器製造販売業者等」とあるのは「再製造単回使用医療機器製造業者等」と、第六条第一項中「製造販売する製造販売業者」とあるのは「製造する登録製造所に係る製造業者等」と、第四十二条第一項中「を取り扱う」とあるのは「の製造を行う」と、第四十四条及び第四十六条中「取り扱う」とあるのは「製造する」と、第五十五条第一項中「製造販売業者等を含む全ての施設」とあるのは「製造所」と、同条第四項中「法第六十八条の二第一項の規定に基づき収集された情報等」とあるのは「当該登録製造所からの」と、第六十二条第六項中「同項の規定に基づき厚生労働大臣に報告する」とあるのは「当該事項を製造販売業者等に通知する」と、第七十三条中「特定生物由来医療機器等製造販売業者等」とあるのは「特定生物由来医療機器等製造業者等」と、第七十四条及び第七十五条第一項中「取り扱う」とあるのは「製造する」と、同条第二項中「製品を取り扱う」とあるのは「製品を製造する」と、第七十六条第一項及び第二項並びに第七十七条第一項中「取り扱う」とあるのは「製造する」と、第八十一条の二の二中「製品を取り扱う」とあるのは「製品を製造する」と、第八十一条の二の四第一項中「取り扱う」とあるのは「製造する」と読み替えるものとする。</p>	<p>回使用医療機器製造販売業者等」とあるのは「再製造単回使用医療機器製造業者等」と、第六条第一項中「製造販売する製造販売業者」とあるのは「製造する登録製造所に係る製造業者等」と、第四十二条第一項中「を取り扱う」とあるのは「の製造を行う」と、第四十四条及び第四十六条中「取り扱う」とあるのは「製造する」と、第五十五条第一項中「製造販売業者等を含む全ての施設」とあるのは「製造所」と、同条第四項中「法第六十八条の二第一項の規定に基づき収集された情報等」とあるのは「当該登録製造所からの」と、第六十二条第六項中「同項の規定に基づき厚生労働大臣に報告する」とあるのは「当該事項を製造販売業者等に通知する」と、第七十三条中「特定生物由来医療機器等製造販売業者等」とあるのは「特定生物由来医療機器等製造業者等」と、第七十四条及び第七十五条第一項中「取り扱う」とあるのは「製造する」と、同条第二項中「製品を取り扱う」とあるのは「製品を製造する」と、第七十六条第一項及び第二項並びに第七十七条第一項中「取り扱う」とあるのは「製造する」と、第八十一条の二の二中「製品を取り扱う」とあるのは「製品を製造する」と、第八十一条の二の四第一項中「取り扱う」とあるのは「製造する」と読み替えるものとする。</p>
<p>(製造販売業者等による確認) 第八十四条 製造販売業者等は、前条において準用する第六十五条の規定により登録製造所に係る製造業者等が必要な確認を行う場合にあつては、当該確認が適切に行われていることについて必要な確認を行わなければならない。</p>	<p>(製造販売業者等による確認) 第八十四条 製造販売業者等は、前条において準用する第六十五条の規定により登録製造所に係る製造業者等が必要な確認を行う場合にあつては、当該確認が適切に行われていることについて必要な確認を行わなければならない。</p>
<p>附 則 (施行期日) 第一条 この省令は、薬事法等の一部を改正する法律(以下「改正法」という。)の施行の日(平成二十六年十一月二十五日)から施行する。</p>	<p>附 則 (施行期日) 第一条 この省令は、薬事法等の一部を改正する法律(以下「改正法」という。)の施行の日(平成二十六年十一月二十五日)から施行する。</p>
<p>(医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正に伴う経過措置) 第十条 この省令の施行の際現に旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けている医療機器(改正法附則第六十三条又は薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令(平成二十六年政令第 号。以下この項において「改正政令」という。))第十八条の規定によりなお従前の例によることとされた旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けたものを含む。)であつて</p>	<p>(医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の一部改正に伴う経過措置) 第十条 この省令の施行の際現に旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けている医療機器(改正法附則第六十三条又は薬事法等の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備等及び経過措置に関する政令(平成二十六年政令第 号。以下この項において「改正政令」という。))第十八条の規定によりなお従前の例によることとされた旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けたものを含む。)であつて</p>

<p>この省令の施行の際(改正法附則第六十三条又は改正政令第十八条の規定によりなお従前の例によることとされた旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けた医療機器にあっては、当該承認又は認証を受けた際)現に第九条の規定による改正前の医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令第四条第一項に規定する厚生労働大臣が定める医療機器以外の医療機器に該当しているもの(設計開発の管理ができる医療機器として厚生労働大臣が認めるものを除く。)及びこの省令の施行の際現に旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けている体外診断用医薬品(改正法附則第六十三条又は改正政令第十八条の規定によりなお従前の例によることとされた旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けたものを含み、設計開発の管理ができる体外診断用医薬品として厚生労働大臣が認めるものを除く。)については、第九条の規定による改正後の医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(次項において「新医療機器等製造管理等基準省令」という。)第三十条から第三十六条までの規定を適用しない。</p> <p>2 プログラム医療機器のみを製造販売する製造販売業者の国内品質業務運営責任者についての新医療機器等製造管理等基準省令第七十二条第一項(第二号に係る部分に限る。)の規定の適用については、平成二十九年十一月二十四日までの間は、プログラム医療機器特別講習を修了した者を、品質管理業務その他これに類する業務に三年以上従事した者とみなす。</p>	<p>この省令の施行の際(改正法附則第六十三条又は改正政令第十八条の規定によりなお従前の例によることとされた旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けた医療機器にあっては、当該承認又は認証を受けた際)現に第九条の規定による改正前の医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令第四条第一項に規定する厚生労働大臣が定める医療機器以外の医療機器に該当しているもの(設計開発の管理ができる医療機器として厚生労働大臣が認めるものを除く。)及びこの省令の施行の際現に旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けている体外診断用医薬品(改正法附則第六十三条又は改正政令第十八条の規定によりなお従前の例によることとされた旧薬事法第十四条若しくは第十九条の二の承認又は旧薬事法第二十三条の二の認証を受けたものを含み、設計開発の管理ができる体外診断用医薬品として厚生労働大臣が認めるものを除く。)については、第九条の規定による改正後の医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(次項において「新医療機器等製造管理等基準省令」という。)第三十条から第三十六条までの規定を適用しない。</p> <p>2 プログラム医療機器のみを製造販売する製造販売業者の国内品質業務運営責任者についての新医療機器等製造管理等基準省令第七十二条第一項(第二号に係る部分に限る。)の規定の適用については、平成二十九年十一月二十四日までの間は、プログラム医療機器特別講習を修了した者を、品質管理業務その他これに類する業務に三年以上従事した者とみなす。</p>
--	--

電磁的文書及び記録の管理に関する国際 状況

電磁的記録に求められる要件と、コンピュータ化
システムの信頼性保証について

平成29年 8月22日

Meiji Seikaファルマ株式会社

蛭田 修

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

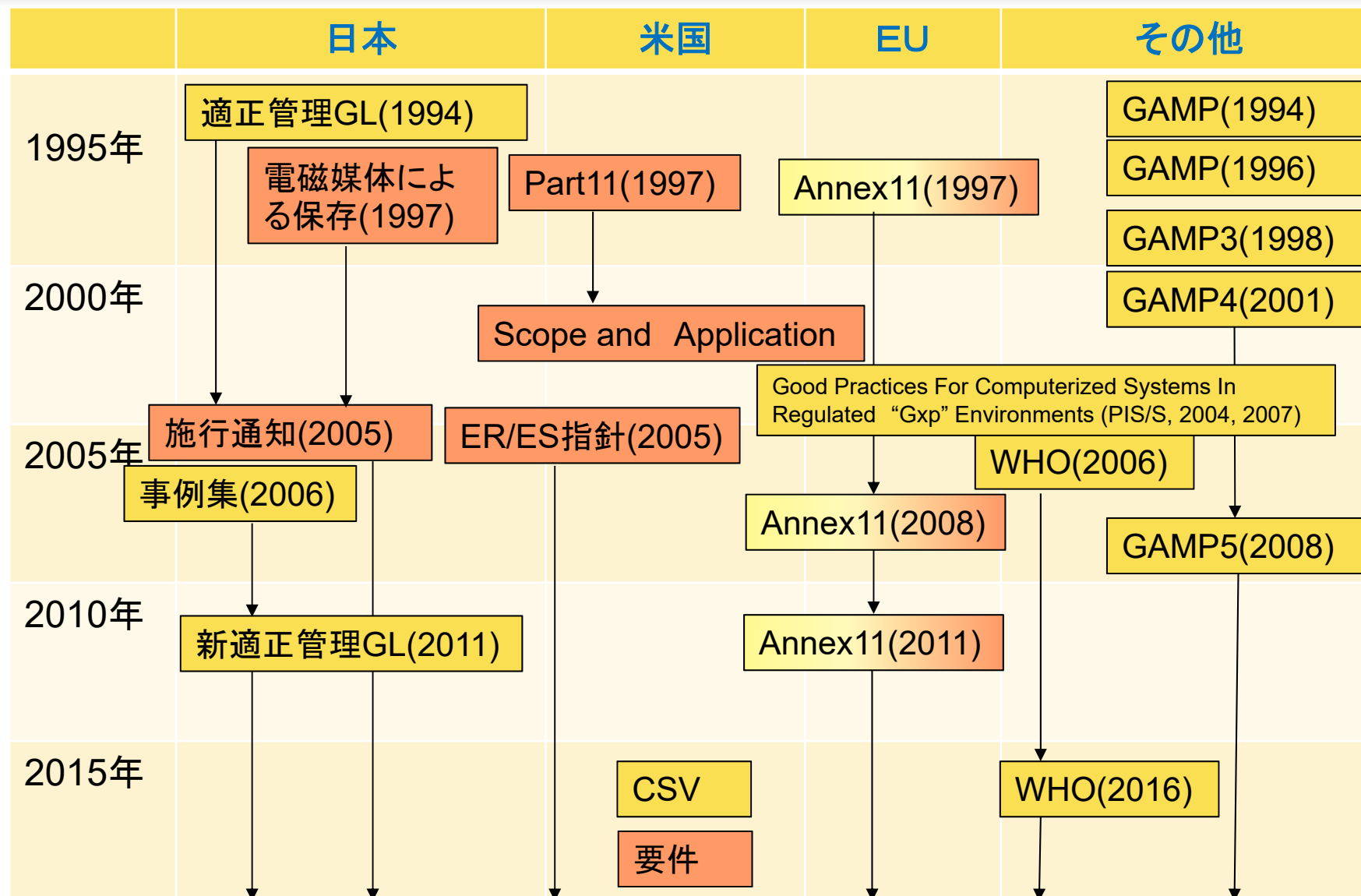
海外の代表的なコンピュータ関連の規則・ガイダンス

ガイドライン	発行	目的	発行年
21 CFR Part 11, Electronic Records ; Electronic Signatures	FDA	要件	1997年
ANNEX 11 COMPUTERISED SYSTEMS	EU PIC/S	要件 +CSV	1998年(EU) 2009改定(EU)
Computerized Systems Used In Clinical Trials	FDA	要件	1999年
GAMPガイド自動化システムのバリデーション (GAMP4)	ISPE	CSV	2001年(英語) 2004年(日本語)
General Principles of Software Validation; Final Guidance for industry and FDA staff	FDA	CSV	2002年
Guidance for Industry Computerized Systems Used in Clinical Investigations	FDA	要件	2007年
Good Practice for Computerized Systems in Regulated “GxP” Environments	PIC/S	CSV	2004年 2007年改定
GAMP5 - A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems	ISPE	CSV	2008年
Annex 4 Supplementary guidelines on GMP validation Appendix 5 Validation of computerized systems	WHO	CSV	2006年

日本における代表的なコンピュータ関連の規則・ガイダンス

ガイドライン名	目的	施行
コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン	CSV	1994年
医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について	要件	1997年 (2005廃止)
医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について(ER/ES指針)	要件	2005年
GQP施行通知 第5 その他(電磁的記録等について)	要件	2004年
GMP/QMS施行通知 第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 第3 逐条解説 35.その他(電磁的記録等について) 第4章 機器・体外診QMS省令 第3 逐条解説 6. 第6条(品質管理監督システムの文書化)関係(4)	要件	2005年
QMS省令施行通知 第6 85.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年
GMP/QMS施行通知 第3章 第3 35.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年
医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン	CSV	2012年適用

主なコンピュータ化システムに関するガイドライン類



| FDA Part 11の概要

21 CFR Part 11 "Electronic Records; Electronic Signatures" FDA, (1997年)

Subpart A--General Provisions

Sec. 11.1 Scope.

FDAの規則で要求される全ての記録について、電子形式で作成、変更、保持、保管、リトリブ、配信される場合に適用される。

Subpart B Electronic Records

システムのバリデーション、見読性、保存性、アクセス制限、監査証跡、システムの運用に関する文書、クローズドシステム、オープンシステム

Subpart C Electronic Signatures

電子署名の構成要素と管理、IDとパスワードの管理、

Part 11の経緯

経緯

1990	米国製薬工業協会がFDAに電子署名使用のガイドライン作成の申入れ
1994.8.31	21 CFR Part11 Electronic Records; Electronic Signatures(Draft)
1997.3.20	21 CFR Part11 Electronic Records; Electronic Signatures発行
1997.8.20	「21 CFR Part11」施行
1999~2002	Compliance Policy Guide 7153.17 Draft Guidance(Validation, Maintenance of Electronic Records等)
2003.02	Compliance Policy Guide 7153.17, Draft Guidanceの取り下げ
2003.9	Part11, Electronic Signatures – Scope and Application

執行を裁量

- ・バリデーション
- ・監査証跡
- ・記録の保持・コピー

プレディケイト
ルール遵守
は大前提。
その上で..

執行を継続(レガシーシステムは除く)

- ・アクセス権限、担当者の教育
- ・システムチェック、デバイスチェック
- ・電子署名、
システムドキュメンテーション管理

GAMP ガイドの経緯

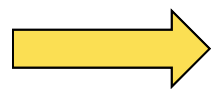
GAMP : Good Automated Manufacturing Practice)

- 1990 英国中心にコンピュータバリデーションのガイド作成を目標にGAMPフォーラムが発足
- 1994 ドラフト初版を発行
- 1996 サプライヤズガイドとしてVer.2を発行
- 1998 ユーザースガイドを加えVer.3を発行
- 2000 GAMPフォーラムがISPEの参加に加わる
- 2001 GAMP4 (自動化システムのバリデーション)を発行
- 2008 GAMP5発行(日本語版は2009/2)

ISPE : International Society for Pharmaceutical Engineering, Inc.
(国際製薬技術協会)

GAMPの特徴

- 任意団体であるISPE(国際製薬技術協会)が公表しているCSV実践ガイドラインであり、一種の自主規制である。
- もともと製薬工場の自動化製造装置の保証を目的として作成されたガイドラインである。
- どちらかという、サプライヤーサイドの視点から書かれている。
- 英国MCAの参加や、FDAのレビューを受けるなど、間接的には当局にオーソライズされており、FDAのガイドラインの中にも、CSV取組みにおけるリファレンスすべき参考資料として「GAMP4」が明記される。
- 世界的にこの考え方を導入している企業が多数あり、実質的な世界標準のCSVガイドライン(デファクトスタンダード)と言われている。



GAMP5については後半に解説予定

General Principles of Software Validation (FDA)

医療機器のソフトウェアあるいは医療機器の設計、開発、製造に使用されるソフトウェアのバリデーション原則を記述

SECTION 1. PURPOSE

SECTION 2. SCOPE

SECTION 3. CONTEXT FOR SOFTWARE VALIDATION

SECTION 4. PRINCIPLES OF SOFTWARE VALIDATION

SECTION 5. ACTIVITIES AND TASKS

SECTION 6. VALIDATION OF AUTOMATED PROCESS EQUIPMENT AND QUALITY SYSTEM SOFTWARE

Section 2～5 製品としてのソフトウェア（製造業者が開発したシステム）の信頼性保証が前提

→検証活動はシステムテストが主体

Section 6 製造業者がユーザーとなる場合のCSVの方法について Sec.1～5との相違点を解説、URS、CSVエビデンス、製造業者の責務等について言及している

PIS/S GMP Annex11の概要

- ✓ EUは2009年改訂、PIC/Sは2013年に改訂版を採用
- ✓ 「Principle」、「General」、「Project Phase」、「Operational Phase」の4要素から構成される
- ✓ CSV (Project Phase)に加え、コンピュータ化システムに関する要求事項も含まれている

「Operational Phase」における要求項目(2009改定で強化)

Data, Accuracy Checks, Data Storage, Printouts, Audit Trails,
Change and Configuration Management, Periodic Evaluation, Security,
Incident Management, Electronic Signature, Batch release,
Business Continuity, Archiving

- ✓ 具体的なCSVの方法については、以下に規定

「GOOD PRACTICES FOR COMPUTERISED SYSTEMS IN REGULATED
“GXP” ENVIRONMENTS」 (Documents for Inspectors, Guidance documents)

 GAMP5を意識した内容となっている

Annex11 「4. バリデーション項」の規定

- 4.1 バリデーションの文書及び報告書はライフサイクルの該当する段階を網羅すること。
- 4.2 バリデーション文書に変更管理記録及び逸脱に関する報告書を含めること。
- 4.3 機能の最新のデータリスト(一覧表)が入手できること。
- 4.4 要求事項仕様書は、コンピュータ化システムに要求された機能を記述し、文書化されたリスク評価及びGMPへの影響に基づくこと。
- 4.5 規制を受けるユーザーは、適切な品質管理システムに従って、システムが開発されていることを保証する
- 4.6 カスタマイズされたコンピュータ化システムのバリデーションについては、システムの全ライフサイクルを通じて品質及び性質について採られた措置は正式に評価して報告を保証するための工程があること。
- 4.7 適切なテスト方法及びテスト計画の証拠を示すこと
- 4.8 データを別のデータフォーマット或いはシステムに変換する場合は、データの意味等が変わっていないことを確認すること。

Annex11「Operational Phase」の規定①

項目	内容
5.データ	入力及びデータ処理の正確性の検査を含む
6. 正確性の確認	手動で入力された重要データは、データの正確性を追加確認すること。
7.データの保存	データは損傷から守ること。記憶されたデータはアクセスのしやすさ、可読性、正確性を確認すること。 定期的なバックアップを行うこと。 バックアップデータの完全性と正確性及び保存性はバリデーションで確認し、定期的にモニターする
8.印刷物	電子的に保存されたデータの鮮明に印刷物を入手可能にすること。 オリジナル入力以降の変更が判る印刷物を作成できるようにしておくこと。
9.監査証跡	リスク評価を基にして、「監査証跡」のシステムへの組込を考慮すること。GMP上のデータの変更或いは削除のための理由を文書化すること。監査証跡は定期的に照査する。
10.変更と環境設定の管理	コンピュータ化システムの変更は、定義された手順に従って管理された方法で行うこと。

Annex11「Operational Phase」の規定②

項目	内容
12.セキュリティ	コンピュータ化システムへのアクセス制限を設けること。 セキュリティ管理は、コンピュータ化システムの重要度に基づくシステムへのアクセスを記録する アクセス権限の設定、変更、解除を記録する
13.インシデント管理	根本的な原因を特定し、是正措置・予防措置を実施すること。
14.電子署名	a. 会社内での手書きの署名と同じ効力がある b. 記録が存在する限り、個々の記録と関連付ける c. 署名を行った日時を含む
5.出荷判定	出荷判定を行った作業者を明確に識別し記録する、電子署名を使用すること。
16.事業継続性	システムの故障が発生した場合の工程の継続を保証する手順を作成する。この処置を適切に文書化し演習すること。
17.アーカイブ	データをアーカイブに保存する場合、アクセスのしやすさ、可読性、完全性を確認する
11.定期的な照査	コンピュータ化システムについては、システムが有効な状態を保っているか確認するための定期的な照査を行うこと。

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
- 2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について**
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

日本の電子化関連法令等

電子署名及び認証業務に関する法律(平成12年5月31日法律第102号、電子署名法)

行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成14年12月13日法律第151号、行政手続IT利用法)

厚生労働省の所管する法令に係る行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律施行規則(平成15年3月20日厚生労働省令第40号)

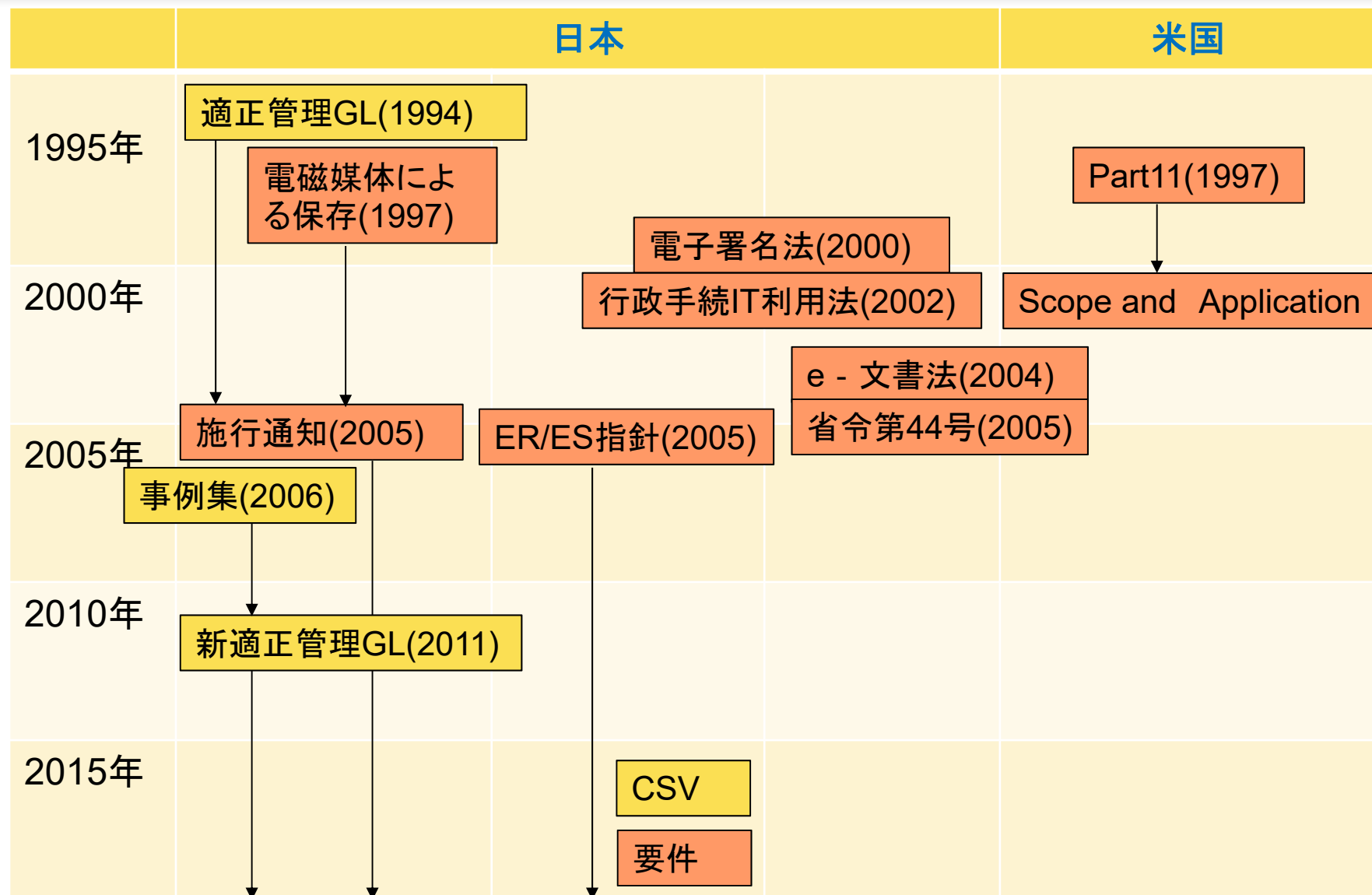
民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成16年12月1日法律第149号、e - 文書法)

厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令(平成17年3月25日厚生労働省令第44号)

日本における代表的なコンピュータ関連の規則・ガイダンス

ガイドライン名	目的	施行
コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン	CSV	1994年
医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について	要件	1997年 (2005廃止)
医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について(ER/ES指針)	要件	2005年
GQP施行通知 第5 その他(電磁的記録等について)	要件	2004年
GMP/QMS施行通知 第3章 医薬品・医薬部外品GMP省令 第3 逐条解説 35.その他(電磁的記録等について) 第4章 機器・体外診QMS省令 第3 逐条解説 6. 第6条(品質管理監督システムの文書化)関係(4)	要件	2005年
医薬品・医薬部外品製造販売業者等におけるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン	CSV	2012年適用
QMS省令施行通知 第6 85.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年
GMP/QMS施行通知 第3章 第3 35.その他(電磁的記録等について)	要件	2014年

主なコンピュータ化システムに関するガイドライン類



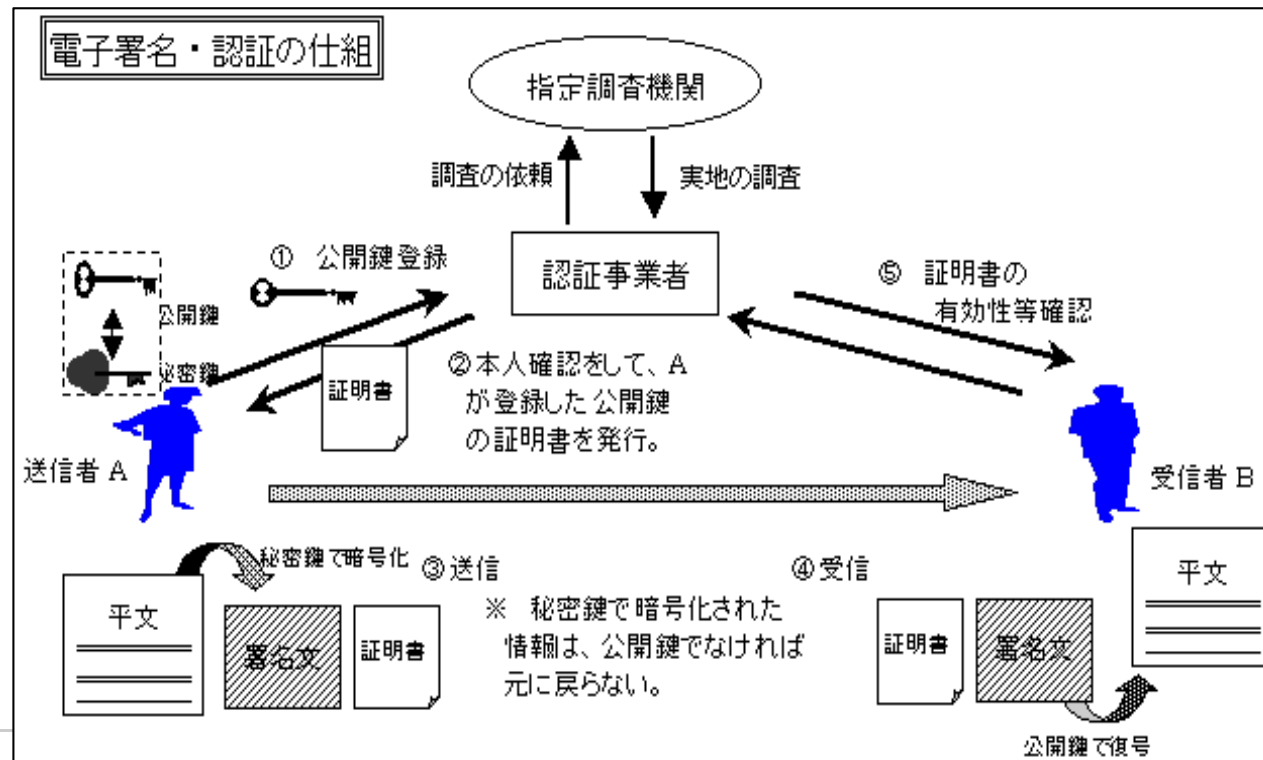
電子署名及び認証業務に関する法律

1 電磁的記録の真正な成立の推定

電磁的記録(電子文書等)は、本人による一定の電子署名が行われているときは、真正に成立したものと推定する。

2 認証業務に関する任意的認定制度の導入

認証業務(電子署名が本人のものであること等を証明する業務)に関し、一定の基準を満たすものは国の認定を受けることができる。



行政手続オンライン化法

電子署名及び認証業務に関する法律(平成12年5月31日法律第102号、電子署名法)

行政手続等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成14年12月13日法律第151号、行政手続IT利用法)

「電子署名に係る地方公共団体の認証業務に関する法律」(公的個人認証法)

- ✓ 法令に根拠を有する国民等と行政機関との間の申請・届出等の行政手続(約52,000 手続)について、書面によることに加え、オンラインでも可能とするための法を新たに整備
- ✓ 行政手続のオンライン化により、国民の利便性の向上と、行政運営の簡素化・効率化を図ることを目的。

e-文書法

民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する法律(平成16年12月1日法律第149号、e-文書法)

紙文書の保存を前提としていた要件について、電子的に作成した文書の電子データによる保存が許容された。

加えて、紙文書で作成した文書をスキャナで読み取り電子データに変換しものを、元の紙文書に換えて電子データで保存することも認められることになった。

厚生労働省の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する省令(平成17年3月25日厚生労働省令第44号)

e-文書法の規定に基づき、厚生労働省所管の法令について、電磁的記録による保存等を行う範囲、方法、要件等を定めた省令。

厚生労働省令第44号の概要

第一条 電磁的記録を使用して行う場合については、他の法律及び法律に基づく命令(告示を含む。)に特別の定めのある場合を除くほか、この省令の定めるところによる

第二条(定義) e-文書法において使用する用語の例による。

第三条、第四条 電磁的記録による保存

第五条、第六条 電磁的記録による作成

第七条 電子署名

第八条、第九条 電磁的記録による縦覧等

第十条、第十一条 電磁的記録による交付

第十二条 電磁的方法による承諾

第十三条 監事の意見書

厚生労働省令第44号が適用される書面類

第三条 法第三条第一項の主務省令で定める**保存**は、**別表第一の一から三までの表**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の保存とする。

第五条 法第四条第一項の主務省令で定める**作成**は、**別表第二**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の作成とする。

第八条 法第五条第一項の主務省令で定める**縦覧等**は、**別表第三**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の縦覧等とする。

第十条 法第六条第一項の主務省令で定める**交付等**は、**別表第四**の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の交付等とする。

電磁的記録による**保存**が認められる文書類の例

GQP省令(略部外,化粧)	GMP省令(一部省略)	QMS省令(抜粋)
第六条第二項の規定による品質管理業務手順書等の備付け	第七条の規定による製品標準書の保管	第六条第二項の規定による製品標準書の保管
第十六条第一号の規定による文書の保存	第八条第一項の規定による衛生管理基準書の保管	第八条第四項の規定による品質管理監督文書の保管
第十六条第三号の規定による文書の保存	第八条第二項の規定による製造管理基準書の保管	第九条第一項の規定による記録の保管(記録の管理)
	第八条第三項の規定による品質管理基準書の保管	第二十三条第五号の規定による記録の保管
	第八条第四項の規定による手順書の保管	第二十四条第三項の規定による記録の保管
	第八条第五項の規定による手順書等の備付け	第二十六条第六項の規定による記録の保管
	第十条第一号の規定による製造指図書書の保管	第四十五条第六項の規定による記録の保管
	第二十条第一号の規定による文書の保管	第四十六条第三項の規定による記録の保管
	第二十条第三号の規定による文書の保管	第五十八条第四項の規定による記録の保管

電磁的記録による**作成**が認められる文書類の例

GQP省令(略部外,化粧)	GMP省令(一部省略)	QMS省令(抜粋)
第四条第四項の規定による文書の作成	第六条第四項に規定する文書の作成	(品質管理監督システムの文書化) 第六条第一項の規定による文書の記載
第五条の規定による品質標準書の作成	第七条の規定による製品標準書の作成	第六条第二項の規定による製品標準書の作成
第六条第一項の規定による品質管理業務手順書の作成	第八条第一項の規定による衛生管理基準書の作成	(品質管理監督システム基準書) 第七条第二項の規定による品質管理監督システム基準書の記載
第十六条第一号の規定による文書の作成及び改訂	第八条第二項の規定による製造管理基準書の作成	(バリデーション) 第四十五条第四項の規定による文書化
	第八条第三項の規定による品質管理基準書の作成	第四十五条第六項の規定による 記録の作成
	第八条第四項の規定による手順書の作成	(製品の監視測定) 第五十八条第三項の規定による 記録等の作成
	第十条第一号の規定による製造指図書書の作成	第五十八条第四項の規定による 記録の作成

厚生労働省令第44号による保存① 保存の方法

①作成された電磁的記録を民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイル又は磁気ディスク、シーディー・ロムその他これらに準ずる方法により一定の事項を確実に記録しておくことができる物(以下「磁気ディスク等」という。)をもって調製するファイルにより保存する方法

②書面に記載されている事項をスキャナ(これに準ずる画像読取装置を含む。)により読み取ってできた電磁的記録を民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイル又は磁気ディスク等をもって調製するファイルにより保存する方法

厚生労働省令第44号 保存の要件

①別表第一の一の表に係る電磁的記録の保存

必要に応じ電磁的記録に記録された事項を出力することにより、直ちに明瞭かつ整然とした形式で使用に係る電子計算機その他の機器に表示し、及び書面を作成できるようにしなければならない。**(見読性)**

②別表第一の二、四又は三の表に係る電磁的記録の保存（カルテ、処方箋等）

一 ①と同様**(見読性)**

二 電磁的記録に記録された事項について、保存すべき期間中における当該事項の改変又は消去の事実の有無及びその内容を確認することができる措置を講じ、かつ、当該電磁的記録の作成に係る責任の所在を明らかにしていること。**(真正性)**

三 電磁的記録に記録された事項について、保存すべき期間中において復元可能な状態で保存することができる措置を講じていること。**(保存性)**

厚生労働省令第44号 文書の備え付け

5 別表第一の一の表の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の保存につき、同一内容の書面を二以上の事務所等（書面又は電磁的記録の保存が義務付けられている場所をいう。以下同じ。）に保存をしなければならないとされている民間事業者等が、第一項の規定に基づき、当該二以上の事務所等のうち、一の事務所等に当該書面に係る電磁的記録の保存を行うとともに、**当該電磁的記録に記録されている事項を他の事務所等に備え付けた電子計算機の映像面に表示し、及び書面を作成することができる措置を講じた場合は、当該他の事務所等に当該書面の保存が行われたものとみなす。**

厚生労働省令第44号 電磁的記録による作成

第六条 民間事業者等が、法第四条第一項の規定に基づき、別表第二の上欄に掲げる法令の同表の下欄に掲げる書面の作成に代えて当該書面に係る電磁的記録の作成を行う場合は、**民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法又は磁気ディスク等をもって調製する方法により作成を行わなければならない。**

第七条 別表第二の下欄に掲げる書面の作成において記載すべき事項とされた**記名押印に代わるものであって、法第四条第三項に規定する主務省令で定めるものは、電子署名（電子署名及び認証業務に関する法律（平成十二年法律第百二号）第二条第一項の電子署名をいう。）とする。**

厚生労働省令第44号 書面の交付等

交付の方法(第十一条関連)

- ・ 民間事業者等の使用に係る電子計算機と交付等の相手方の使用に係る電子計算機とを接続する電気通信回線を通じて送信し、受信者の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録する方法
- ・ 民間事業者等の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに記録された書面に記載すべき事項を電気通信回線を通じて交付等の相手方の閲覧に供し、当該相手方の使用に係る電子計算機に備えられたファイルに当該事項を記録する方法
- ・ 磁気ディスク等をもって調製するファイルに書面に記載すべき事項を記録したものを交付する方法
- ・ 民間事業者等が、前項各号の規定に基づき別表第四の一の表に係る電磁的記録に記録されている事項の交付等を行う場合は、交付等の相手方がファイルへの記録を出力することによる書面を作成することができるようにしなければならない。

第九条（電磁的記録による縦覧等）は、財務諸表等が対象のためGMP,QMS, GQPは該当なし

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. **日本の電磁的記録に関する要求事項について**
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について(ER/ES指針)

平成17年4月1日, 薬食発第0401 0 2 2 号, 厚生労働省医薬食品局長通知

1. 趣旨 (前略)

「e-文書法」「個別症例安全性報告を伝送するためのデータ項目及びメッセージ仕様について(H13)」「コモン・テクニカル・ドキュメントの電子化仕様について」を指す。

上記の法令及び通知により、医薬品等の申請等においても、申請者等が提出する資料については電磁的記録により対応することが可能であるが、薬事法の趣旨を踏まえ、**電磁的記録による申請資料等の信頼性を確保するため、今般、電磁的記録により資料及び原資料を提出又は保存する場合等の留意事項を定めることとしたものであること。**

医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について(ER/ES指針)②

3. 適用範囲

- (1) 薬事法及び関連法令に基づいて、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請、届出又は報告等にあたって提出する資料として電磁的記録又は電子署名を利用する場合
- (2) 原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料として電磁的記録及び電子署名を利用する場合。

なお、薬事法及び関連法令に基づいて、医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請、届出又は報告等にあたって提出する資料、原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料を紙媒体で作成する際に電磁的記録及び電子署名を利用する場合にあっても、可能な限り本指針に基づくことが望ましいこと。



(別紙)

医薬品等の承認又は許可等に係る申請等に関する電磁的記録・電子署名利用のための指針(ER/ES指針)

原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料

- ・ 原資料、その他薬事法及び関連法令により保存が義務づけられている資料

ER/ES指針 3. 電磁的記録利用のための要件

3.1. 電磁的記録の管理方法

(略)次に掲げる事項が確立されていること。この場合、電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提とする。

3.1.1. 電磁的記録の真正性

電磁的記録が完全、正確であり、かつ信頼できるとともに、作成、変更、削除の責任の所在が明確であること。

真正性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である。

- (1) システムのセキュリティを保持するための規則、手順が文書化されており、適切に実施されていること。
- (2) 保存情報の作成者が明確に識別できること。また、一旦保存された情報を変更する場合は、変更前の情報も保存されるとともに、変更者が明確に識別できること。なお、監査証跡が自動的に記録され、記録された監査証跡は予め定められた手順で確認できることが望ましい。
- (3) 電磁的記録のバックアップ手順が文書化されており、適切に実施されていること。

ER/ES指針 3. 電磁的記録利用のための要件

3.1.2. 電磁的記録の見読性

電磁的記録の内容を人が読める形式で出力(ディスプレイ装置への表示、紙への印刷、電磁的記録媒体へのコピー等)ができること。

3.1.3. 電磁的記録の保存性

保存期間内において、真正性及び見読性が確保された状態で電磁的記録が保存できること。

保存性を確保するためには、以下の要件を満たすことが必要である。

(1) 電磁的記録媒体の管理等、**保存性を確保するための手順が文書化**されており、適切に実施されていること。

(2) 保存された電磁的記録を他の電磁的記録媒体や方式に移行する場合には、**移行された後の電磁的記録についても真正性、見読性及び保存性が確保されていること。**

ER/ES指針 3. クローズド・システム、オープン・システム

3.2. クローズド・システムの利用

クローズド・システムを利用する場合は、3.1に記載された要件を満たしていること。また、電子署名を使用する場合には、4.に記載された要件を満たしていること。

3.3. オープン・システムの利用

オープン・システムを利用する場合は、3.1に記載された要件に加え、電磁的記録が作成されてから受け取られるまでの間の真正性、機密性を確保するために必要な手段を適切に実施すること。追加手段には、電磁的記録の暗号化やデジタル署名の技術の採用などが含まれる。さらに、電子署名を使用する場合には、4.に記載された要件を満たしていること。

ER/ES指針 4. 電子署名利用の要件

4. 電子署名利用のための要件

- (1) 電子署名及び認証業務に関する法律に基づき、**電子署名の管理・運用に係る手順が文書化**されており、適切に実施していること。
- (2) 電子署名は、**各個人を特定できる唯一のものとし、他の誰にも再使用、再割当しない**こと。
- (3) 電磁的記録による資料について電子署名を使用する場合は、署名された電磁的記録には**以下の全項目を明示する情報が含まれている**こと。
 - ・署名者の氏名
 - ・署名が行われた日時
 - ・署名の意味(作成、確認、承認等)
- (4) 電磁的記録に付された電子署名は、不正使用を防止するため、通常の方法では削除・コピー等ができないように、対応する各々の電磁的記録とリンクしていること。

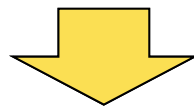
ER/ES指針 5. その他

医薬品等の承認又は許可等並びに適合性認証機関の登録等に係る申請等に関する資料及び原資料について電磁的記録及び電子署名を利用しようとする者は、**電磁的記録及び電子署名の利用のために必要な責任者、管理者、組織、設備及び教育訓練に関する事項を規定しておくこと。**

施行通知における電磁的記録の要件について

医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について

(平成9年7月18日 監視指導課長通知)



GQP省令施行通知 第5 その他(電磁的記録等について)	2005年
QMS省令施行通知 第6 85.その他(電磁的記録等について)	2014年
GMP省令施行通知 第3章 第3 35.その他(電磁的記録等について)	2014年

医薬品並びに医療用具の製造管理及び品質管理に関する記録の磁気媒体等による保存について(平成9年7月18日 監視指導課長通知)

1. 記録の保護について ←真正性

- (1) 記録の入力:あらかじめ指定された作業者を認識し、指定されたもの以外の入力、変更及び削除を防止できるものであること
- (2) あらかじめ定められた手順によらない記録の入力、変更及び削除が禁止されていること
- (3) 記録の入力、変更及び削除を行った場合は、作業日時、作業者並びに入力した磁気媒体等を特定するための固有標識についての記録を作成すること

2. 記録の印字等について ←見読性

磁気媒体等に保存された記録について書面への印字やディスプレイ装置への表示を行うための設備及び方法が整備されていること。

3. 磁気媒体等の管理について ←保存性

- (1) 磁気媒体等の保管方法、保管期間、保管場所及び保管責任者
- (2) 磁気媒体等の劣化、損傷等の防止措置
- (3) 磁気媒体等の、損傷が生じた場合の措置

平成17年3月31日廃止

施行通知「(1)～(6)取り決め等、及び文書による報告若しくは指示」

省令に規定する取り決め等、及び文書による報告若しくは指示について、情報通信の技術を利用する以下の方法により行うことができる。

- ①相手のコンピュータにファイルを送信し、相手はそのファイルを保存する方法。
- ②自組織のサーバー等に相手がアクセスし、必要なファイルを開覧し、相手がそれを自身のコンピュータに保存、又はその旨を記録する方法。
- ③CD等にファイルを保存し、それを交付する方法

上記のネットワークを介した方法は以下の要件を備えること

- ①ファイルに記録された内容出力することにより文書を作成することができる
- ②ファイルに記録された内容について、改変が行われていないかどうかを確認することができる措置を講じていること。
- ③あらかじめ、相手方に対し、ファイルの受け渡しの方法及びファイルへの記録の方式を示し、承諾を得ること。
- ④相手方が拒否したときは電磁的方法は使用しない。

施行通知 「(7)記録等の電子を媒体等により保管」

省令に規定する記録等を電子を媒体等により保管する場合、次の措置を講じること。 **真正性**

- (1)電子媒体等に保管された記録の故意又は過失による書換え、消去及び混同を防止するため ①電子媒体等への記録の入力を行う装置は、あらかじめ指定された作業者を認識し、指定された者以外の者による記録の入力、変更及び削除を防止できるものであること。
- ②あらかじめ定められた手順によらない記録の入力、変更及び削除が禁止されていること。
- ③記録の入力、変更及び削除を行った場合において、その内容及び理由(変更又は削除の場合)、作業した日時、構成員の氏名又は識別番号等作業者を特定する情報、入力を行った電子媒体等を特定するための固有標識についての記録を作成すること。
- ④記録の滅失防止のために予備の記録(バックアップ)を作成し、保管すること

| 施行通知 「(7)記録等の電子を媒体等により保管」

(2)電子媒体等に保管された記録について書面への印字やディスプレイ装置への表示を行うための設備及び方法が整備されていること。 ←見読性

(3)記録を保管するための電子媒体等の管理について次に掲げる事項を定めておくこと。 ←保存性

- ①電子媒体等の保管方法、保管期間、保管場所及び保管責任者
- ②電子媒体等の劣化、損傷等の防止措置
- ③磁気媒体等の劣化、損傷等が生じた場合の措置

省令、通知等におけるCSVの要求

GMP省令 第13条(バリデーション)

次に掲げる場合においてバリデーションを行うこと。

- イ 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
- ロ 製造手順等に製品の品質に大きな影響を及ぼす変更がある場合
- ハ その他、製造管理及び品質管理を適切に行うために必要と認められる場合

GMP施行通知 2. バリデーション基準

(2)次に掲げる項目を対象としてバリデーションを実施しなければならない。

設備(製造設備、製造環境制御設備等を含む。)、システム(製造用 水供給システム及び空調処理システム等の製造を支援するシステムを含む。)又は装置(計測器を含む。)

ER/ES指針 3.1.電磁的記録の管理方法

(略)次に掲げる事項が確立されていること。この場合、電磁的記録利用システムはコンピュータ・システム・バリデーションによりシステムの信頼性が確保されている事を前提とする。

QMS省令におけるCSVの要求

45条4項

製造販売業者等は、製品の製品要求事項への適合性に影響を及ぼす製造及びサービスの提供にソフトウェアを使用する場合にあっては、当該ソフトウェアの使用(ソフトウェア又はその使用の在り方に係る変更を含む。)に係るバリデーションについて手順を確立し、これを文書化しなければならない。

ISO 13485:2016におけるCSVの要求

4.1.6 品質マネジメントシステム 一般要求事項

- ・ 組織は、品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデーションの手順を文書化する。
- ・ このようなソフトウェアの適用は、初回の使用前にバリデーションを行う。(以下省略)

7.6 監視機器および測定機器の管理

- ・ 組織は、監視及び測定の要求事項のために使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデーションの手順を文書化する。
- ・ このようなソフトウェアの適用は、初回の使用前バリデーションを行う。
- ・ また適切な場合、そのソフトウェア又は適用への変更後に、意図した使用に対し、バリデーションを行う。

(参考)GCP

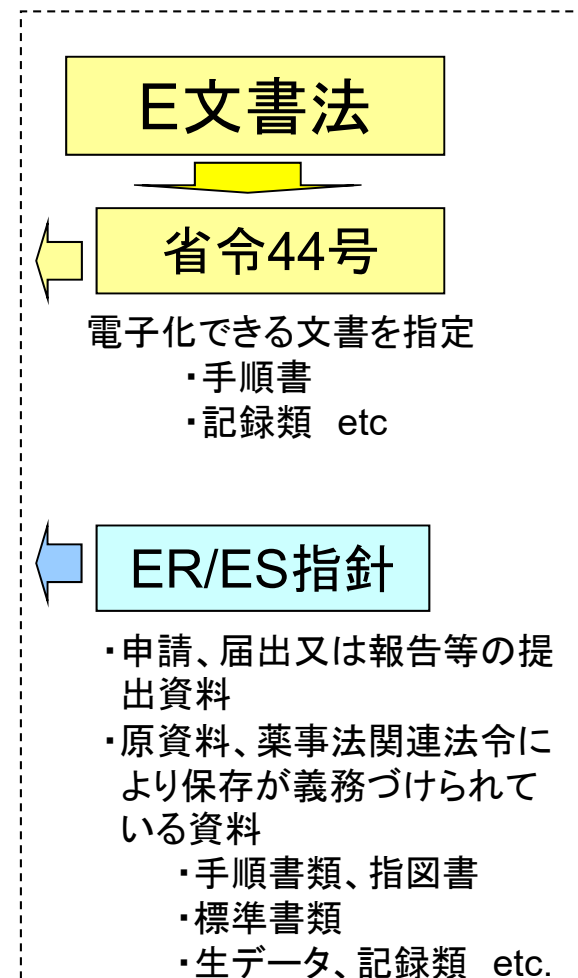
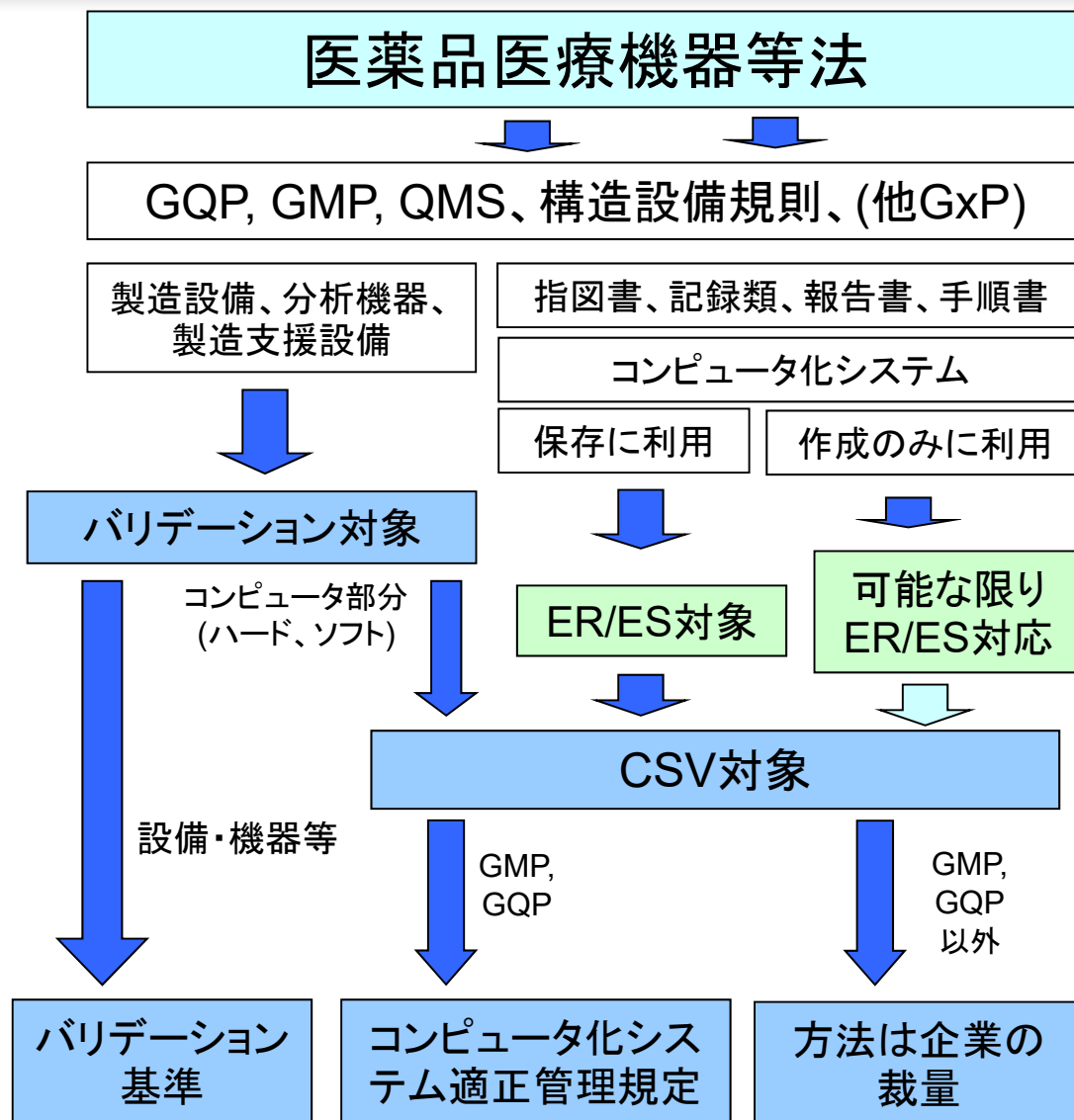
中央薬事審議会答申第40号「医薬品の臨床試験の基準」(いわゆる答申GCP)

8-1-11 データの取扱い

8-1-11-1 治験依頼者は、データの処理に当たって、電子データ処理システム(遠隔操作電子データシステムを含む)を用いる場合には、次の事項を実施しなければならない。

- 1.電子データ処理システムが、完全性、正確性、信頼性及び意図された性能についての治験依頼者の要件を満たしていることを保証し、文書化すること(すなわちバリデーションされること)。
- 2.当該システムを使用するための標準業務手順書を整備すること。
- 3.当該システムが、入力済みのデータを消去することなしに修正が可能で、データ修正の記録をデータ入力者及び修正者が識別されるログとして残せる(すなわち監査証跡、データ入力証跡、修正証跡が残る)ようにデザインされていることを保証すること(6-2-9-5参照)。
- 4.データのセキュリティ・システムを保持すること。
- 5.データのバックアップを適切に行うこと。
- 6.データの修正を行う権限を与えられた者の名簿を作成し、管理すること(6-1-8及び8-1-11-4参照)。
- 7.盲検化が行われている場合には、盲検性が保持されるようにすること。



薬機法関連におけるITに関する規制の概要



本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
- 4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方**
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

GQP,GMPで使われるコンピュータ化システムの例

ITアプリケーション	プロセスアプリケーション	
コンピュータ単独で使用されるシステム	製造設備、分析機器、製造支援設備等に搭載されたシステム	
<ul style="list-style-type: none">・オフィスソフト・ERPシステム・EDMS(文書管理システム)・表計算ソフト等の<ul style="list-style-type: none">・計算式・マクロ 	<ul style="list-style-type: none">・MES・LIMS・MRP・倉庫管理システム	<ul style="list-style-type: none">・DCS・SCADA・データ収集システム・プロセス制御システム・PLC 

製造支援設備(MES, LIMS, MRP)

製造

- **MES** : Manufacturing Execution System
生産管理システム
- **LIMS** : Laboratory Information Management System
分析情報・データ管理システム
- **MRP** : material requirements planning
資材所要量計画, 生産計画立案を支援システム

- 
- **ERP** : Enterprise Resource Planning
統合型業務ソフトウェア

企業全体のシステム化業務を統合したソフトウェア
MESやLIMS, MRPを包含することもある

管理

MESの概要

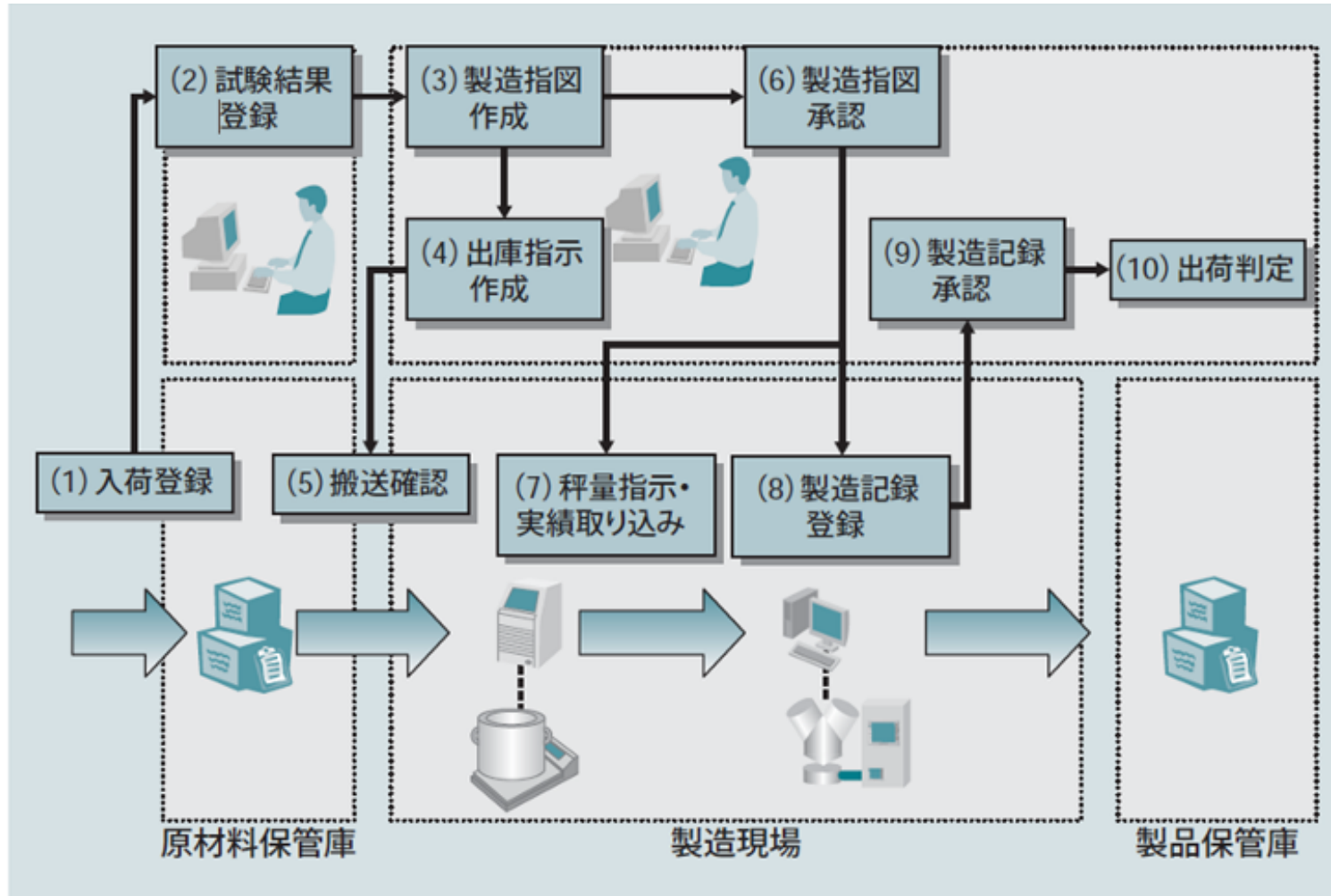
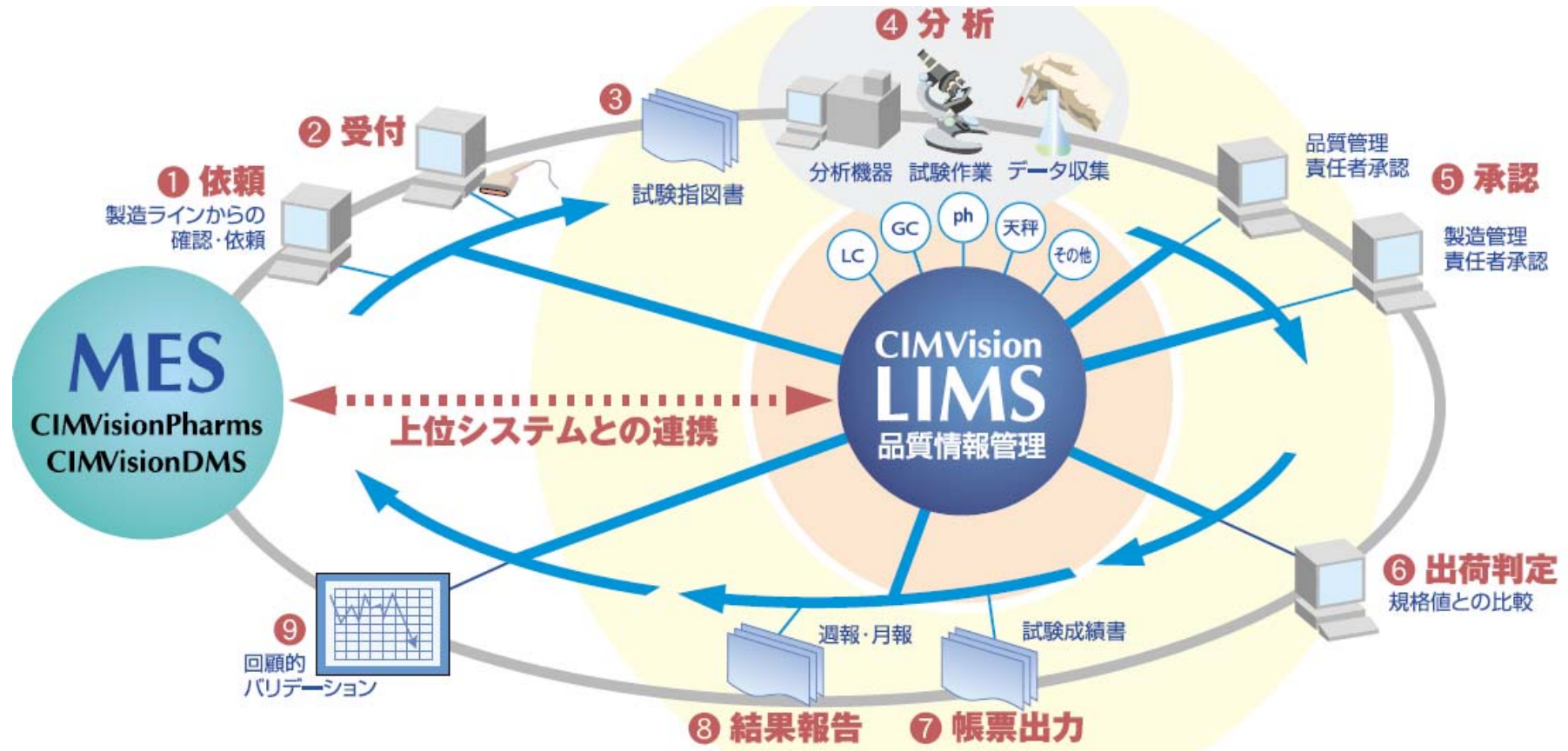


図2 HITPHAMSの機能概要

入荷管理, 製造指図管理, 在庫管理, 品質管理, 試験結果管理および出荷判定の機能により, 医薬品製造業務の厳格化と効率化を実現する。

LIMSの概要



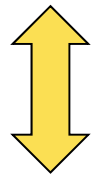
横河電機 CIMVisionカタログ

製造用システム

- DCS: Distributed Control System

分散形制御システム

製造所内の複数の設備・機器を集中的に制御する



統合の傾向

- SCADA : Supervisory Control And Data Acquisition System

設定値制御およびデータ収集システム

個々の装置に付属した制御装置の
設定値を制御し、またデータを集中
表示するシステム

- PLC : Programmable Logic Controller

シーケンス制御装置

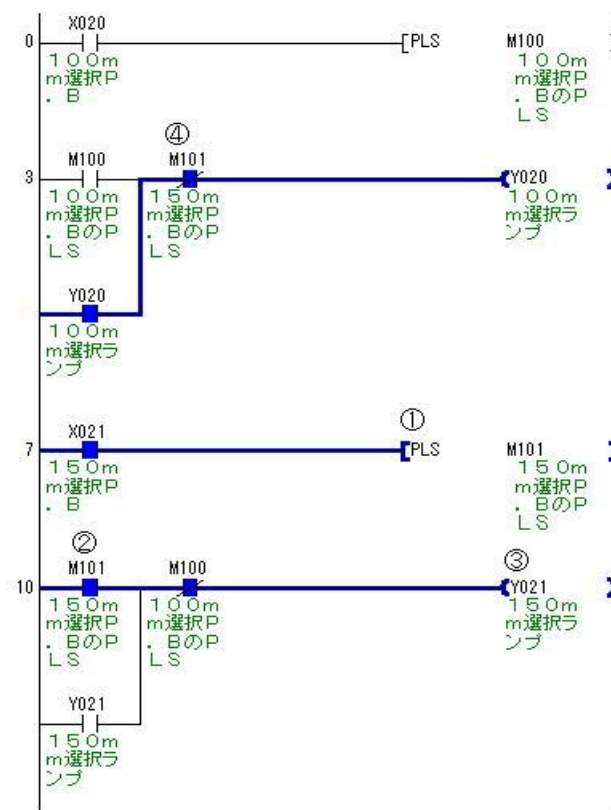


PLCについて

- Programmable Logic Controller
- シーケンス制御装置(タイマー・レールの概念)

プロセス(シーケンス制御)をラダープログラムで実現する

- 自動殺菌()
- 自動包装機



PLCのラダープログラム

バリデーションとは

GMP施行規則 バリデーション基準

- ・バリデーションの目的

バリデーションは、製造所の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることによって、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造できるようにすることを目的とする。

適格性評価の定義(バリデーション基準)

設計時適格性評価(DQ)

設備、システム又は装置が、**目的とする用途に適していることを確認し、文書化すること**をいう。

設備据付時適格性評価(IQ)

設備、システム又は装置が、**承認を受けた設計及び製造業者の要求と整合することを確認し、文書化すること**をいう。校正された計測器を使用すること。

運転時適格性評価(OQ)

設備、システム又は装置が、**予期した運転範囲で意図したように作動することを確認し、文書化すること**をいう。

性能適格性評価(PQ)

設備、システム又は装置が、**承認された製造方法及び規格に基づき、効果的かつ再現性のある形で機能することを確認し、文書化すること**をいう。

一方、コンピュータは

コンピュータは設備機器、装置と違って
動きが見えない
動作が複雑

ソフトウェアの品質はブラックボックス

最後の検査で確認したら品質は十分なのか
・本当に全てのプログラムが検証できたのか
・全てのパラメータはチェックされているのか

使ってみないと品質は判らない

コンピュータシステムバリデーション

ATMのシステムトラブル
新幹線予約システム
ANA, etc.

それでは
困る

システムの信頼性を保証する基本的な考え方

コンピュータが**正しい手順**で**開発**され、**検証**され、**運用**されて初めて正しい結果が得られる。

- **正しい手順**で**開発**され
 - 適切な品質保証システムに基づき開発されているか
 - 計画は適切か、計画どおりに作業されているか
- **正しい手順**で**検証**され
 - 検証の手順は適切か、検証の計画は適切か
 - 計画どおり検証されたか検証の結果は正しいか
- **正しい手順**で**運用**され
 - 運用の計画・手順は適切か
 - 計画どおり運用されているか

システムの信頼性を保証する基本的な考え方

コンピュータが**正しい手順**で**開発**され、**検証**され、**運用**されて初めて正しい結果が得られる。

正しく開発

適切な品質保証システムに基づいているか
文書化された手順に基づいているか
計画は適切か
計画のとおりか
適切な変更管理が行われているか
レビュー、承認は適切か
文書化及び記録は適切か

等

正しく検証

適切な品質保証システムに基づいている
計画は適切か
手順は適切か
計画のとおりか
検証の結果は正しいか、期待された結果が得られたか
期待された結果が得られない場合、適切な是正措置がとられているか
レビュー、承認は適切にされているか

等

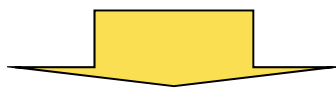
正しく運用

教育訓練は適切に実施されているか
運用の計画・手順は適切か
計画のとおり運用されているか
必要な場合、セキュリティー対策はとられているか
変更は適切に管理されているか
システムトラブルの際の措置は適切か
運用の結果は定期的にレビューされているか

等

システムの信頼性を保証する基本的な考え方

コンピュータが**正しい手順**で**開発**され、**検証**され、**運用**されて初めて正しい結果が得られる。



CSVはライフサイクル全般を通じた活動である

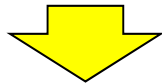


コンピュータ化システムのライフサイクル

(注)日本のバリデーション基準では、バリデーションの一つとして適格性確認を定義しており、混乱を避ける目的から”CSV”という用語は、本ガイドラインでは使用されていない。

システム開発の流れを理解する

ユーザー要求仕様(URS)



機能仕様(FS)



設計仕様(DS)



開発



テスト

業務の流れ(SOP,マニュアルレベル)
データの定義、入力・表示の項目・方法、帳票
の種類、動作環境(負荷)、アラーム

URS項目の具体化(機能の要件)
パッケージ使用の有無、パラメータ、マスター
項目、データの流れ、(リスク評価)

システム開発やメンテが可能な詳細情報
ハード、インフラの設計、ソフトウェア設計、画
面・帳票のデザイン、モジュール間のデータの
授受、データベース設計

プログラミング(コーディング)、デバッグ
ハードウェアの組み付け

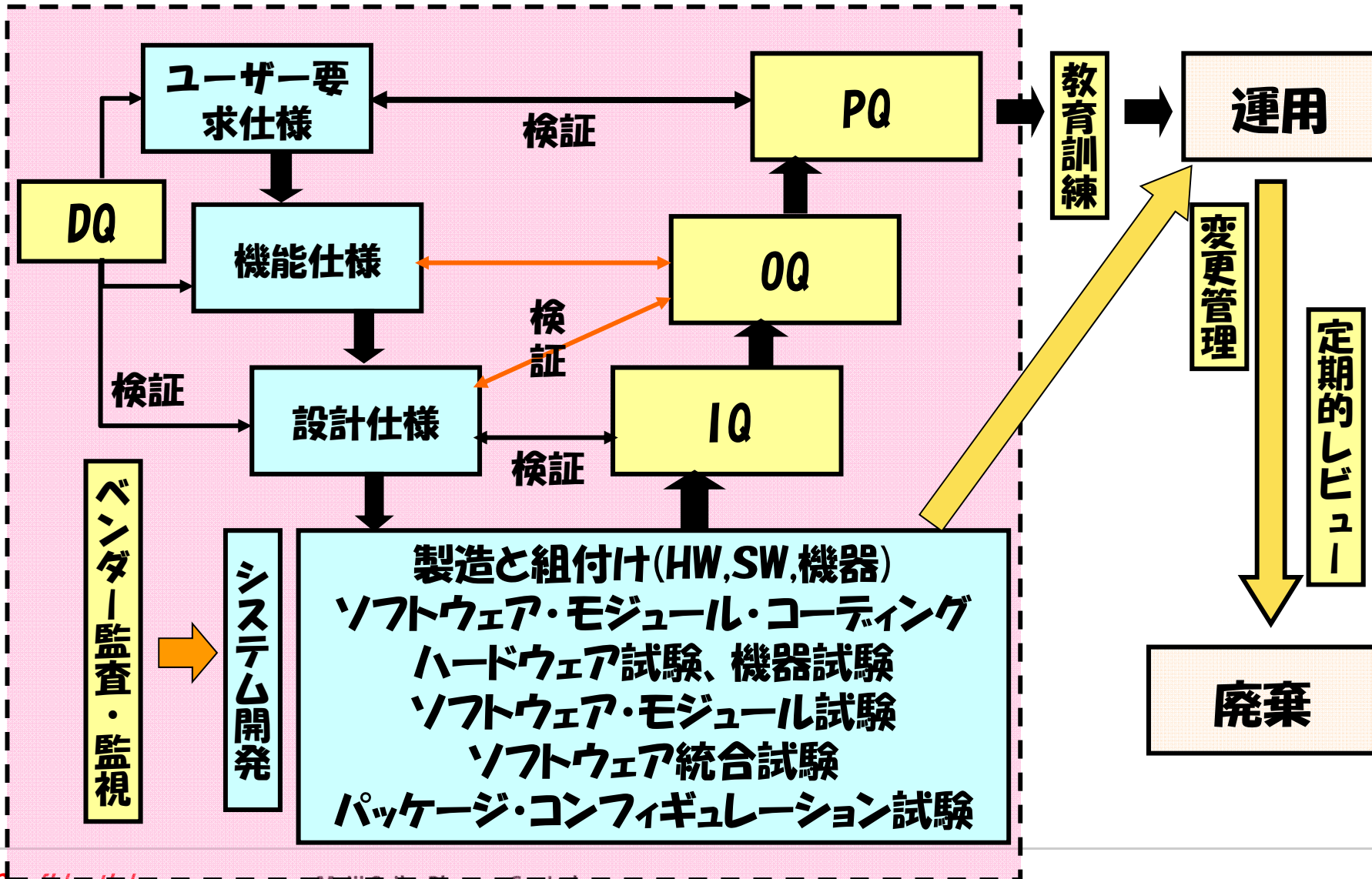
システムテスト、工場出荷テスト(FAT)、受入
れテスト(SAT)等

URS,FS,DSの具体例(自動倉庫の場合)

要求仕様 (URS)		機能仕様 (FS)		設計仕様 (DS)
棚の状態を一覧できる		必要な原材料の保存場所を特定する		原材料の保管されている棚番号を表示する
空いている棚に原材料を置き、棚番号を表示する。		保管場所までスタッカーを移動する		当該の原材料が無い場合は、「無い」ことを表示する
指定した原材料を持ってくる		スタッカーにパレットを載せる		現在のスタッカーの位置と、該当の棚の位置関係を計算する
.....			該当の棚までスタッカーを移動する
.....	

システム開発の流れ

正しく開発、 正しく検証、 正しく運用



DQでの確認事項

機能仕様 (FS)、設計仕様 (DS) がユーザー要求仕様 (URS) に合致していることを確認する。

(URS、FS、DS文書間のトレーサビリティが可能であること、
文書間の整合性がとれていること、
レビューが規定どおり実施されていること等を確認)

具体的確認事項

- URSのレビュー、承認が適切に行われていること。
- FSのレビュー、承認が適切に行われていること、及びURSとのトレーサビリティが確保されていること。
- DSのレビュー、承認が適切に行われていること、及びFSとのトレーサビリティが確保されていること。

トレーサビリティマトリックスの活用

最近ではデザインレビューの考え方も

トレーサビリティ・マトリクスの例(MES)

要求仕様書	機能／項目の記述	GMP	他の影響	機能仕様書	設計仕様書	FAT	SAT	IQ	OQ
3.2	製造室環境データ(温度、湿度、差圧)を取込み、記録する。	有	無	5.3	7.1	6.1	3.2	2.1	7.1
5.1	製造室の室圧を常時陰圧となるよう制御する。	有	衛生	2.2	9.2	該当せず	4.5	2.1	8.1
9.2	ディスプレイのサイズは19”とする。	無	無	8.2	9.3	該当せず	該当せず	4.2	該当せず
10.2	槽が加圧されている場合には警告灯を点灯する。	無	安全	9.2	10.2	7.2	8.3	3.1	9.1
11.2	液温が設定値を超えている場合には排液しない。	無	環境	2.3	9.3	4.5	4.6	3.1	8.3

IQでの確認事項(システム部分)

ハードウェアが仕様どおりの環境に設置されていること、ソフトウェアが計画に従ってインストールされていることを確認する。

確認項目

<サーバー、クライアント>

- ハードウェアの機種、仕様、製造番号、構成の確認
- 設置環境の確認、通信パラメータ設定の確認
- ソフトウェアOS及びバージョンの確認
- アプリケーションソフトウェアリストとバージョン確認
- ソフトウェアインストール記録確認
- 電源投入とOS起動、シャットダウンの確認

0Qでの確認事項(システム部分)

システムのハードウェア及びソフトウェアが、FS、DSで規定した通りに動作することを検証・確認する。

確認項目

<サーバーのシステム運用>

- システムの起動手順の確認
- シャットダウン手順の確認
- セキュリティ及びアクセス手順の確認
- 印刷、通信機能の確認
- バックアップ及びリカバリ機能の確認
- 運行管理機能の確認
- 停電時のサーバーの復旧機能確認
- 開発オブジェクトの移送確認

<クライアントのシステム運用>

- システムへのログインの確認
- 印刷機能の確認

<業務におけるシステム機能>

- データ登録・変更・照会結果の確認
- 画面表示結果の確認
- 帳票出力結果の確認
- インタフェース処理結果の確認
- その他FSに規定した機能の確認

PQでの確認事項(システム部分)

システム全体がURSで規定した通りの機能及び性能を実現していることを検証・確認する。

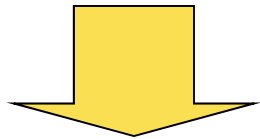
確認項目

- **PQを実施する環境の確認**
- **URSに基づくシステム機能の確認**
- **障害発生時を想定した処理手続きの確認**
- **画面の応答時間の確認**
- **本番相当データボリュームによるバッチ処理時間の確認**

コンピュータ化システム

コンピュータ化システム：
コンピュータシステムで統合された設備、製造工程、
業務プロセス

= コンピュータ + 設備・機械 + 手順(SOP) + 作業者(教育
訓練) + 変更管理 + 保守点検 + バックアップ + ...

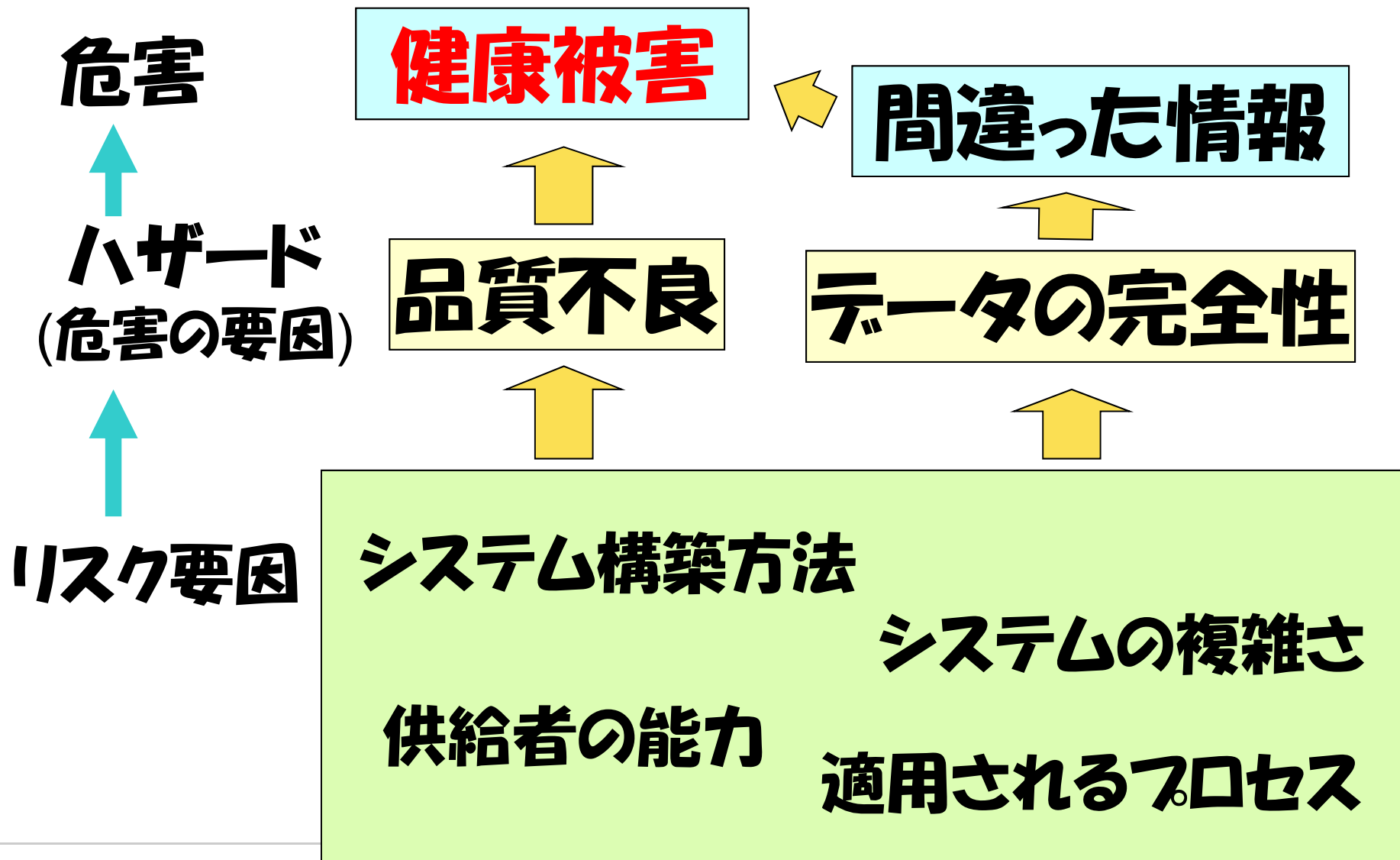


正しく運用するためには業務プロセスも
含めて保証する必要がある。

これら全てのプロセスがバリテーションの対象となる (PQ/PV)

⇒ コンピュータ化システムバリテーション

コンピュータ化システムにおけるリスク要因



コンピュータ化システムのリスク要因

- システム構築方法によるリスク
- 供給者の能力に依存するリスク
 - 品質保証体制
 - システム、パッケージの実績
- システムの複雑さによるリスク
 - 表計算ソフト上のマクロプログラム
 - MESなどの総合管理システム
- プロセス(製品)由来のリスク
 - 無菌性保証に関するプロセス
 - 経口固形製剤に関するプロセス
 - 小分け包装工程に関するプロセス

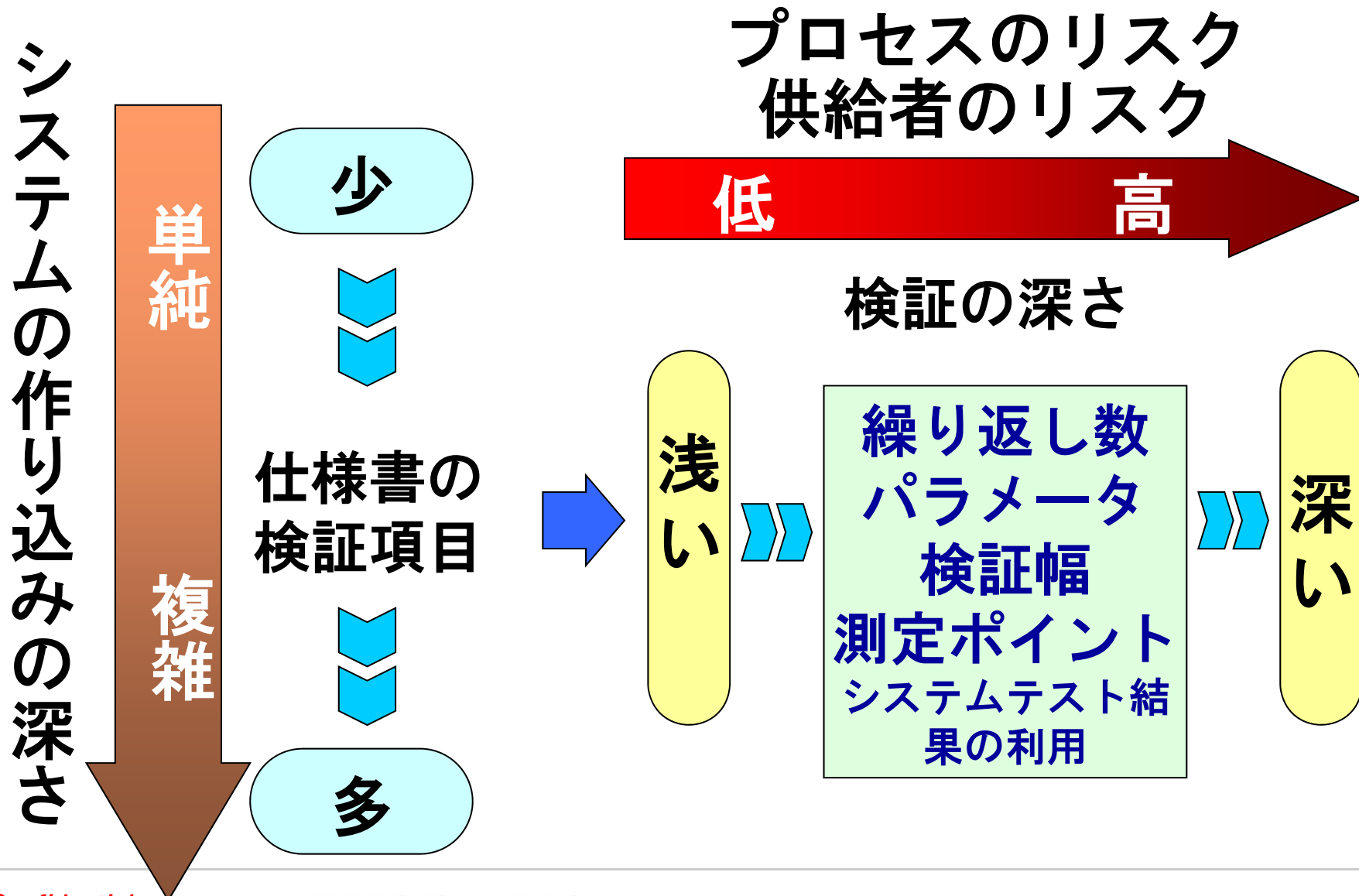
カテゴリ分類

供給者アセスメント

リスクアセスメント

リスクアセスメント

リスクアセスメントに基づく検証方法



本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. **コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要**
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

ガイドライン制定の経緯

- 「コンピュータ等使用医薬品等適正管理ガイドライン」(平成4年2月21日 厚生省監視指導課長)
 - どちらかというところエンジニアの視点で作られている
 - GMP施行通知(平成17年薬食監麻発第0330001号)で廃止
- 日本においてCSVに関する正式な基準がない状況
 - 台湾当局などからの指摘
- 「GMP事例集(2003年版)」で暫定的に復活

廃止の理由は不明
通常は制定と同時

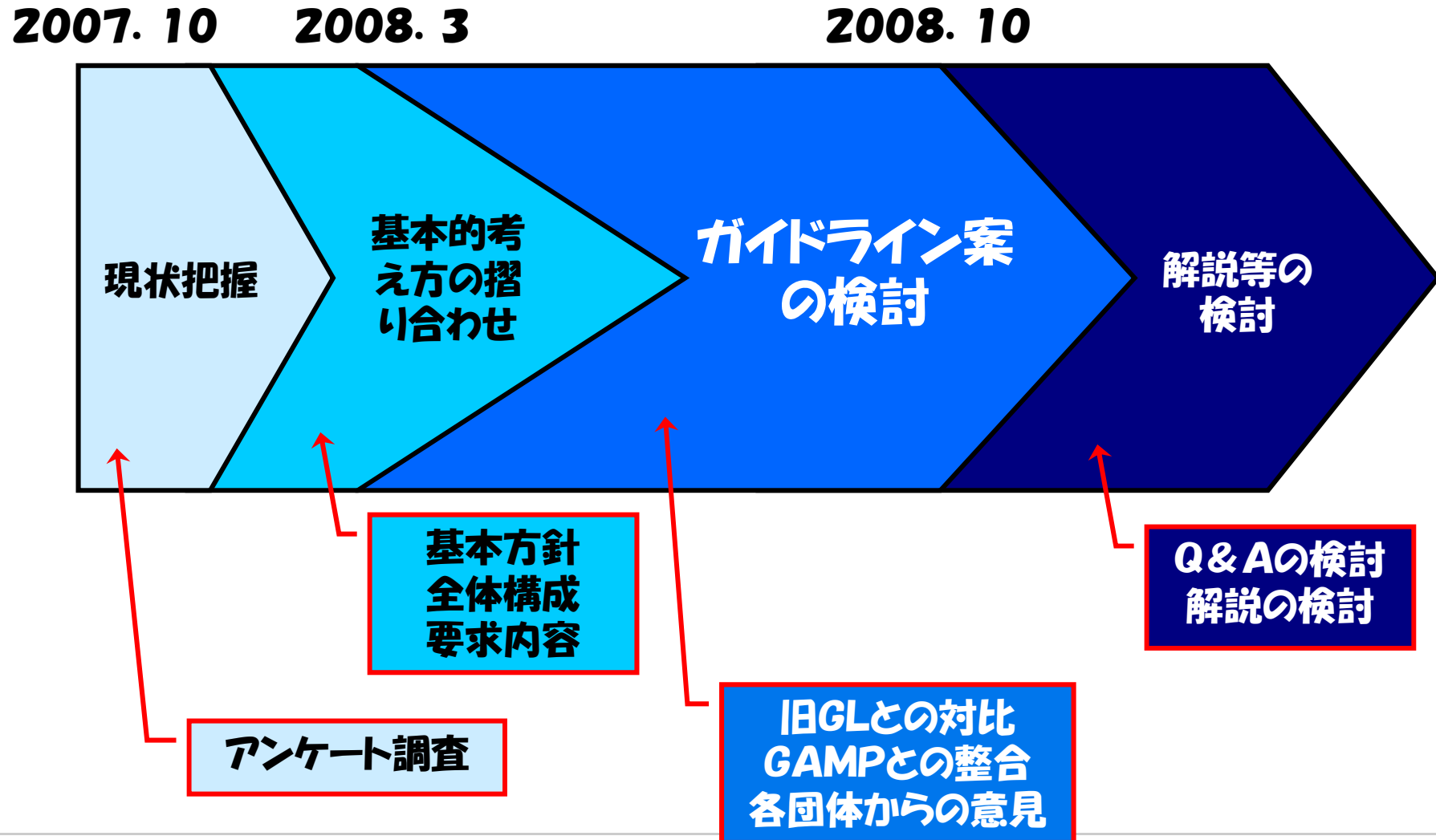
事例集GMP20-12

コンピュータ・システムを製造管理及び品質管理のために開発及び利用するのであれば、コンピュータシステムバリテーション(CSV)は必要である。従来、以下のガイドラインによることとされていたが、コンピュータ・システムの進歩を考慮し、見直しを行っているところである。新たなガイドラインが発出されるまでの間は、従来通り、以下のガイドラインを参考とすること。

国の基準の提示としてはイレギュラーで、あくまでも暫定的な復活

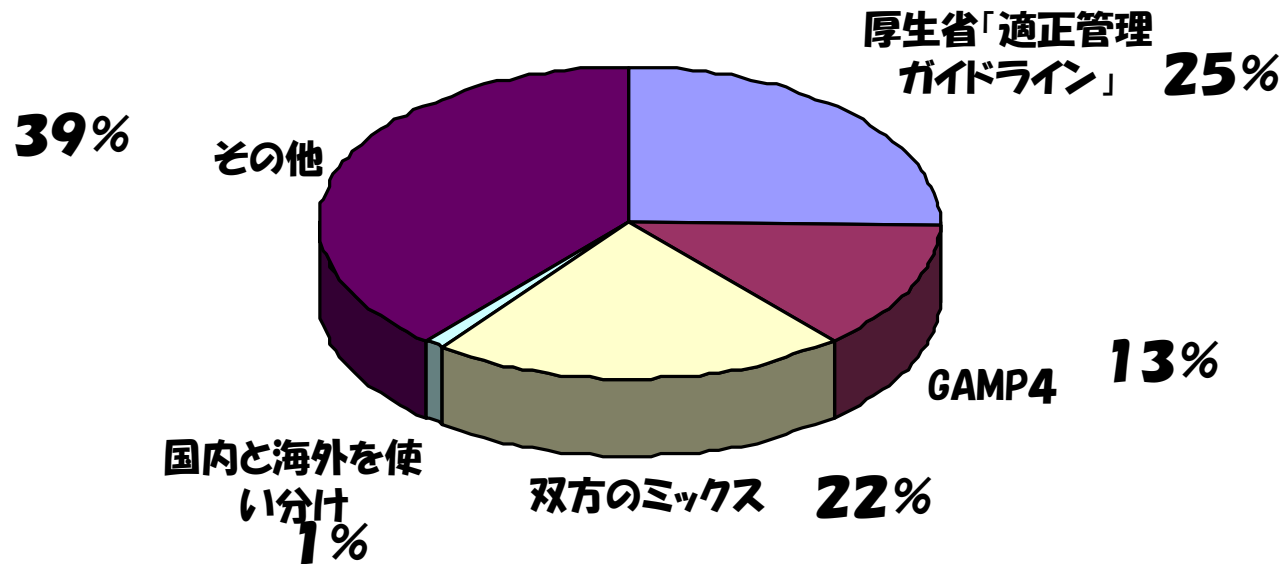
検討は始まっていなかった

新ガイドライン作成の流れ



アンケート調査

社内規定は何を参照しているか



- 結論
 - GAMPとの整合を意識
 - 旧のガイドラインも尊重する

詳細はPHARM TECH JAPAN (2008年4月号参照)

検討にあたっての基本的な考え方

- 企業や製造所の規模に係わらず実現可能なものとする。これらの要求事項については必須事項とする。
- 各要求事項とGAMPとの関連を明確にし、欧米からの査察に対応する場合の追加の要求事項を速やかに取り入れられるものとする。
- CSVをGQP・GMPのシステムと融合させる
- リスクに応じた検証内容
- 用語等は、国際的な調和を図る

コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの構成

1. 総則 2. 適用の範囲

3. コンピュータ化システム管理規定

運用管理基準書

4. 開発業務

5. 検証業務

6. 運用管理業務

開発計画書の作成

要求仕様書の作成

システムアセスメント

機能仕様書の作成

設計仕様書の作成

プログラムの作成・プログラムテスト

システムテスト

受入試験

バリデーション計画書の作成

設計時適格性評価(DQ)

据付時適格性評価(IQ)

運転時適格性評価(OQ)

性能適格性評価(PQ)

バリデーション報告書の作成

標準操作手順書の作成

保守点検・セキュリティ管理

バックアップ・リストア

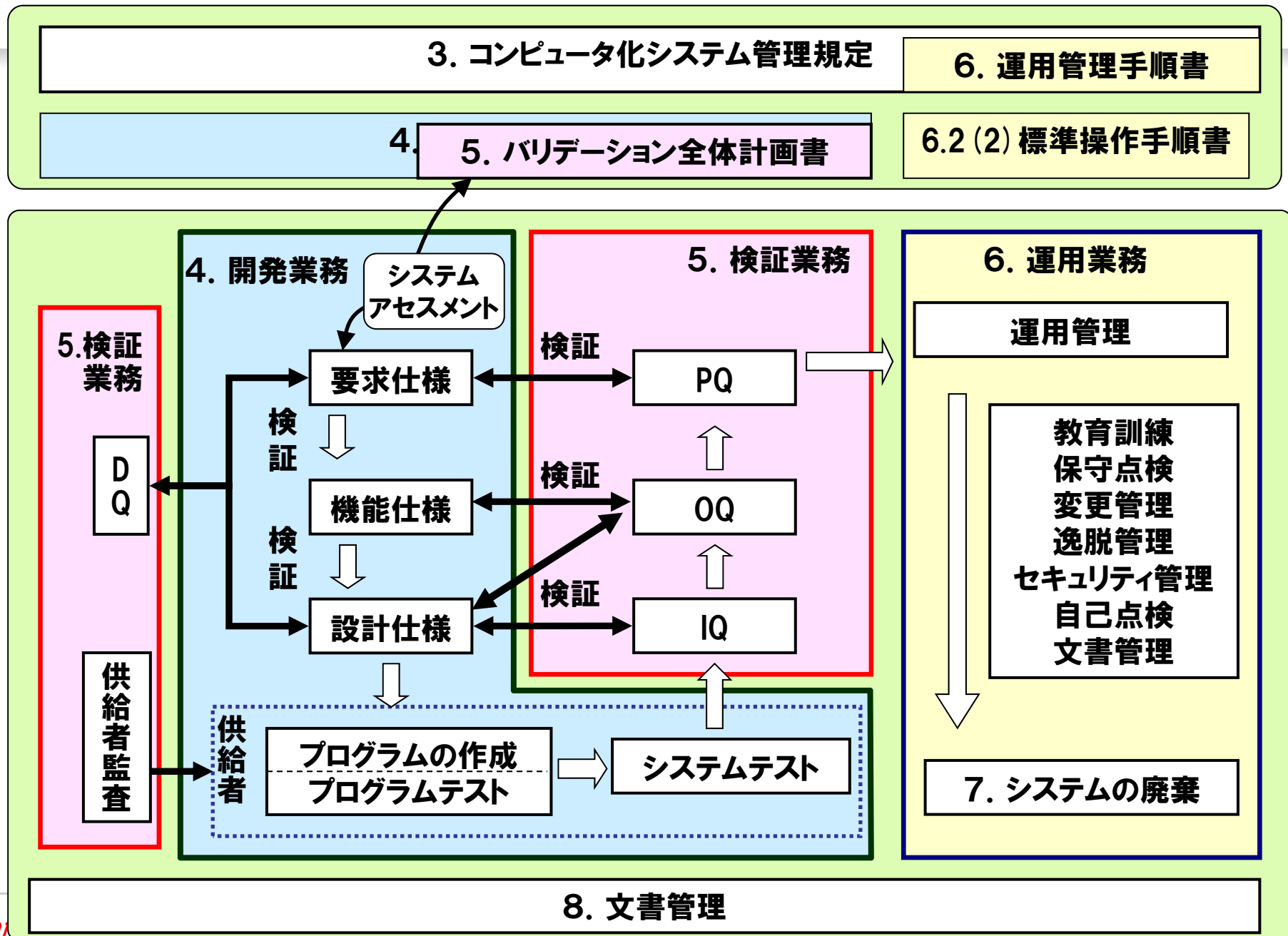
変更・逸脱の管理

教育訓練

自己点検

コンピュータシステムの廃棄

コンピュータ化システム適正管理ガイドラインのライフサイクルモデル



1. 総則 1.1 目的(要約)

- ・このガイドラインは、「GMP省令」の適用を受ける医薬品又は医薬部外品を製造販売する製造販売業者又は製造する製造業者等(以下「製造販売業者等」)が、
 - ・「GQP省令」及び「GMP省令」に基づく業務を行うためのコンピュータ化システムについて、これを開発する際に必要な事項、これを検証するバリデーションに関する事項及び運用管理に関する遵守事項(バリデートされた状態の維持や廃棄に関する事項等)を定め、GQP省令及びGMP省令の適正な実施の確保を図ることを目的とする。
 - ・このガイドラインに示した管理方法は標準的な例を示したものであり、これに代わる方法で、それが同等又はそれ以上の目的を達成できるものである場合には、その方法を用いても差し支えない。
- ・コンピュータ化システムの開発から、検証、運用管理及び廃棄までの流れを総合してコンピュータ化システムのライフサイクルという。

1.1 目的（本ガイドラインが適用される業務範囲）

	医薬品	医薬部外品		化粧品
		GMP対象の医薬部外品	それ以外	
GQP省令の適用範囲	適用	適用		
GMP省令の適用範囲	適用	適用		

GMP適合性調査の対象とされている外部検査機関については、製造業者等には該当しないが、GMP省令への適合が求められる業務に利用するコンピュータ化システムの管理においては、本ガイドラインの遵守が必要となる。

1.2 コンピュータ化システムの取扱い(要約)

- このガイドラインは、GQP省令やGMP省令における組織・役割に応じた表現を用いていないが、製造販売業者等において組織の形態や該当するシステムの範囲を考慮して**各々の組織・役割に応じた責任と権限を「コンピュータ化システムの開発、検証及び運用管理に関する文書」の中に明確にすることが必要である。**
- また、このガイドラインの対象となるコンピュータ化システムで「ER/ES指針」及び「GMP施行通知 (H17.3.30)」第3章第3 35. 「その他(電磁的記録等について)」の**適用を受けるシステムは、これらの要件を備える必要がある。**
- なお、このガイドラインの施行日以前に開発又は運用が開始されているシステムであって、「コンピュータ使用医薬品等製造所適正管理ガイドライン」に示された方法又はそれに代わる**適切な方法で開発、検証及び運用等が行われていないシステム**については、当該システムの適格性を確認する必要がある。

ソフトウェアのカテゴリー分類(1)

カテゴリ		内容	システムの例
1	基盤ソフト	<ul style="list-style-type: none"> ・カテゴリ3以降のアプリケーションが構築される基盤となるもの(プラットフォーム) ・運用環境を管理するソフトウェア 	<ul style="list-style-type: none"> ・OS ・データベースエンジン ・プログラム言語 ・統計管理パッケージ
2		このカテゴリは設定しない	GAMP5に整合させた
3	構成していないソフトウェア	<p>商業ベースで販売されている既製のソフトウェア(業務プロセスに合わせて構成していないもの)。(実行時のパラメータの入力等は本カテゴリに含まれる)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・パッケージソフトウェア ・既製のラダーロジック(PLC) ・既製のファームウェアアプリケーション ・既製の製造設備、分析機器、製造支援設備、及びそれらに搭載されたシステム

ソフトウェアのカテゴリー分類(2)

カテゴリ		内容	システムの例
4	構成したソフトウェア	<ul style="list-style-type: none"> ・ユーザの業務プロセスに合わせて構成したソフトウェア (マクロ等を含む) 	<ul style="list-style-type: none"> ・LIMS ・データ収集システム ・SCADA ・ERP ・MRPII ・DCS ・EDMS(文書管理システム) ・倉庫管理システム ・表計算(テンプレート等)
5	カスタムソフトウェア	<ul style="list-style-type: none"> ・業務プロセスに合わせて設計され、プログラムされたソフトウェア (マクロ等を含む) ・コードを変更したプログラム 	<ul style="list-style-type: none"> ・ITアプリケーション ・プロセスアプリケーション ・カスタムラダーロジック(PLC) ・カスタムファームウェア ・表計算(マクロ)

カテゴリ分類表(抜粋)

カテゴリ		リスク評価	台帳登録	供給者監査	CSV計画・報告	DQ	IQ	OQ	PQ	運用手順	文書管理	
1	基盤ソフト	◎	◎	—	1	—	◎2	1	1	1	1	
3	構成していないソフトウェア	設備機器のシステム	◎	◎	△	◎	—	●2	●	●	●	◎
		単独のシステム	◎	◎	△	◎	—	◎2	—	◎	◎	◎
4	構成したソフトウェア	◎	◎	○	◎	—	◎	○	◎	◎	◎	
5	カスタムソフトウェア	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	◎	

◎:必須 ○:リスクアセスメントの結果による(基本的には必要)、

△:リスクアセスメントの結果による(基本的には省略)、—:省略可能

●設備に合わせてシステムの的確性を確認、単純なシステムは校正で代用可

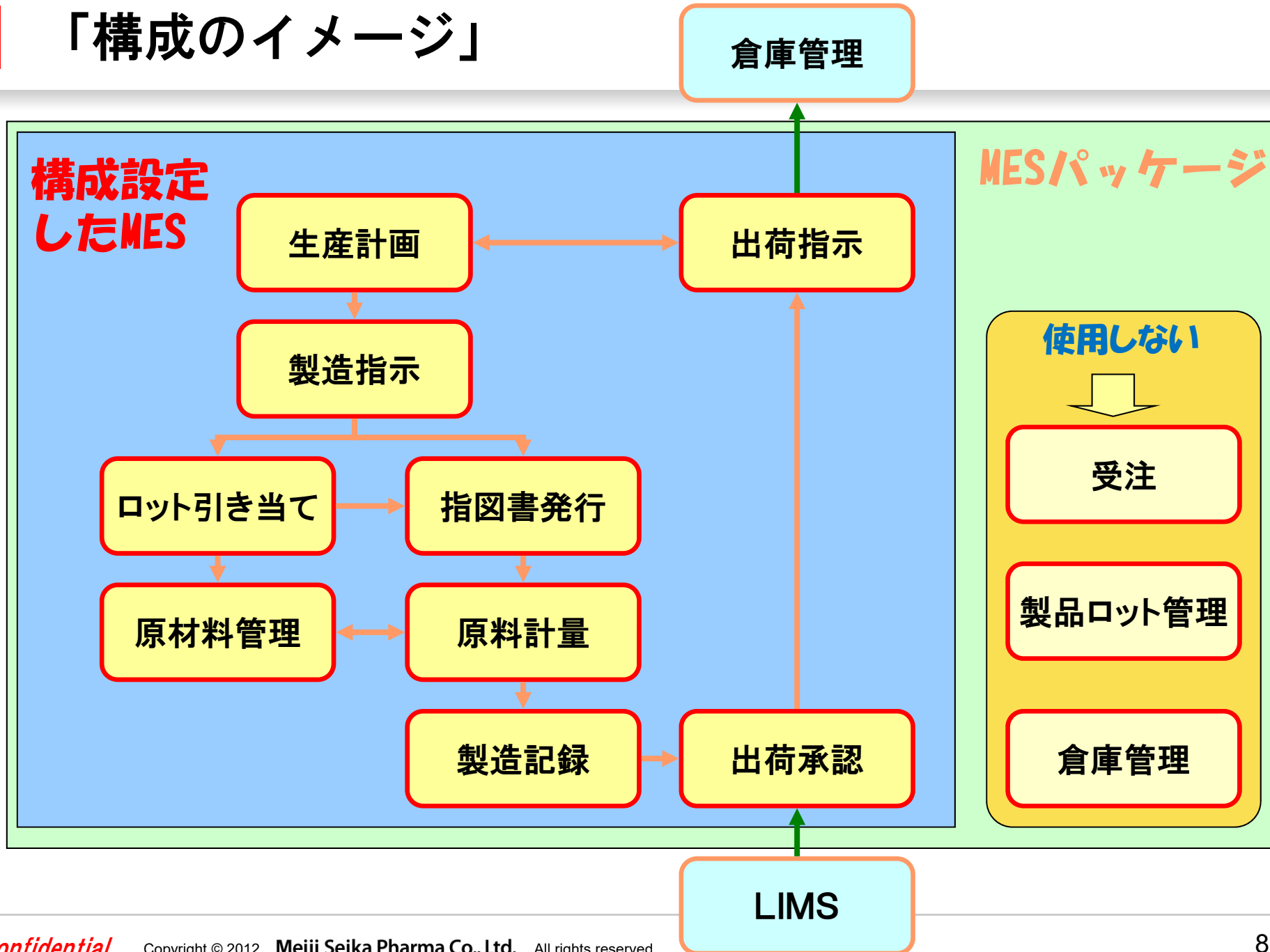
*1アプリケーションに合わせて作成、実施

*2設置の確認、バージョン・製造番号の記録

「構成」のイメージ



「構成のイメージ」



2. 適用の範囲(要約)

このガイドラインの対象となるコンピュータ化システムの例として、
以下が考えられる。

- (1) 市場への出荷の可否の決定に係るシステム、
 - (2) 製造指図書、製造に関する記録等を作成するシステム
 - (3) 製造工程の制御・管理システム
 - (4) 原材料・製品(含中間製品)の保管、出納等のシステム
 - (5) 品質試験に用いる機器を制御・管理するシステム
 - (6) 品質に重大な影響を及ぼす可能性のある製造支援設備・施設を
制御・管理するためのシステム
 - (7) 文書(手順書、品質標準書、製品標準書等)を作成、承認、保存
管理するためのシステム
- 及び(1)～(7)の記録、管理データ等を保存管理するためのシステム

※既に品質イベント管理システム、教育訓練管理システム等がない

3. コンピュータ化システム管理規定

作成の目的

- 企業(製造所)のコンピュータ管理に関するポリシーを明らかにする
- 担当者によるばらつきを排除し、可能な限り統一された取組みとする

作成の方法

- 全社で統一した文書として制定
- 個々の事業所で個別に制定



複合的な取扱い

部門や事業所単位で制定する場合は以下に留意

- ・部門間での基本的取扱いの整合性の確保
- ・部門間での役割分担と連携の方法についての記載

「コンピュータ化システム管理規定」の記載事項

(1) コンピュータ化システムの開発、検証及び運用管理に関する基本方針

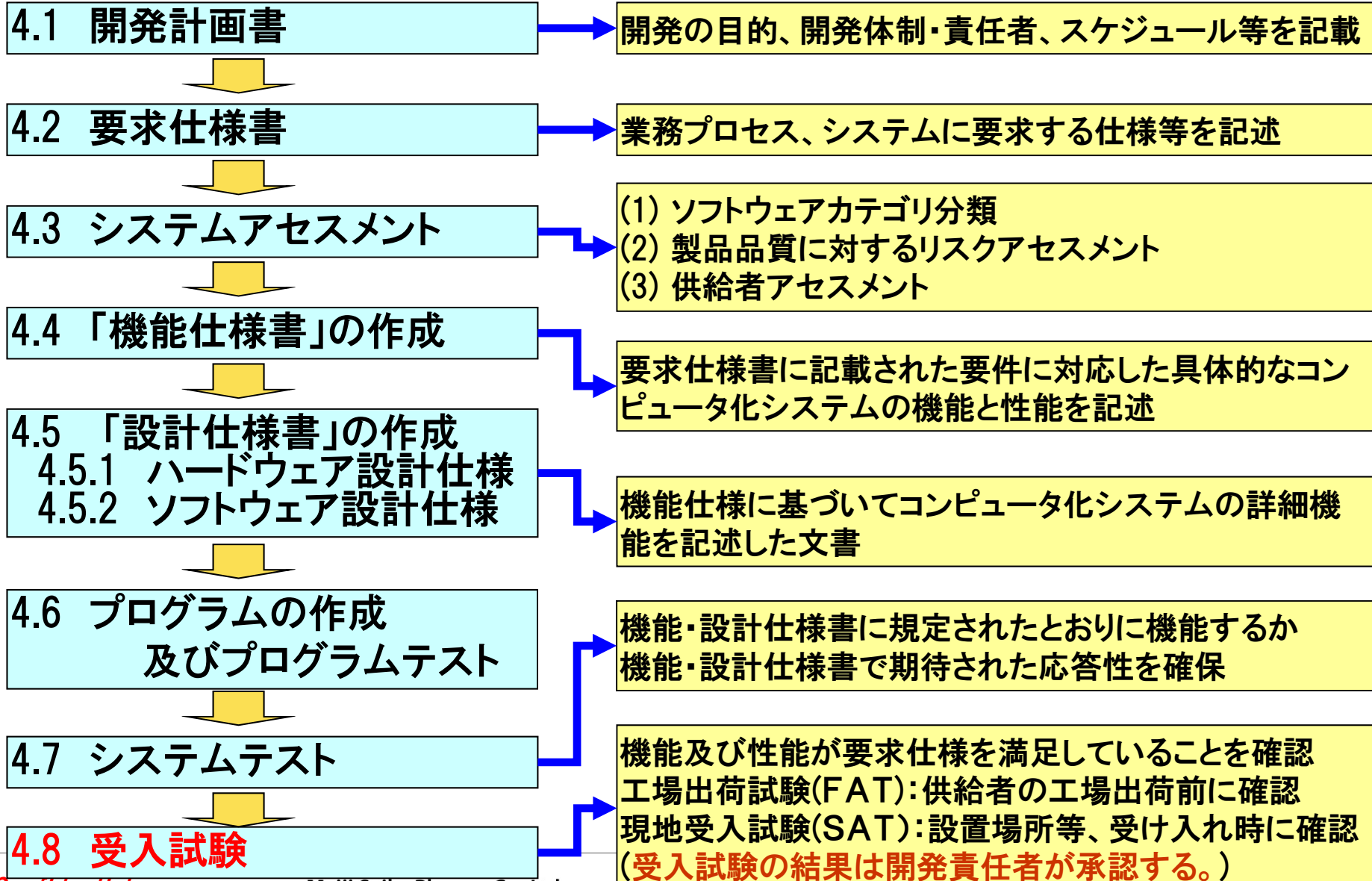
- ① 目的
- ② 適用範囲
- ③ システム台帳の作成
- ④ 基本的な考え方
 - ・ソフトウェアのカテゴリ分類
 - ・製品品質に対するリスクアセスメント
 - ・供給者アセスメント
 - ・開発、検証及び運用段階で実施すべき項目等
 - ・コンピュータシステムの廃棄に関する事項

(2) 開発業務、検証業務及び運用管理業務における責任体制と役割

(3) 開発業務、検証業務及び運用管理業務で作成すべき文書及びその管理方法

(4) 開発業務、検証業務及び運用管理業務の業務完了の確認及び承認の手続き

4. 開発業務



4.3 システムアセスメントの実施

開発責任者は、開発、検証及び運用の各段階にて実施すべきそれぞれの内容を定めるために、コンピュータ化システム管理規定に基づき、原則として以下の事項を実施する。

- (1) ソフトウェアカテゴリ分類
- (2) 製品品質に対するリスクアセスメント
- (3) 供給者アセスメント

システムアセスメントの計画及び結果の反映

文書化及び承認

リスクアセスメントの複雑さや、その影響の範囲等を考慮して適切な方法を選択する。

(例えば)比較的簡単なシステム

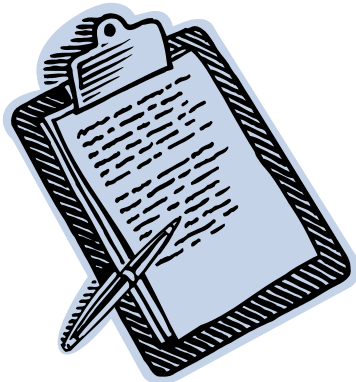
アセスメント計画: 開発計画書の適切な項に記載

アセスメント結果: 仕様書やバリデーション計画書等に、計画の設定根拠として記載

⇒敢えて本GLでは文書の作成まで規定されていない

(※)システムアセスメントの結果を受けて開発計画を変更する場合、適切な変更管理の下で開発計画書を改定する。

4.8 受入試験



必要に
応じて
実施



供給者の工場出荷前に
機能及び性能を確認する
工場出荷試験(**FAT**)

システム設置場所等にお
ける受け入れ時に機能及
び性能を確認する
現地受入試験(**SAT**)

実施:**供給者** 報告書の承認:**開発責任者**

FAT, SATは**OQの一部として引用**できる場合がある(後述)

96

5. 検証業務(バリデーション計画書)

5.1 バリデーションの全体計画に関する文書の作成

(1) 目的

(2) システム概要

(3) 責任体制と役割

① 組織

② 検証責任者

(4) 適用する法規制等

(5) バリデーション方針

① バリデーションの範囲及びバリデーションとして実施すべき項目等

(6) スケジュール

(7) バリデーション実施時の変更・逸脱の管理に関する手順

5. 検証業務の流れ

5.1 バリデーション計画書



5.2 設計時適格性評価(DQ)

5.2.1 DQ計画書

5.2.2 DQの実施

5.2.3 DQ報告書

要求事項が、機能仕様書、設計仕様書に正しく反映されていることを確認



5.3 据付時適格性評価(IQ)

5.3.1 IQ計画書

5.3.2 IQの実施

5.3.3 IQ報告書

要求仕様等に記載されたとおりに据え付けられ、ソフトウェアがインストールされたことを確認



5.4 運転時適格性評価(OQ)

5.4.1 OQ計画書

5.4.2 OQの実施

5.4.3 OQ報告書

稼働時と同等の環境(負荷)下において、機能仕様を示された運転範囲で意図した機能と性能を発揮することを確認



5.5 性能適格性評価(PQ)

5.5.1 PQ計画書

5.5.2 PQの実施

5.5.3 PQ報告書

稼働時において、要求仕様通りに機能し、性能を発揮して運転できることを確認



5.7 バリデーション報告書

5.6 適格性評価の一部省略と引用

➤ 運転時適格性評価(OQ)の省略

検証内容、環境・条件などがPQと差がない場合

➤ 適格性評価へのFAT,SAT等の結果の引用

確認の方法及び記録が検証責任者によって適切と認められる場合

FAT・SATの結果は引用できる場合が多い。結果を引用するには、そのテストが**適格性評価と同レベルで品質保証**されていることを検証責任者が承認する。

重複を排除し、**スケラブルな検証**が可能となった

運用管理業務

運用管理業務とは

- コンピュータ化システムの運用開始後、コンピュータ化システムのバリデートされた状態を維持し、要求仕様に記載された要件に基づいて適正に稼働させるための業務。

6.1 運用管理に関する文書の作成



運用管理基準書

運用管理の方針・手順
を書いた文書

他の文書名を
用いても良い

3の管理規定とあわせて
システム管理基準とする
ことも一案

- 運用に関する責任体制と役割
- コンピュータ化システムの操作
- 保守点検管理
- セキュリティ管理
- バックアップ及びリストア
- 変更の管理
- 逸脱(システムトラブル)の管理
- 担当者の教育訓練
- 自己点検

6.3 保守点検事項の実施

外部の専門業者に保守管理を委託する場合

Q&A 問5

「2.適用の範囲」に「このガイドラインは、コンピュータ化システムを使用してGQP省令及びGMP省令が適用される業務を行う製造販売業者等に適用する。」とされているが、開発業務や運用業務等を外部の専門業者に委託する場合、このガイドラインの適用は受けないのか。

製造販売業者等が外部の供給者に開発業務や運用業務を委託する場合、このガイドラインに基づき供給者に適切に業務を行わせなければならない。また、外部の供給者においては、適切な品質保証のシステムのもとで委託された業務が遂行される必要がある。また、これらを確実にするために、業務委託契約等で、これらの事項について取決めを締結することが望ましい。

6.4 セキュリティ管理の実施

アクセス制限

不正アクセスを防止するためのログイン権限の設定等

識別構成要素 (ID+PW, 指紋、静脈等の生体認証)

PWの定期的な変更、流出防止、異動時の管理等

立入制限

等 サーバー室のようなハードウェア設置場所の施錠や入退室記録

セキュリティ管理に関する記録

上記の管理記録を保管すること



6.5 バックアップ及びリストア

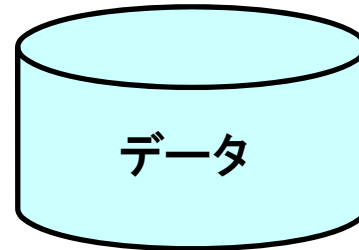


バックアップ

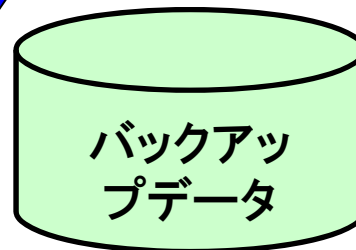
バックアップの方法

適切な記憶媒体、更新頻度、保管場所、保管期間、期間満了後の措置等

あらかじめ文書化



定期



障害復旧時

リストア

リストアの方法

更新のための手続き方法、リストア後の再開方法(確認手順)等

あらかじめ文書化



アーカイブ:外部退避

6.6 変更の管理 (手順と考え方はGMPと同様)

変更の影響を評価

必要に応じて再バリデーション

必要な手順の変更

変更内容の周知

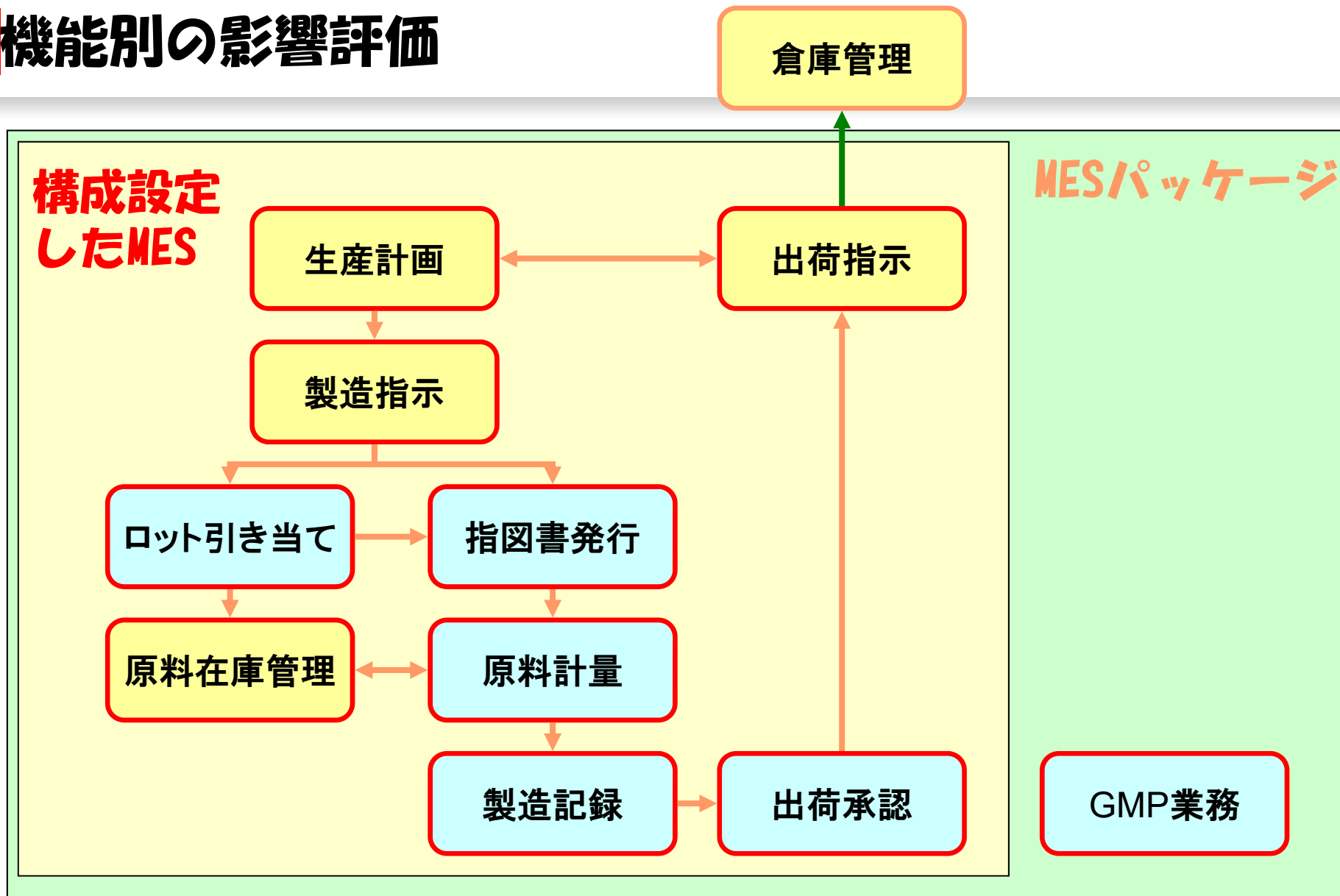
変更の記録の作成

製品品質への影響だけでなく、システム内外の他の機能への影響の調査も必要

複雑なシステムでは、トレーサビリティマトリクスがあると評価が容易になる

GMPに関するシステムの変更は、GMPにおける変更の管理を経て実施する。GQPに関するシステムの変更も、GQP上の仕組みの中で変更管理を実施。

機能別の影響評価



トレーサビリティマトリクスの活用

逸脱(システムトラブル)の管理

- (1) 影響評価と原因究明、再発防止措置
- (2) 逸脱（システムトラブル）発生後にコンピュータ化システムの運用を再開する場合には、復帰稼働が適切に行われていることを確認すること。
 - ◎ 予め手順を定めておく
 - ① 回復措置（データのリストアも含む）
 - ② システム停止後の再開手順及び再開時の確認事項
- (3) 逸脱管理の記録の作成と保管

7. 自己点検 と 8. システムの廃棄

7. 自己点検



コンピュータ化システムがこのガイドラインに基づき管理されていることを確認

- ・開発
- ・検証
- ・運用

8. システムの廃棄 目的: 真正性、見読性、保存性、セキュリティの維持

コンピュータシステムの廃棄計画書

- (1) 責任者及び担当者
- (2) 廃棄対象とするコンピュータシステム
- (3) データの移行に関する事項
- (4) セキュリティに関する事項
- (5) コンピュータシステムの廃棄方法
リスクアセスメント、スケジュール、具体的な廃棄の方法
- (6) 廃棄完了の判断基準



廃棄記録の作成

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
- 6. GAMP5の概要**
7. データインテグリティについて

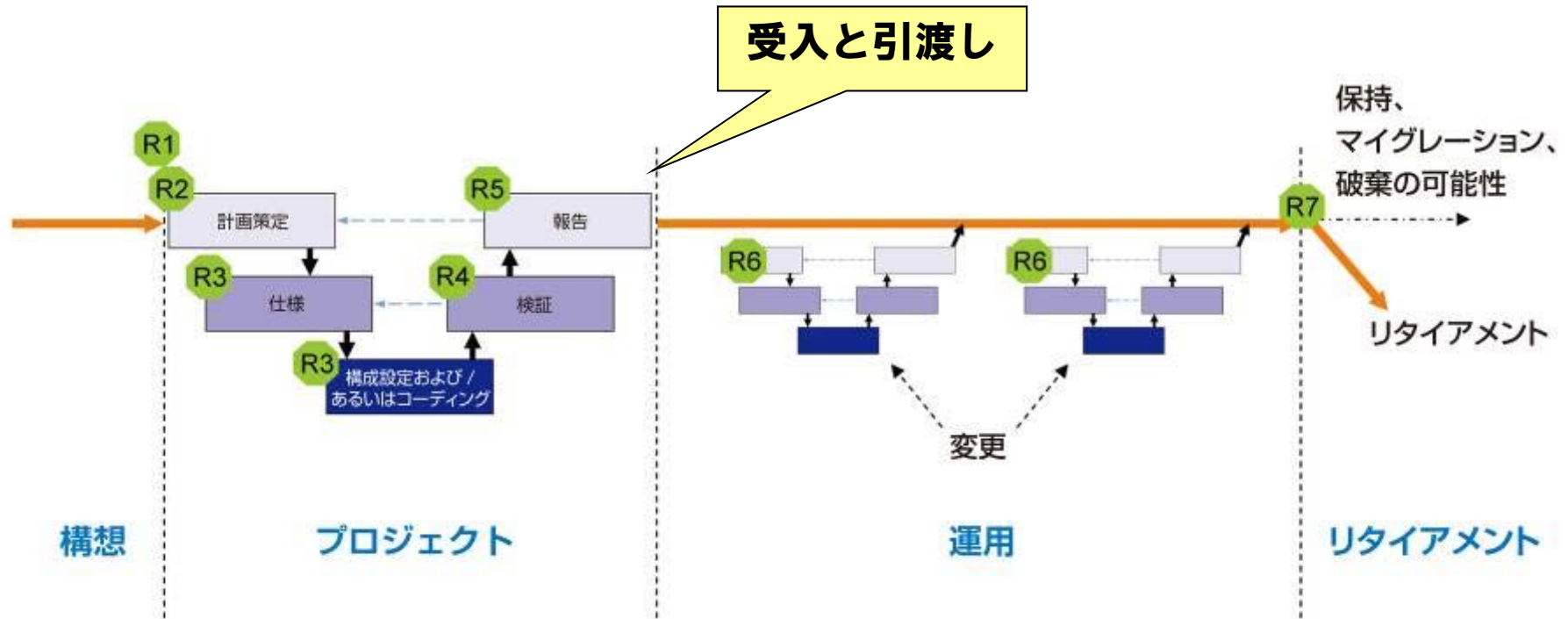
GAMP5について

(A Risk-Based Approach to Compliant GxP Computerized Systems)

基本的な考え方

- 患者にとって重要な側面に焦点を当てる
- 冗長な活動を避ける(エンジニアリング活動やコンピュータシステム活動の結果を結合し、活用する。)
- ユーザ(製薬企業)の意図する使用にかなうことを保証しつつ、サプライヤの活動を最大限に活用する。
- 対象分野の専門家(SME, Subject Matter Expert)と品質保証の役割の明確化
- リスク、複雑性、新規性を考慮したライフサイクルでの活動や文書作成
- 伝統的な開発モデルであるウォーターフォール型モデルは全ての場合に当てはまるわけではないことを明確化

GAMP5のライフサイクルモデル

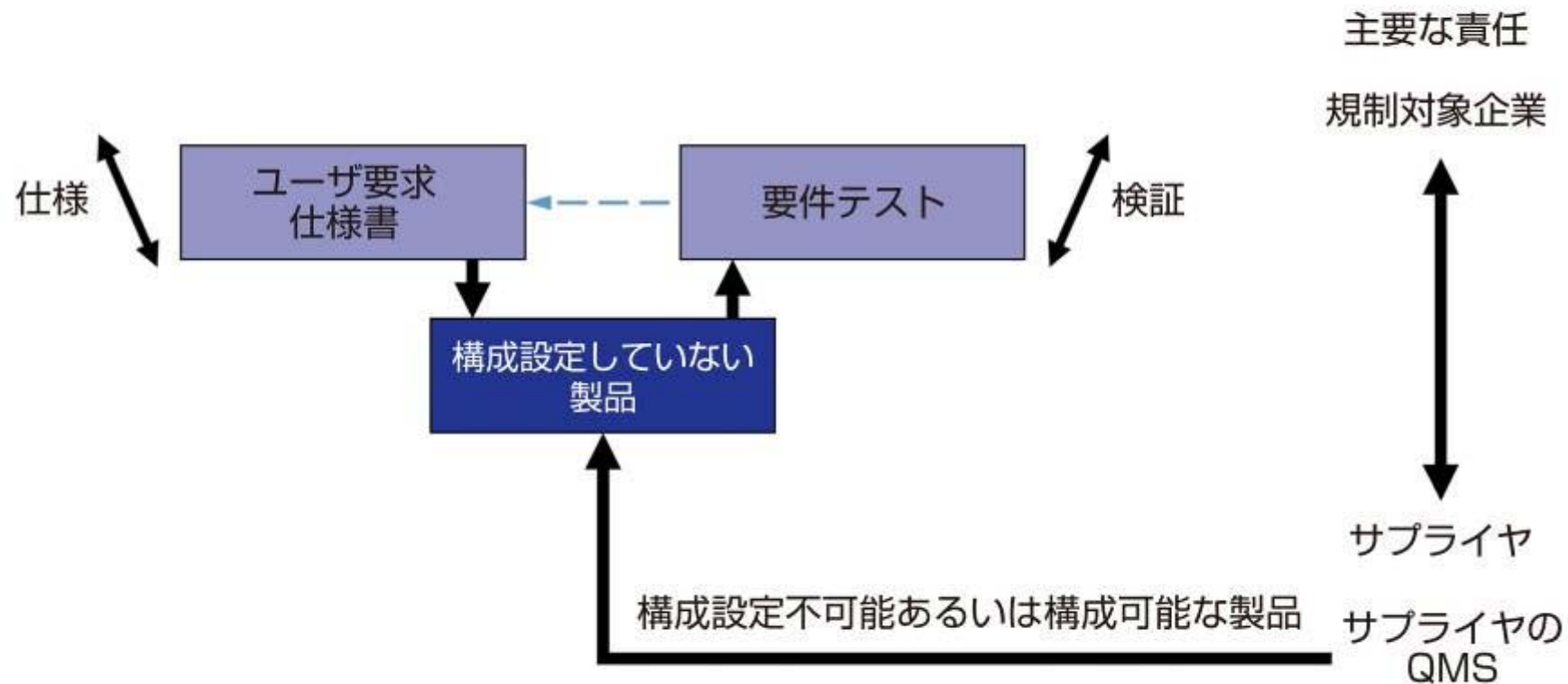


- R1 初期リスクアセスメント
- R2 計画策定におけるリスクベースの決定
- R3 機能リスクアセスメント
- R4 テスト計画策定におけるリスクベースの決定

- R5 運用時の活動計画策定におけるリスクベースの決定
- R6 変更管理における機能リスクアセスメント
- R7 システムリタイアメントの計画策定におけるリスクベースの決定

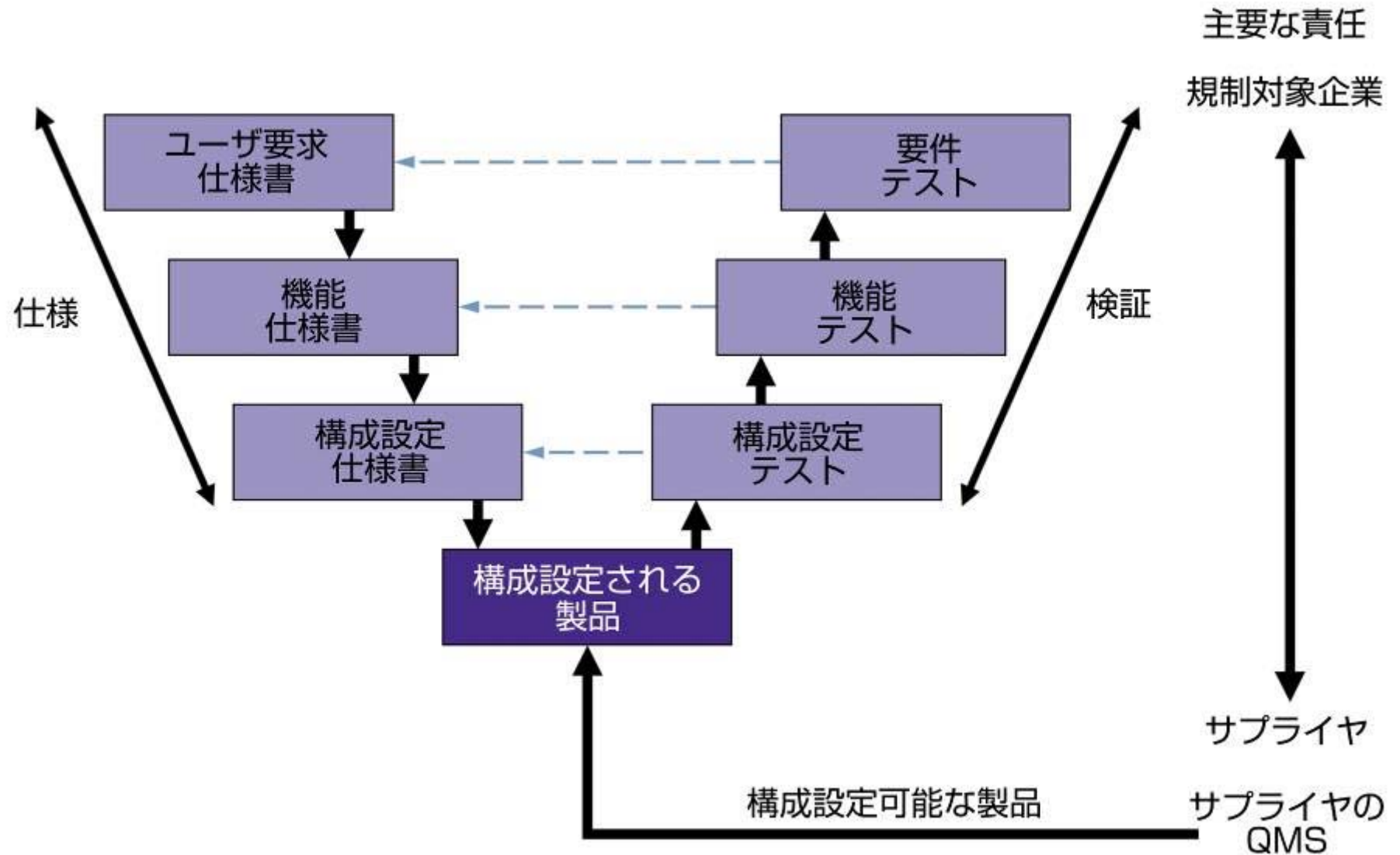
出典：図 M3.3、GAMP 5: コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ、© Copyright ISPE 2008. 無断複写・転載を禁ず。www.ISPE.org

構成設定していない製品の場合

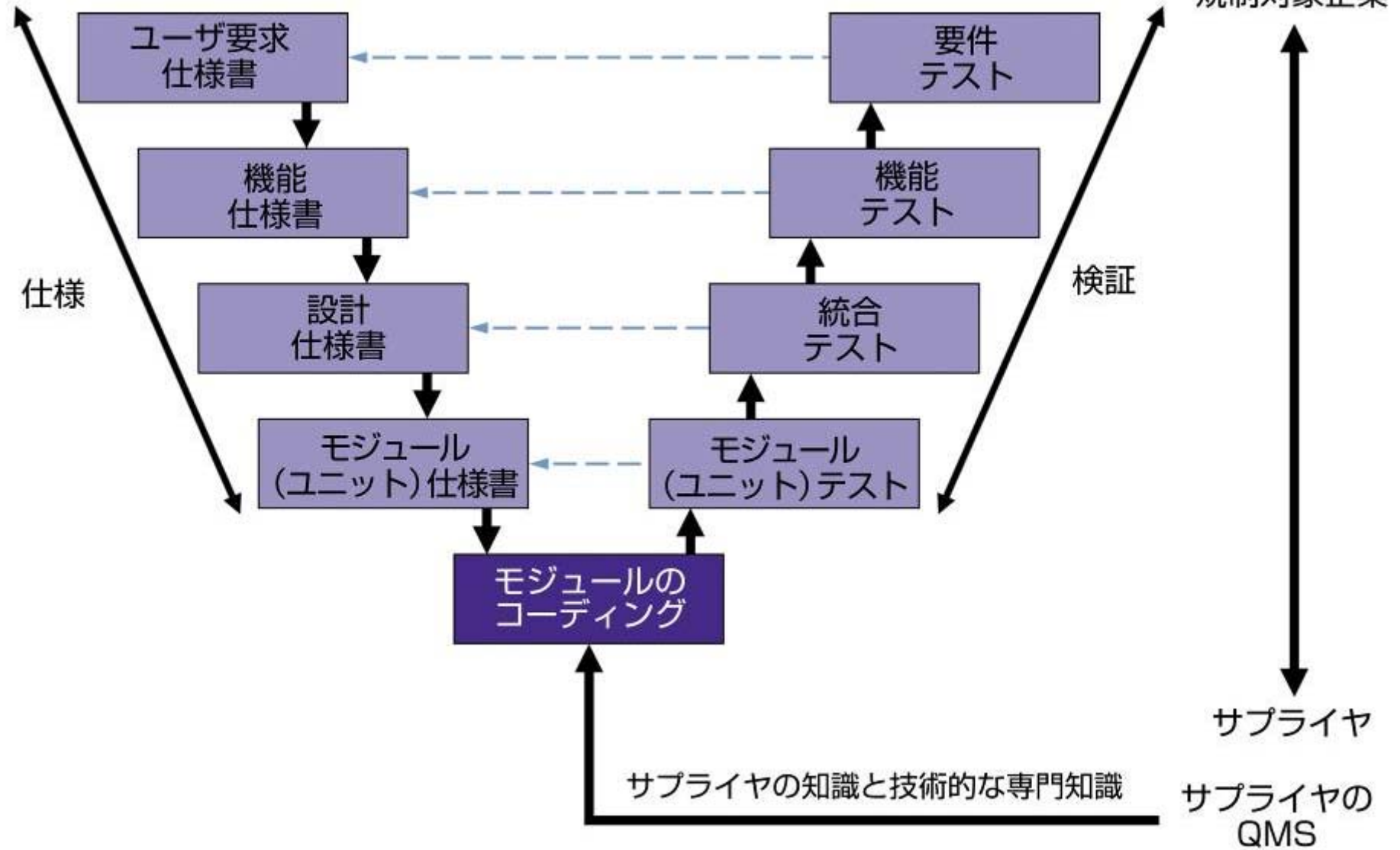


出典：図 4.2、GAMP 5: コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ、© Copyright ISPE 2008. 無断複写・転載を禁ず。www.ISPE.org

構成設定される製品の場合



モジュールコーディング(カテゴリ5)の場合



出典：図 4.4、GAMP 5: コンピュータ化システムの GxP 適合へのリスクベースアプローチ、© Copyright ISPE 2008. 無断複写・転載を禁ず。www.ISPE.org

キーコンセプト

- QMSに基づくライフサイクルアプローチ
- Scaleable(なすべき事のリスクアセスメントにより程度を決めて実施)なライフサイクル活動
- プロセスと製品の理解
- 科学的なクオリティリスクマネジメント
- サプライヤ関与の活用

本日の内容

1. 国内外におけるコンピュータ化システムに関するガイドライン、諸規制について
2. 日本の電磁的記録に関する諸規制について
3. 日本の電磁的記録に関する要求事項について
4. コンピュータ化システムバリデーションの考え方
5. コンピュータ化システム適性管理ガイドラインの概要
6. GAMP5の概要
7. データインテグリティについて

データインテグリティに関する各国のガイドライン

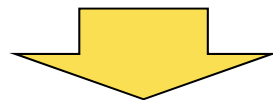
Authorities	Guidelines	Published
US FDA	Data Integrity And Compliance With CGMP Guidance For Industry (Draft Guidance)	April 2016
MHRA	MHRA GMP Data Integrity Definitions And Guidance For Industry	March 2015
MHRA	MHRA GxP Data Integrity Definitions And Guidance For Industry (Draft Version For Consultation)	July 2016
WHO	Guidance On Good Data And Record Management Practices (Draft For Comment)	September 2015
PIC/S	Good Practices For Data Management And Integrity In Regulated GMP/GDP Environments (Draft Guideline)	August 2016

I PIC/S DI Guidelineの構成

1. Document history, 2.Introduction, 3.Purpose, 4.Scope
5. Data governance system
6. Organisational influences on successful data integrity management
7. General data integrity principles and enablers
8. Specific data integrity considerations for paper-based systems
9. Specific data integrity considerations for computerised systems
(コンピュータ化システムのためのデータ完全性に関する留意点)
10. Data integrity considerations for outsourced activities
11. Regulatory actions in response to data integrity finding
12. Remediation of data integrity failures
13. Definitions, 14. Revision history

9.コンピュータ化システムのためのデータ完全性 に関する留意点の構成

- 9.1 QMSの構造とコンピュータ化システムの管理
- 9.2 コンピュータ化システムの適格性確認とバリデーション
- 9.3 コンピュータ化システムのシステムセキュリティ
- 9.4 コンピュータ化システムの監査証跡
- 9.5 コンピュータ化システムに対するデータ収集／入力
- 9.6 コンピュータ化システム内のデータレビュー
- 9.7 電子データの保存、保管、処分



データインテグリティの観点から、コンピュータ化システムに要求される事項

9.3 「システムセキュリティ」に関する事項(抜粋)

- 個々のログインIDとパスワードを設定し、ユーザー全員に割り当てる。
 - 一般ユーザーは、システムクロック、ファイル削除機能など、重要な機能にアクセスできない。
 - データの入力とコンピュータ内の記録の変更は、権限所有者のみが行う。
 - システム管理責任者は通常業務を実行するユーザーから独立しており、電子システムのデータやデータの結果に関与しない。
 - 権限所有者とそのアクセス権のリストを維持する。
- 小規模の組織の場合、指名された人をシステム管理責任者とすることは可。但しシステム管理責任者のアクセスをルーチンな業務に使用してはならない。

アクセス制限に関する要求項目の例

事項	FDA(抜粋)	MHRA(抜粋)
コンピュータへのアクセス制限	<ul style="list-style-type: none">・データの入力は承認された人だけが入力できる。・製造のパラメータや分析試験方法の変更等の権限は、データの入力等とは独立して制限されるたことが好ましい。	<ul style="list-style-type: none">・各職員にはその職務に適しており、かつその個人に属している機能のみのアクセス権限を与えること。・ユーザーアクセスレベルに関する履歴情報が利用できるよう保証すること。・システム管理者アカウントを使用する場合、固有のIDでログインし、監査証跡がその個人に帰属するようにすること。

9.4 「監査証跡」に関する事項(抜粋)

- 可能であれば、監査のためにシステム全体の事象、データの取得、削除、上書き、変更に関する業務を正しく把握できるように、**電子システムの監査証跡機能を適切に設定する。**
- 単純なシステムに適切な監査証跡がないことは認めるが、管理手順、二次的なチェックと管理など、**データの正確さを検証する別の方法を実行**しなければならない。
- システムのバリデーションの際に、監査証跡を検証する。
- リスクマネジメントの結果に基づいて監査証跡のレビュー方針とプロセスを記載したSOPを作成する。

監査証跡に関する要求項目の例

事項	FDA(抜粋)	MHRA(抜粋)
監査証跡	<ul style="list-style-type: none"> ・コンピュータが生成する。 ・タイムスタンプを持ち、電子記録の生成や変更、削除が再現できる。 ・誰が、何を、何時、何のために操作したのか等についての記録を持つ。 ・全ての製造や管理の記録は監査証跡が必要である。 ・記録照査の責任者が監査証跡をレビューする。 ・品質部門によりレビュー・承認される必要がある。 	<ul style="list-style-type: none"> ・監査証跡によりGMP操作を再構築することができる。 ・生データを電子的に取込み、処理、報告あるいは保存する場合、監査証跡のすべてを維持し、前データおよび元のデータを維持する ・データのすべての変更を示すことができる ・すべての変更は変更を行った人と紐付け、変更には日時と変更理由を付けること。 ・監査証跡機能の変更やオフをユーザーができないこと。

9.5「データ収集／入力」に関する事項(抜粋)

- 自動データ収集の場合：
 - 発信元のシステム、データ収集システム、記録システムの間インターフェースをバリデートし、データの正確性を確保する。
 - システムが収集したデータを、操作、紛失、変更されにくいメモリに保存する。
 - 取得したデータとデータに関連するメタデータの完全性を確保するために、システムのソフトウェアにバリデートされたチェック方法を組み入れる。
- 手動入力の場合：
 - 入力の内容、入力を行う者、入力の日時をシステムに記録する。
 - 無効なデータ様式がシステムに受け入れられないことをバリデーションで検証する。
 - 二次オペレーター又はバリデートされたコンピュータで検証する。
 - 情報の変更を監査証跡で把握する。

タイムスタンプ

事項	FDA	MHRA(抜粋)
コンピュータの時間管理	-	タイムスタンプ時刻となるコンピュータクロックへのアクセス権限を、適切に設定する

FDA :Data Integrity and Compliance With CGMP Guidance for Industry (DRAFT GUIDANCE, April 2016)

MHRA:MHRA GMP Data Integrity Definitions and Guidance for Industry March 2015

9.6「電子データのレビュー」に関する事項(抜粋)

- ・ リスクアセスメントの結果として**重要データを監査し、操作が正しく実行されたこと、さらに電子記録のオリジナル情報に変更(修正、削除、上書き)がされたか否か**を判断する。**変更はすべて承認されなければならない。**
- ・ 監査証跡の記録はわかりやすい様式で、少なくとも以下の情報があること。
 - データを変更した者の名前
 - 変更の内容
 - 変更の日時
 - 変更の理由
 - 変更を許可した者の名前

9.7「電子データの保存、保管、処分」に関する事項(抜粋)

- データの保存には、**監査証跡を含めたオリジナルデータとメタデータ全体**を入れ、安全かつバリデートされたプロセスを用いなければならない。
- データのバックアップやコピーを作成する場合、その**バックアップとコピーにも、不正なアクセス、データの変更や削除、改ざんを防ぐような同様の適切なレベルの管理方法**がなければならない。
- 手順書に従ってデータを定期的に保管する。保管用コピーを、バックアップデータが保存されている場所とは別の離れた場所に安全に保管する。

メタデータ (metadata) について

- メタデータとは
 - データを理解するために必要な関連情報。
 - データの構成、データ要素、データの相互関係や特性を示す構造化された情報。
- 例
 - 単位 (mg, mg/ml, min etc.)
 - ユーザーID
 - 機器ID
 - 分析条件、解析条件、
 - タイム・スタンプ
 - 監査証跡
- メタデータに対する要件
 - 生データ、電磁的記録(電子的コピー、バックアップ)の構成要素
 - データの保存期間を通し復元と見読性が維持される必要
 - メタデータもレビューの対象となる



ご清聴ありがとうございました

電磁的な文書及び記録の管理に関するアンケート

厚生労働科学研究：GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際整合化に関する研究
 分担研究：QMSの国際整合化に関する研究

	質問事項	回答項目	解答欄	Code
1	貴社の製造販売業許可 (医療機器)	1：第一種医療機器製造販売業許可、2：第二種医療機器製造販売業許可、3：第三種医療機器製造販売業許可、4：製造販売業許可を有していない		1
2	貴社の製造販売業許可 (体外診断用医薬品)	1：体外診断用医薬品製造販売業許可、2：製造販売業許可を有していない		2
3	貴社の製造所登録 (医療機器・国内)	1：設計のみ、2：主たる組立のみ、3：滅菌のみ、4：最終製品の保管のみ、5：1及び2、6：1～3、7：1、2及び4、8：1～4のすべて、9：登録が必要な製造所を有していない、10：該当なし		3
4	貴社の製造所登録 (医療機器・外国)	1：設計のみ、2：主たる組立のみ、3：滅菌のみ、4：1及び2、5：1～3、6：登録が必要な製造所を有していない、7：該当なし		4
5	貴社の製造所登録 (体外診断用医薬品・国内)	1：設計のみ、2：反応系に関与する成分の最終製品への充填、3：最終製品の保管のみ、4：1及び2、5：1及び3、6：2及び3、7：1～3のすべて、8：登録が必要な製造所を有していない、9：該当なし		5
6	貴社の製造所登録 (体外診断用医薬品・外国)	1：設計のみ、2：反応系に関与する成分の最終製品への充填、3：1及び2、4：登録が必要な製造所を有していない、5：該当なし		6
7	貴社の登録製造所数 (国内) ^{注1)}	1：1箇所、2：2～5箇所、3：6～10箇所、4：11箇所以上、5：無		7
8	貴社の登録製造所数 (外国) ^{注1)}	1：1箇所、2：2～5箇所、3：6～10箇所、4：11箇所以上、5：無		8
9	貴社のQMSに関わる従業員数	1：5名未満、2：6～10名、3：11～20名、4：21～50名、5：51名以上		9
10	紙媒体で管理している文書あるいは記録を電子媒体に移行したいですか？	1：はい、2：いいえ、3：一部実施済み、4：全部実施済み		10
11	(設問10で3又は4と回答した方にお尋ねします。) 移行済みの電子システムについて、どのようなシステムを使用していますか。	(移行済みの電子システムについてご記載ください。)		11
12	(設問10で1又は3又は4と回答した方にお尋ねします。) 電子媒体による管理へ移行するにあたり問題点、課題は何ですか？(複数回答可)	1：取り組める人(体制)がない		12
		2：難しそうでどうやらいいかわからない		13
		3：必要な手順書がわからない		14
		4：取り組む時間がない		15
		5：費用がかかる		16
		6：何をどこまでやるか分からない		17
		7：その他		18
	[7:その他]を選択した場合、問題点、課題についてご記載ください。		19	
13	(設問10で1と回答した方にお尋ねします。) 紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握していますか？	1：はい、2：いいえ		20
14	(設問10で1又は3又は4と回答した方にお尋ねします。) 紙媒体の文書あるいは記録を電子媒体に移行するにあたり、注意点、留意点を把握するためのガイダンス文書がなければ、活用が難しいですか？	1：はい、2：いいえ		21
15	貴社ではQMS省令で求められる文書に対して、コンピューターシステムによる文書管理を行っていますか？	1：はい、2：いいえ		22
16	(設問15で「はい」と回答した方は回答不要です。) 貴社ではQMS省令で求められる文書に対して、コンピューターシステムによる文書管理の検討又は導入を予定していますか？	1：はい(1年以内)、2：はい(3年以内)、3：はい(3年以上)、4：いいえ		23
17	貴社ではQMS省令で求められる記録に対して、コンピューターシステムによる記録管理を行っていますか？	1：はい、2：いいえ		24
18	(設問17で「はい」と回答した方は回答不要です。) 貴社ではQMS省令で求められる記録に対して、コンピューターシステムによる記録管理の検討又は導入を予定していますか？	1：はい(1年以内)、2：はい(3年以内)、3：はい(3年以上)、4：いいえ		25
19	(設問15及び17のいずれも「いいえ」と回答した方は回答不要です。) 貴社ではQMS省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名を使用していますか？	1：はい、2：いいえ		26

	質問事項	回答項目	解答欄	Code
20	(設問19で「はい」と回答した方は回答不要です。) 貴社ではQMS省令で求められる文書又は記録の管理において、電子署名の検討又は導入を予定していますか?	1: はい(1年以内)、2: はい(3年以内)、3: はい(3年以降)、4: いいえ		27
21	貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つである平成17年厚生労働省令第44号 ^{注2)} をご存知ですか?	1: 理解している、2: 存在は知っている、3: 知らない		28
22	貴社では電磁的記録及び電子署名に関する国内法規の1つであるER/ES指針 ^{注3)} をご存知ですか?	1: 理解している、2: 存在は知っている、3: 知らない		29
23	貴社では電磁的記録及び電子署名に関する海外法規(例: FDA Part 11 ^{注4)})をご存知ですか?	1: 理解している、2: 存在は知っている、3: 知らない		30
コンピュータシステムにより文書、記録を電磁的に管理している企業にお尋ねします。(該当しない方は回答不要です。)				
24	貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的 文書及び記録の管理は、国内法規の要求事項に準拠 していますか?	1: 国内法規を理解し、社内システムに反映している、2: 国内法規を知っているが、完全には社内 システムに反映できていない、3: 準拠していない、4: 準拠しているか分からない		31
25	設問24の回答で2又は3と回答した方は、国内法規の 要求事項に対して、どのような点で準拠していないかご 回答ください。	(国内法規の要求事項に対して準拠していない点をご記載ください。)		32
26	貴社で使用しているコンピュータシステムによる電磁的 文書及び記録の管理は、当該コンピュータシステムの使 用にあたりバリデーションを実施していますか?	1: はい、2: いいえ、3: わからない		33
27	(設問26で「いいえ」、「わからない」と回答した方は回答 不要です。) 当該コンピュータシステムの使用にあたりバリデーション を実施するにあたって、準拠したガイドラインは何でしょ うか?	1: FDA Guidance Document、2: その他 「2:その他」を選択した場合、差障りのない範囲で準拠したガイドラインを記載してください。		34 35
28	当該コンピュータシステムを使用するにあたり、QMSへの 影響の程度、重篤度に応じたりスクアセスメントを実施し ていますか?	1: はい、2: いいえ、3: わからない		36
29	コンピュータシステムによる電磁的文書及び記録の管 理に関して、データインテグリティ ^{注5)} の担保のための措置 について実施していることはありますか? 例) データの自動転送システム、データ手入力の場合に はダブルチェック、監査証跡、自動レビューシステム 等	1: はい、2: いいえ、3: わからない 「1: はい」とご回答された場合、ご使用のコンピュータシステムにおけるデータインテグリティ担保のため の措置について差障りのない範囲で記載してください。		37 38
30	貴社で使用しているコンピュータシステムの開発を外部 委託している場合、委託先の管理を行っていますか? 注) 市販のコンピュータシステムをそのまま変更なく使用 している場合は回答不要です。	1: 購買管理で管理している、2: 購買管理以外の方法で管理している、3: 契約書を取り交わ しているが、管理はしていない、4: その他 「4: その他」を選択した場合、差障りのない範囲で具体的な管理方法を記載してください。		39 40
ISO13485:2016で要求する「品質マネジメントシステムで使用するコンピュータソフトウェア」についてお尋ねします。				
31	貴社で使用している「品質マネジメントシステムで使用す るコンピュータソフトウェア」を選択してください。(複数回 答可)	1: スプレッドシート ^{注6)} (単純なものかどうかは問わない) 2: 苦情管理システム 3: 教育訓練システム 4: e-DHRシステム (電子的に製造記録を管理するシステム) 5: その他 「5: その他」を選択した場合、差障りのない範囲で使用している「コンピュータソフトウェア」を記載して ください。		41 42 43 44 45 46
32	設問31で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアに ついて、その使用にあたりバリデーションを実施してい ますか?	1: はい、2: 一部実施している、3: いいえ、4: わからない 「2: 一部実施している」、「3: いいえ」を選択した場合、差障りのない範囲で実施していない「コン ピュータソフトウェア」を記載してください。		47 48
33	設問31で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアに ついて、その使用にあたり、リスクアセスメントを実施し ていますか?	1: はい、2: 一部実施している、3: いいえ、4: わからない 「2: 一部実施している」、「3: いいえ」を選択した場合、差障りのない範囲で実施していない「コン ピュータソフトウェア」を記載してください。		49 50
34	設問31で「該当」と回答したコンピュータソフトウェアの 開発を外部委託している場合、委託先の管理を行って	1: 購買管理で管理している、2: 購買管理以外の方法で管理している、3: 契約書を取り交わ しているが、管理はしていない、4: その他		51

	質問事項	回答項目	解答欄	Code
	いますか？ 注) 市販のコンピュータシステムをそのまま変更なく使用している場合は回答不要です。	「4：その他」を選択した場合、差障りのない範囲で具体的な管理方法を記載してください。	/	52
35	ご意見・ご要望 (電磁的な文書及び記録の管理に対するご意見・ご要望がございましたらご記入ください。)			53

注1) グループ企業に所属する登録製造所の数をご記入ください。外部委託している登録製造所を除いてください。

注2) 平成17年3月25日付厚生労働省令第44号「厚生労働省令の所管する法令の規定に基づく民間事業者等が行う書面の保存等における情報通信の技術の利用に関する

注3) 平成17年4月1日付薬食発第0401022号「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」

注4) 21 CFR Part 11 Electronic Records; Electronic Signatures

注 データの完全性のこと。

注6) 表計算のシートのこと。表を用いて、四則演算や関数を用いた計算、データの集計、検索などを行うことを指す。

厚生労働科学研究費補助金 医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス政策研究事業 GMP、QMS、GCTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究について

QMS 調査結果報告書の記載事例

1. 事例作成の趣旨

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和 35 年法律 第 145 号）における医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理に対する基準は、平成 16 年厚生労働省令第 169 号（以下、「QMS 省令」という。）として、製造販売を行うための一要件として、規制が設けられている。

この QMS 省令への適合性に対する調査は、15 の調査実施者（独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び法第 23 条の 2 の 23 第 1 項に規定する 14 の登録認証機関（平成 29 年 4 月 1 日現在））によって行われており、調査実施者は、「QMS 調査要領について」（平成 29 年 7 月 31 日改正、薬生監麻発 0731 第 11 号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知。以下「調査要領」という。）に従って、調査を行っているところである。

本調査要領は、QMS 調査関連業務の標準化として発出され、調査実施者が作成する「QMS 調査結果報告書」（以下、「報告書」という。）の記載要領については、GHTF SG4 N33R16:2007 などの国際的な基準に準じて示されているところであるが、具体的な記載方法までは規定されておらず、特に本調査要領に示されているサブシステム毎の適合状況の書きぶり（詳細さ）は、各調査実施者の裁量に委ねられている。

また、本調査要領においては、過去 3 年間以内の他の調査実施者による適合性を確認したことを示す実地の報告書が提出された場合は、調査実施者の判断により書面調査へ切り替えることが可能とされており、さらに近年では、海外当局との報告書の相互受入が進められている状況から、15 の調査実施者が作成する報告書の相互活用がより一層円滑に行われることに鑑み、記載内容の充実と平準化を図るべく、本研究班にて報告書の記載事例を示すこととした。

2. 作成の経緯

- ・ 本事例の記載項目名、項目番号は可能な限り、調査要領通知 別紙 6 の記載項目に合わせるよう配慮した。本事例は、医療機器の製造及び製造販売を行う施設に対する更新時調査を想定して作成している。調査実施者においては、事例に応じ記載内容を柔軟に変更することが期待される。
- ・ 本事例の 4（6）の「調査内容」は、調査要領通知 「表 3 適合性調査に係るサブシステム」に示されるサブシステムごとに記載事例を示している。一方、表 1 に示すとおりより重要度の高い調査項目に重点がおかれるように各サブシステムに係る代表的な要求事項についてのみ事例として示している。実際に QMS 調査結果報告書を作成する際には、ここで示した記載事例の以外の調査項目について、必要に応じて追加で調査報告書に記載する必要があることに留意されたい。

（メモ） ←最終版からは削除

- 平成 30 年改正の QMS 省令の条文・条項が固まっていないので、最新版（平成 30 年 1 月 19 日送付版）を元に作成しています。調査要領通知についても今後修正されることと思いますが、この記載事例は、今後改訂後の調査要領通知及び QMS 省令に整合させたいと思います。
- 事例としては、平成 35 年 8 月に実施した調査ということで想定しました。

表 1 : QMS 調査結果報告書の記載事例作成にあたり考慮した要求事項

○ : 考慮した。
 △ : 一部考慮した。
 - : 考慮していない。

サブシステム	関連する主なQMS省令要求事項	適否	備考
管理監督	第 5 条 品質管理監督システムに係る要求事項	△	5 項及び 9 項のみ考慮
	第 7 条 品質管理監督システム基準書	○	
	第 10 条 管理監督者の関与	-	
	第 12 条 品質方針	○	
	第 13 条 品質目標	○	
	第 14 条 品質管理監督システムの計画の策定	-	
	第 15 条 責任及び権限	○	
	第 16 条 管理責任者	○	
	第 17 条 内部情報伝達	○	
	第 18 条 管理監督者照査	○	
	第 19 条 管理監督者照査に係る工程入力情報	-	
	第 20 条 管理監督者照査に係る工程出力情報	-	
	第 21 条 資源の確保	-	
	第 22 条 品質業務従事者の能力	○	
	第 23 条 能力、認識及び教育訓練	○	
	第 56 条 内部監査	○	
	第 77 条 教育訓練	-	(本事例では非適用)
	第 81 条の 2 の 4 教育訓練	-	(本事例では非適用)
設計管理	第 30 条 設計開発計画	○	
	第 31 条 設計開発への工程入力情報	○	
	第 32 条 設計開発からの工程出力情報	○	
	第 33 条 設計開発照査	○	
	第 34 条 設計開発の検証	○	
	第 35 条 設計開発バリデーション	○	
	第 35 条の 2 設計移管業務	○	
	第 36 条 設計開発の変更の管理	○	
	第 36 条の 2 設計開発に係る文書	○	
製品文書化	第 7 条の 2 製品標準書	○	
	第 26 条 製品実現計画	△	3 項及び 4 項のみ考慮
	第 74 条 製造管理及び品質管理に係る文書	-	
製造	第 24 条 業務運営基盤	-	
	第 25 条 作業環境	○	
	第 25 条の 2 汚染管理	-	
	第 40 条 製造及びサービス提供の管理	○	
	第 41 条 製品の清浄管理	-	
	第 42 条 設置業務	-	(本事例では非適用)
	第 43 条 附帯サービス業務	-	(本事例では非適用)
	第 44 条 滅菌医療機器等の製造管理に係る特別要求事項	-	
	第 45 条 製造工程等のバリデーション	○	
	第 46 条 滅菌工程及び無菌バリアシステムに係る工程のバリデーション	○	

	第 47 条 識別	○	
	第 48 条 追跡可能性の確保	○	
	第 49 条 植込医療機器に係る製品の追跡可能性の確保	—	(本事例では非適用)
	第 51 条 製品受領者の物品等	—	
	第 52 条 製品の保持	—	
	第 53 条 設備及び器具の管理	—	
	第 58 条 製品の監視及び測定	○	
	第 59 条 植込医療機器固有の要求事項	—	(本事例では非適用)
	第 60 条 不適合製品の管理	○	
	第 60 条の 2 出荷前の不適合製品の処理	○	
	第 60 条の 3 出荷後の不適合製品の処理	○	
	第 60 条の 4 製造し直し	○	
	第 73 条 特定生物由来医療機器等製造販売業者等の製造所における業務運営基盤	—	(本事例では非適用)
	第 75 条 工程管理	—	(本事例では非適用)
	第 76 条 試験検査	—	(本事例では非適用)
	第 80 条 放射性体外診断用医薬品の登録製造所の業務運営基盤	—	(本事例では非適用)
	第 81 条 放射性体外診断用医薬品の製造及び取扱規則の遵守	—	(本事例では非適用)
	第 81 条の 2 再製造単回使用医療機器製造販売業者等の登録製造所における業務運営基盤	—	(本事例では非適用)
	第 81 条の 2 の 2 工程管理	—	(本事例では非適用)
	第 81 条の 2 の 3 試験検査	—	(本事例では非適用)
	第 81 条の 2 の 6 再製造単回使用医療機器に係る製品の追跡可能性の確保	—	(本事例では非適用)
是正措置 及び予防 措置	第 54 条 測定、分析及び改善	—	
	第 55 条 製品受領者の意見	—	
	第 55 条の 2 苦情処理	—	
	第 57 条 工程の監視及び測定	—	
	第 61 条 データの分析	○	
	第 62 条 改善	—	
	第 63 条 是正措置	○	
購買管理	第 64 条 予防措置	—	
	第 37 条 購買工程	○	
	第 38 条 購買情報	—	
	第 39 条 購買物品の検証	—	
文書記録	第 65 条 登録製造所の品質管理監督システム	○	
	第 6 条 品質管理監督システムの文書化	—	
	第 8 条 品質管理監督文書の管理	○	
	第 9 条 記録の管理	○	
	第 59 条 植込医療機器固有の要求事項	—	(本事例では非適用)
	第 67 条 品質管理監督文書の保管期限	○	
	第 68 条 記録の保管期限	○	
	第 78 条 文書及び記録の管理	—	(本事例では非適用)
	第 79 条 記録の保管の特例	—	(本事例では非適用)
	第 81 条の 2 の 5 文書及び記録の管理	—	(本事例では非適用)

製品受領者	第 11 条 製品受領者の重視	—	
	第 27 条 製品要求事項の明確化	○	
	第 28 条 製品要求事項の照査	○	
	第 29 条 情報等の交換	—	
製造販売業者等	第 66 条 品質管理監督システムに係る追加的要	—	
	第 69 条 不具合等報告	—	
	第 70 条 製造販売後安全管理基準との関係	—	
	第 71 条 医療機器等総括製造販売責任者の業務	○	
	第 72 条 国内品質業務運営責任者	○	
	第 72 条の 2 その他の遵守事項	○	
	第 72 条の 3 選任外国製造医療機器等製造販売業者等の業務	—	(本事例では非適用)

QMS 調査結果報告書

株式会社コウカケン
代表取締役社長 殿

調査責任者：株式会社コウカケン 主任調査員 山田花子
その他の調査者：株式会社コウカケン 調査員 佐藤太郎

1. 参照番号：123456

2. 調査実施日

平成 35 年 8 月 8 日 ～ 平成 35 年 8 月 10 日 （各日とも 9 時から 17 時まで）

3. 一般的事項

(1) 調査対象者及び調査対象施設に係る一般的事項

ア. 調査対象施設 1：

調査対象者の氏名	株式会社イリョウキキメーカー
調査対象者の住所	東京都千代田区霞が関 3-3-2
調査対象施設の名称	株式会社イリョウキキメーカー 本社事務所
調査対象施設の所在地	東京都千代田区霞が関 3-3-1
調査対象施設の許可（登録）番号及び年月日	13B1X12345 平成 33 年 11 月 4 日

イ. 調査対象施設 2：

調査対象者の氏名	株式会社イリョウキキメーカー
調査対象者の住所	東京都千代田区霞が関 3-3-2
調査対象施設の名称	株式会社イリョウキキメーカー 松阪工場
調査対象施設の所在地	三重県松阪市神谷町 231 番地 11
調査対象施設の許可（登録）番号及び年月日	24BZ111111 平成 33 年 11 月 21 日

(2) 調査対象施設の概要

ア. 構成員の概数

調査対象施設の従業員数は 40 名であった。医療機器の製造販売又は製造に係る従業員として、製造部に 10 名、品質保証部に 2 名、品質管理部に 3 名が在籍していた。

イ. QMS に含まれる組織

製造部、品質保証部、品質管理部、開発部、購買部、総務部

ウ. QMS を管理監督する施設との関係

調査対象施設 1 が主体となって QMS を管理監督しており、調査施設 1 の監督のもと調査対象施設 2 が主たる設計、主たる組立及び最終製品の保管を実施していた。

エ. 調査対象施設で実施されている活動の概要及び外部委託されている業務

株式会社イリョウキキメーカーは、主にカテーテルの開発・製造・販売及び精密金型部品の製造等を行っていた。調査対象品目の滅菌工程については、株式会社メッキンに外部委託していた。

オ. ISO13485 等の関連する品質管理監督システム規格の認証取得状況

ISO13485:2016 の認証を株式会社 ABC より取得している。

(3) QMS 省令の要求事項のうち、適用を除外する事項又は非適用とする事項

以下の要求事項については、該当する製品を取り扱わないため非適用としていた。

第 42 条（設置業務）、第 43 条（附帯サービス業務）、第 49 条（植込医療機器に係る製品の追跡性の確認）、第 59 条（植込医療機器固有の要求）、第 72 条の 3（選任外国製造医療機器等製造販売

業者等の業務)、第 4 章(生物由来医療機器等の製造管理及び品質管理)、第 5 章(放射性体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理)及び第 5 章の 2(再製造単回使用医療機器の製造管理及び品質管理)

(4) 重要な供給者の名称、所在地及び工程

株式会社メッキン：大阪府大阪市谷川区田原 3-1、放射線滅菌

(5) 調査対象施設の責任者の氏名及び所属

ア. 調査対象施設 1

管理監督者：	代表取締役社長 田中一郎
管理責任者：	品質保証部 品質保証課長 田中二郎
医療機器等総括製造販売責任者：	品質保証部 部長 田中三郎
国内品質業務運営責任者：	品質保証部 部長 田中三郎

イ. 調査対象施設 2

責任技術者：	製造部 製造第一課長 北浩一
--------	----------------

(6) 前回調査結果等

ア. 前回調査に係る事項

① 前回調査の概要	
調査実施日：	平成 32 年 11 月 2 日
調査の種類：	認証前適合性調査
調査結果：	適合
② 前回指摘事項に対する対応	
不備事項 1： (ランク 3)	調査対象品目の原材料であるカテーテルシャフトの受入検査において、供給者から提供された試験結果の確認を行っていたが、当該試験結果記録書に記載されている当該購買物品の合格基準が、調査対象施設で管理している購買仕様から逸脱している事例が認められた。
対応状況：	供給者に対する実地監査の際に最新の情報を入手し、購買仕様書が適切であることを確認するように手順を改訂していた。平成 33 年 7 月の供給者監査において、改訂された手順に従ってこれを実施したことを確認していた。

イ. 前回調査からの変更項目

特になし。

ウ. 前回調査以降の回収着手報告等の調査対象者による措置のうち QMS に関連するもの

ディスプレイリョウキカテーテルⅡ(一般的名称：結石摘出用バルーンカテーテル)について、カテーテル部とバルーン部の接着不良による強度不足が否定できないため、平成 34 年 12 月 12 日より自主回収(クラスⅡ)を実施。

(7) 政府及び ISO 認証機関等による調査の実施状況

平成 34 年 12 月 5 日～8 日	株式会社 ABC	適合
平成 33 年 6 月 21 日～25 日	ANVISA	適合
平成 32 年 7 月 6 日～10 日	FDA	適合

4. 調査内容

(1) 調査目的

平成 35 年 7 月 3 日付け QMS 適合性調査申請に基づく適合性の確認

(2) 調査の基準

QMS省令（平成30年●月改正 平成16年厚生労働省令第169号）

(3) 調査の種類

承認取得後に係る定期適合性調査

(4) 調査の範囲

QMS省令第2章及び第3章のうち、以下のサブシステムについて調査を実施した。

- 管理監督、 設計管理、 製品文書化、 製造、 是正措置及び予防措置、
 購買管理、 文書記録、 製品受領者、 製造販売業者等

(5) 調査対象品目及び調査対象施設の工程

販売名：	ディスプレイリョウキキカテータル
一般的名称：	結石摘出用バルーンカテータル
クラス分類：	クラスⅡ
製品群区分：	別表第2 一般の非能動な非埋植医療機器第6号ロ（経過措置対象品目）
調査対象品目に関連する調査対象施設の工程：	製造販売、設計、主たる組立て及び最終製品の保管

(6) 調査事項

別添のとおり。

5. 指摘事項

(1) 内容

不備事項1： (ランク3)	市場への出荷可否判定は責任技術者が行い、その記録を作成していたが、責任技術者は、その結果を国内品質業務運営責任者へ文書にて報告していなかった。
------------------	---

(2) 措置及び改善結果確認

不備事項については、調査対象施設から提出されたQMS調査指摘事項改善結果報告書により改善がなされたことを確認した。したがって、QMSの有効性への影響は無いと判断する。

指摘事項書交付日：	平成35年9月29日
改善結果報告書受理日：	平成35年10月10日
改善内容確認日：	平成35年10月13日
改善内容確認者：	山田 花子

6. 調査結果

(1) 調査目的の達成状況

調査チームは調査計画に従って調査を実施し、調査目的を達成した。

(2) QMSの有効性

調査の範囲において、調査対象施設のQMSの構築状況及び実施状況の調査を実施し、調査対象施設が、策定した品質目標を達成するために有効なQMSを確立し維持していることを確認した。

(3) 要求事項への適合性

調査対象施設及び調査対象品目の適合性については、特に問題がないものと判断する。

調査結果： 適合
結果判定日： 平成35年11月15日

1. 管理監督者	
(1) 対応者	田中一郎（代表取締役社長）、田中二郎（品質保証部 品質管理課長）
(2) 調査工程	第5条、第7条、第10条、第12～23条、第56条
(3) 調査文書	品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）：SOP001 第3版 マネジメントレビュー手順：SOP010 第3版 変更管理手順：SOP0014 第2版 内部監査実施手順：SOP011 第4版 資格認定手順：SOP012 第5版 教育訓練手順：SOP013 第2版 品質方針：平成35年2月1日 品質目標：平成35年2月8日
(4) 調査対象記録	管理責任者の任命書：平成31年11月1日 管理監督者照査議事録：平成35年2月14日 品質会議議事録：平成35年7月4日 内部監査計画書：FM011-01 第2版、平成34年6月1日 内部監査チェックリスト：FM011-02 第4版、平成34年12月5日 内部監査報告書：FM011-03 第3版、平成34年12月15日 業務能力適格者リスト：FM012-01 第2版、平成34年7月28日 教育訓練実施結果報告書：FM013-01 第2版、平成34年3月3日
(5) 調査品目	特定品目に限定せず。
(6) 調査内容	<p><u>品質管理監督システム基準書</u></p> <p>「品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）」（以下「品質マニュアル」という。）は、QMS 省令の平成30年●月改正版への対応を含んでおり、非適用とする事項とそれを正当とする理由が明確にされていた。品質マニュアルは平成30年5月に改訂されていたが、改訂内容が各種会合等を通じ関係者全員に周知されていた。</p> <p><u>QMS 組織</u></p> <p>各部門及び当該部門の構成員に係る責任及び権限は、品質マニュアルの付表2：「職務分掌表」に文書化していた。上記のほか、管理責任者は管理監督者から平成31年11月1日付け「任命書」により任命を受けており、その責任と権限は品質マニュアルに規定されていた。規定された内容は、QMS 省令第16条第2項の内容を満たしていた。</p> <p><u>品質方針・品質目標</u></p> <p>品質方針は、平成35年2月14日に管理監督者により表明されていた。本品質方針は、各執務室に掲示されると共に、当該方針を記載したカード「ミッションステートメント」を全社員が携行することで、周知を図っていた。</p> <p>品質目標は毎年部門ごとに設定していた。平成35年の品質管理部及び製造部の品質目標が、その達成状況を評価できるかたちで作成されていることを確認した。また、平成35年7月に開催された品質会議の議事録から、上記部門の品質目標の達成度が適切に評価されていることを確認した。</p> <p><u>管理監督者照査</u></p> <p>管理監督者照査の手順は、「マネジメントレビュー手順」に規定していた。当該手順書において、管理監督者照査は年に1回実施する旨規定しているほか、参加者、審議事項等</p>

	<p>を規定していた。</p> <p>平成 35 年 2 月に実施された管理監督者照査の記録を確認した。当該管理監督者照査において、管理監督者を含む手順書に定められた参加者が出席し、手順書及び QMS 省令に規定された事項が審議され、承認されていることを確認した。</p> <p><u>内部情報伝達</u></p> <p>情報伝達を行う仕組みの一つとして、品質会議を毎月行っているとの説明であった。平成 35 年 7 月に開催された品質会議の議事録を確認した。当該品質会議には、総括製造販売責任者（兼国内品質業務運営責任者）、管理責任者、責任技術者を含む調査対象施設 1 及び 2 の代表者が参加しており、施設内及び施設間の情報の共有化を図っていた。</p> <p><u>変更管理</u></p> <p>工程の変更の手順は、「変更管理手順」に規定していた。工程の変更に際して、品質保証部、製造部等の関連する部門の担当者が品質管理監督システム、製品、規制要求事項への影響度を評価し、「変更申請書」に記録する手順となっていた。</p> <p><u>内部監査</u></p> <p>内部監査の手順は、「内部監査実施手順」に規定していた。当該手順書において、内部監査は年に 1 回実施する旨規定していた。平成 34 年度の内部監査は、「内部監査計画書」に基づき、「資格認定基準」に基づいて認定された内部監査員が「内部監査チェックリスト」を用いて平成 34 年 12 月に実施していた。内部監査結果は「内部監査報告書」として記録していた。</p> <p>内部監査の際に見つかった指摘事項については、「不適合事項」もしくは「観察事項」に分類後、「不適合事項」については「是正措置手順」に従って対応する手順となっていた。平成 35 年度 2 月に実施された管理監督者照査の際に平成 34 年度の内部監査の「不適合事項」の概要と「観察事項」の件数が報告されていることを確認した。</p> <p><u>教育訓練</u></p> <p>教育訓練の手順は「教育訓練手順」に規定していた。部門及び職位の業務内容は「職務分掌表」に、責任者及び担当者の業務に必要な力量は「資格基準」に規定していた。</p> <p>責任者、作業者を新たに業務に配置する場合は、「職務分掌表」、「資格認定基準」で求める教育を実施後「業務能力適格者リスト」に登録し、当該業務を実施させる運用であった。教育実施後は個人別に教育記録を作成していた。</p> <p>カテーテルの先端加工を行う作業員 1 名の当該工程にかかる「教育訓練実施結果報告書」を確認した。教育訓練実施後に作業員に作業させ、その結果を既に資格認定を受けた者が評価し資格認定を行っていた。</p>
(7) 適合状況	適合

2. 設計管理											
(1) 対応者	田中二郎（品質保証部 品質保証課長）、南浩二（開発部 部長）										
(2) 調査工程	第 30 条～第 36 条の 2										
(3) 調査文書	設計管理手順：SOP020 第 8 版 リスクマネジメント手順：SOP021 第 6 版 設計開発計画書：FM020-01 平成 29 年 11 月 1 日、平成 30 年 1 月 26 日										
(4) 調査対象記録	リスクマネジメント報告書：FM021-03、平成 30 年 1 月 10 日、平成 30 年 3 月 20 日 設計開発にかかる出入力表：FM020-03、平成 30 年 1 月 19 日、平成 30 年 2 月 19 日 設計開発照査議事録：平成 29 年 11 月 6 日、平成 30 年 1 月 26 日、平成 30 年 2 月 20 日、平成 30 年 3 月 26 日 バルーン接合部強度評価計画書：平成 29 年 1 月 19 日 バルーン接合部強度試験結果報告書：平成 30 年 2 月 12 日 設計開発妥当性確認計画書：平成 30 年 2 月 9 日 設計開発妥当性確認結果報告書：平成 30 年 3 月 9 日 量産認定試験結果報告書：平成 30 年 3 月 15 日 滅菌バリデーション結果報告書：平成 30 年 2 月 15 日 カテーテルシャフト接合条件に関するプロセスバリデーション結果報告書：平成 30 年 2 月 9 日										
(5) 調査品目	販売名：ディスポーザブルイリョウキキカテーテル 一般的名称：結石摘出用バルーンカテーテル										
(6) 調査内容	<p>設計管理プロセスの概要</p> <p>設計管理の手順は、「設計管理手順」に規定していた。調査対象施設の設計管理プロセスは、表 1 に示す段階により構成されていた。</p> <p style="text-align: center;">表 1：設計開発の段階とその活動</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 30%;">段階</th> <th>主な活動</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1) ステージ 1</td> <td>設計計画</td> </tr> <tr> <td>2) ステージ 2</td> <td>工程入力事項の作成、リスクマネジメント</td> </tr> <tr> <td>3) ステージ 3</td> <td>設計検証</td> </tr> <tr> <td>4) ステージ 4</td> <td>妥当性確認、技術移管</td> </tr> </tbody> </table> <p>本調査では、設計管理プロセスの管理状況を調査するため、(5) に示す品目（以下「本品」という。）の新規設計開発プロジェクトに係る記録について調査を実施した。</p> <p><u>設計開発計画（ステージ 1）</u></p> <p>「設計開発計画書」では、「設計管理手順」に従い、設計開発の各段階における照査、検証、妥当性確認、追跡可能性の確保及び要員の力量を含む必要な資源を含めた計画が策定され、かつ関係する部門及び責任が明確にされていることを確認した。また、ステージ 2 における設計開発照査において審議された「設計開発計画書」が、当初計画していたスケジュールの遅延を反映して更新されていることを確認した。</p> <p><u>工程入力情報（ステージ 2）</u></p> <p>製品要求事項に関連する工程入力情報は「設計開発にかかる入出力表」に明記され、設計開発照査にて承認されていた。「設計開発にかかる入出力表」の入力欄に、意図す</p>	段階	主な活動	1) ステージ 1	設計計画	2) ステージ 2	工程入力事項の作成、リスクマネジメント	3) ステージ 3	設計検証	4) ステージ 4	妥当性確認、技術移管
段階	主な活動										
1) ステージ 1	設計計画										
2) ステージ 2	工程入力事項の作成、リスクマネジメント										
3) ステージ 3	設計検証										
4) ステージ 4	妥当性確認、技術移管										

る用途に対する機能、性能、ユーザビリティ、安全上の要求事項、適用法規制、リスクマネジメントからの工程出力情報、以前の類似した設計から得られた情報及びその他の要求事項が盛り込まれていることを確認した。

なお、リスクマネジメントの実施に関する手順は「リスクマネジメント手順」に規定され、アウトプットが「リスクマネジメント報告書」に明記されていた。

工程出力情報（ステージ3）

図面や性能試験等の設計開発からの工程出力情報は、工程入力情報に対比した形で「設計開発にかかる入出力表」の出力部に明記され、ステージ3の設計開発照査にて承認されていた。「設計開発にかかる入出力表」の出力部の内容より、全ての工程出力情報が、工程入力情報に適合していることを確認した。

設計開発照査

表1に示す各段階の移行時に設計開発照査を実施する旨「設計管理手順」に規定していた。各設計開発照査では、品質保証部、販売・サービス部、製造部、開発部などの実務担当者及び責任者が出席し、必要な照査を行う旨規定していた。「設計開発照査議事録」より、ステージ1から4の必要な時期に、規定された部門の出席者が出席し、設計開発照査が実施されていた。また、議事録には、実施日、出席者及び照査の結果が記録されていることを確認した。

設計開発の検証（ステージ3）

「設計開発にかかる入出力表」から工程入力情報の一つであるバルーン接合部強度をサンプリングし、検証のプロセスを確認した。承認された「バルーン接合部強度評価計画書」に従い評価が実施され、「バルーン接合部強度試験結果報告書」より、関連する要求事項を満たしている事を確認した。また、計画書には、組み合わせる機器を含めた評価方法、評価基準及び評価サンプル数の設定根拠が明記されていることを確認した。

設計開発バリデーション（ステージ4）

本品の設計開発バリデーションの計画は「設計開発妥当性確認計画書」に明記されていた。計画書には、使用する製品の来歴、製品の選択の根拠、他品目との組み合わせを含めた評価方法及びサンプルサイズの設定根拠が明記されていた。確認の結果は「設計開発妥当性確認結果報告書」に記録されており、計画書に沿って実施されていることを確認した。設計の妥当性については、臨床医が動物を使った模擬的環境下で本品を使用し、必要な評価を行っていた。

設計移管（ステージ4）

設計移管に関する手順は、「設計管理手順」に規定しており、設計移管前に量産試作を行い製造工程の適切性を確認する手順となっていた。本品目の「量産認定試験結果報告書」より、設定した製造工程の製造能力が製品要求事項を満たし、移管可能であることが結論付けられていた。また以下の開発時の記録を確認し、設計開発時に設定された工程の設定値にて量産試作が実施され、必要な規格値を満たしていることを確認した。

- カテーテルシャフト接合条件に関するプロセスバリデーション結果報告書

設計開発の変更の管理

設計開発の変更の手順は「設計変更手順」に規定されていた。現段階で、本品目に関

	<p>して設計変更は実施されていなかったが、変更の重大性により、実施すべき項目を決定する手順となっていることを確認した。</p> <p><u>設計・開発に係る文書</u></p> <p>本品目の設計・開発に関連する記録は「ディスプレイリヨウキキカテテル設計開発記録」として一つの設計開発ファイルとしてまとめられていた。ファイルには管理番号が付与されており、設計・開発時及び変更時の内容が確認できる状態となっていることを確認した。</p>
(7) 適合状況	適合

3. 製品文書化	
(1) 対応者	田中二郎 (品質保証部 品質保証課長)
(2) 調査工程	第 7 条の 2、第 26 条
(3) 調査文書	リスクマネジメント手順 : SOP021 第 6 版 製品標準書 : DMR-002 第 8 版、平成 35 年 6 月 1 日
(4) 調査対象 記録	リスクマネジメント報告書 : FM021-03 第 1 版、平成 35 年 2 月 2 日
(5) 調査品目	販売名 : ディスポーザブルイリョウキキカテータル 一般的名称 : 結石摘出用バルーンカテータル
(6) 調査内容	<p>(5) に示す品目の製品標準書が作成され保管されていることを確認した。当該製品標準書では、各施設における製造工程の全てが定められており、また QMS 省令第 7 条の 2 に定められている事項を含んでいた。</p> <p><u>リスクマネジメント</u></p> <p>リスクマネジメントの手順は、「リスクマネジメント手順」に規定していた。当該手順書では、リスク分析、リスクコントロール及び残留リスクの評価を行い、最終的な結果を「リスクマネジメント報告書」に記録することを定めていた。リスク分析には欠陥モード影響解析 (FMEA) を用い、製造工程や使用者の側面からのリスクの特定を行っていた。本品の「リスクマネジメント報告書」を確認し、リスクマネジメントが手順書に従って実施されていることを確認した。</p> <p>「リスクマネジメント報告書」は本品の設計開発において、工程入力情報として取り扱われており、各設計開発照査の際にその内容を確認していた。</p>
(7) 適合状況	適合

4. 製造	
(1) 対応者	田中二郎（品質保証部 品質保証課長）、北浩一（製造部 製造第一課長）、西浩三（品質管理部 品質管理課長）
(2) 調査工程	第 24 条～第 25 条の 2、第 40 条、第 41 条、第 44 条～第 48 条、第 51 条～ 53 条、第 58 条、第 60 条～第 60 条の 4
(3) 調査文書	製品標準書：DMR-002 第 8 版、平成 35 年 6 月 1 日 QC 工程表（ディスポーザブルイリョウキキカテータル）：QC010 第 7 版 バルーン溶着手順（P05124）：SOP041 第 1 版 最終試験手順：SOP042 第 2 版 出荷可否判定手順：SOP043 第 3 版 プロセスバリデーション実施手順：SOP044 第 1 版 滅菌バリデーション実施手順：SOP045 第 2 版 環境管理手順：SOP046 第 2 版 不適合製品管理手順：SOP047 第 5 版
(4) 調査対象記録	資材受入検査指図・記録書：FM041 第 1 版、平成 35 年 6 月 2 日 作業指図・作業記録書：FM042 第 7 版、平成 35 年 6 月 30 日 滅菌結果記録書（株式会社メッキン）：平成 35 年 6 月 28 日 製造所からの出荷可否判定結果報告書：FM043 第 2 版、平成 35 年 6 月 30 日 バリデーション実施計画書：DKK01-01、平成 35 年 1 月 23 日 バリデーション実施報告書：DKK01-03、平成 35 年 2 月 24 日 線量監査報告書：平成 35 年 5 月 8 日 浮遊微粒子測定結果報告書：平成 35 年 6 月 20 日 浮遊微生物測定結果報告書：平成 35 年 6 月 20 日 付着菌測定結果報告書：平成 35 年 6 月 26 日 製品付着菌測定結果報告書：平成 35 年 4 月 26 日 差圧管理報告書：平成 35 年 7 月 3 日 温室度モニタリング結果報告書：平成 35 年 7 月 4 日 不適合報告書（NCE#1000）：FM047 第 2 版、平成 35 年 5 月 9 日
(5) 調査品目	販売名：ディスポーザブルイリョウキキカテータル 一般的名称：結石摘出用バルーンカテータル
(6) 調査内容	<p>本調査では、製造プロセスの管理状況を調査するため特に（5）に示す品目（以下「本品」という。）の製造管理及び品質管理の状況について調査を実施した。</p> <p><u>製造管理</u></p> <p>本品の要求事項は「製品標準書」に規定されており、製造工程、使用設備、プロセスバリデーションが必要となる工程等は「QC 工程表」に明記されていた。</p> <p>本品の重要工程の一つであるバルーンとカテータルシャフトとの接合工程について、以下のとおりサンプリングで確認し、当該工程の管理が手順に従って実施されていることを確認した。</p> <p>バルーンとカテータルシャフトとの接合は、レーザー溶着により行っていた。本溶着工程は自動化されており、溶着時の設定値（出力値、時間）を「バルーン溶着手順」に規定していた。当該工程の作業記録は、「作業指図・作業記録書」に記録を残す手順となっており、作業日時、作業者、設定値等を記録していた。</p>

製造記録

本品の以下の製造記録及び試験検査記録（ロット番号：平成 35 年 6 月 30 日、製造番号：KK0630）より、本品について原材料まで追跡可能かつ製造数量及び出荷決定数量が識別できるように記録が作成されていることを確認した。

- 「資材受入検査指図・記録書」
- 「作業指図・作業記録書」
- 「滅菌結果記録書（株式会社メッキン）」
- 「製造所からの出荷可否判定結果報告書」

製品の監視及び測定

品質管理部が最終試験を実施し、責任技術者が製造所からの出荷の可否の判定を実施していた。最終試験の試験項目には、外観試験、寸法試験、滅菌記録確認が含まれており、それぞれの試験方法及び試験頻度について「最終試験手順」に規定していた。また、試験結果については、「作業指図・作業記録書」に記録を残していた。

責任技術者は、全ての製造記録及び品質管理記録を確認した後出荷可否判定を実施する旨、「出荷可否判定手順」に規定していた。責任技術者が実施する製造所からの出荷可否判定結果については、「製造所からの出荷可否判定結果報告書」に記録されていた。

識別管理

受入試験前の原材料は赤色のラベル、受入試験後の原材料は緑色のラベルを貼付して、倉庫内の原材料保管エリアに保管しており、受入試験前後の識別がなされていることを確認した。

「作業指図・作業記録書」は、製造工程において半完成品に添付されて工程内を移動する運用が取られており、製品の識別が可能となっていた。

出荷可否判定前後の製品は倉庫内のそれぞれのエリアに区分して保管しており、出荷可否前後の識別がなされていることを確認した。

製造工程等のバリデーション

製造工程等のバリデーションの手順は、「プロセスバリデーション実施手順」に規定していた。プロセスバリデーションが必要な工程を予め定めた基準とプロセス FMEA の結果に基づき選定し、対象と判断された工程を「プロセスバリデーションマスタープラン」にまとめた上で、バリデーションを実施する手順となっていた。

本品のバルーン接合部の接合強度についての、「バリデーション実施計画書」及び「バリデーション実施報告書」を確認した。工程パラメータのワースト条件の検討を行った後、プロセスの稼働性能適格性の確認として、設定した条件で実生産規模で製造した際の製品が製品規格に適合していることを確認していた。また、バリデーション実施計画書には、実施方法、判定基準及び評価サンプル数の設定根拠が明記されていることを確認した。

滅菌工程のバリデーション

滅菌工程のバリデーションの手順は、「滅菌バリデーション実施手順」に規定していた。滅菌線量は VDmax25 法により実証し、滅菌バリデーション及び滅菌線量監査は、ISO11137-1、ISO11137-2 に基づいて行われていた。据付時適格性及び運転時適格性の確認は、滅菌受託先が行っていた。稼働性能適格性の確認は、委託元である本製造所で実施していた。平成 35 年 5 月に行われた線量監査の報告書（「線量監査報告書」）を確認

	<p>した。バイオバーデンと吸収線量が、規定した範囲内にあることを確認していた。また、微生物学的な検討を行い負荷したバイオバーデンが死滅していることを確認していた。</p> <p><u>環境測定管理</u></p> <p>本品の組立及び包装を行うクリーンルームの環境測定管理に関する手順は、「環境管理手順」に規定していた。上記クリーンルーム管理レベルは、ISO クラス 7 レベルであった。</p> <p>浮遊微粒子、浮遊微生物、付着菌は測定ポイントを予め定めた上で、月に一度、製品付着菌については、年に 4 回測定していた。上記測定結果については、管理基準値（アクションリミット及びアラートリミット）を設定していた。平成 35 年 6 月の浮遊微粒子、浮遊微生物、付着菌の測定結果について確認したが、管理値に達した事例はなかった。平成 35 年 4 月に実施された製品付着菌の測定結果について、確認したが管理基準値以下の水準であった。</p> <p><u>不適合製品の管理</u></p> <p>不適合製品の管理に関する手順は、「不適合製品管理手順」に規定していた。不適合製品を物理的に隔離・識別し、「不適合報告書」にその対応を記録する手順となっていた。不適合の原因調査及び外部組織への通知の必要性の決定は品質保証部と製造部の担当者が共同で実施し、不適合製品に対する措置は、品質保証部長が決定する旨を規定していた。</p> <p>以下の記録をサンプリングで確認し、不適合製品の管理が手順に従って実施されていることを確認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 「不適合報告書」（NCE#1000）：カテーテルのコーティング溶液を取り違えた事例に対して、不適合製品については全て廃棄する旨品質保証部長が決定していた。決定の理由や調査の内容について、上記不適合報告書に詳細に記載されていた。また、該当製品の廃棄記録を当該報告書に添付していた。
(7) 適合状況	適合

5. 是正措置及び予防措置	
(1) 対応者	田中三郎（品質保証部 部長）、田中二郎（品質保証部 品質保証課長）
(2) 調査工程	第 54 条～第 55 条の 2、第 57 条、第 61 条～第 64 条
(3) 調査文書	品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）：SOP001 第 3 版 是正措置及び予防措置手順：SOP050 第 2 版
(4) 調査対象 記録	品質会議議事録：平成 35 年 7 月 4 日 是正措置実施計画書兼報告書：FM050-01 第 1 版、CA#2017017、平成 35 年 6 月 2 日
(5) 調査品目	特定品目に限定せず。
(6) 調査内容	<p><u>データ分析</u></p> <p>データ分析の手順は、「品質マニュアル」に規定していた。データ分析の対象として、「苦情」、「製造工程における不適合」、「供給者における不適合」、「監査」等の項目を設定しており、毎月のモニタリング結果を品質会議で確認する手順となっていた。平成 30 年 7 月の品質会議の議事録を確認し、規定した項目に対してデータ分析を実施していることを確認した。</p> <p><u>是正措置</u></p> <p>是正措置の手順は、「是正措置及び予防措置手順」に規定していた。不適合が発見された際内容を照査し、品質保証部長が是正措置の実施の必要性の判断を行っていた。是正措置が悪影響を与えていないことの検証の実施及び是正措置の有効性の確認については、管理責任者が実施し、品質保証部長が承認する手順となっていた。また、各是正措置の対応状況については、毎月開催する「品質会議」において確認していた。</p> <p>以下の記録をサンプリングで確認し、是正措置が手順に従って管理されていることを確認した。</p> <ul style="list-style-type: none"> - 是正措置実施計画書兼報告書（CA#2017017） - 平成 35 年 7 月 品質会議議事録
(7) 適合状況	適合

6. 購買管理	
(1) 対応者	田中三郎（品質保証部 部長）、田中二郎（品質保証部 品質保証課長）、東浩四（購買部 部長）
(2) 調査工程	第 37～39 条、第 65 条
(3) 調査文書	品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）：SOP001 第 3 版 購買管理手順：SOP060 第 2 版
(4) 調査対象記録	サプライヤ評価表：FM060-02 第 1 版、平成 34 年 10 月 3 日 訪問調査結果報告書：平成 34 年 6 月 3 日 定期的な確認結果報告書：FM090 第 2 版、平成 34 年 3 月 9 日
(5) 調査品目	販売名：ディスプレイリョウキキカテータル 一般的名称：結石摘出用バルーンカテータル
(6) 調査内容	<p><u>供給者管理</u></p> <p>購買物品の供給者管理の手順は、「購買管理手順」に規定していた。当該手順では供給者を最終製品に対する影響の程度に応じて A から C の 3 段階に分類しており、分類に応じて選定前の評価に必要な項目（実地監査、アンケートの実施、ISO 認証書の入手等）を定めていた。供給者の再評価にあっても、同様に各分類ごとに再評価に必要な項目（受入検査時のデータ、納品状況、定期的な実地監査）と基準を定めており、これに従って計画的に実施していた。</p> <p>カテータルシャフトの供給者の平成 34 年の再評価記録を確認した。当該供給者は最もリスクの高いカテゴリー A の供給者として分類されており、調査対象者は実地監査のほか、受入検査時の不適合率、納品状況を手順に従って評価し、基準を満たしていることを確認していた。</p> <p><u>登録製造所の管理</u></p> <p>登録製造所の管理手順は、「品質マニュアル」に規定していた。当該手順では登録製造所に関して「購買管理手順」に基づく評価を行うことに加えて、登録製造所の管理として、QMS の運用状況について必要な確認を行うことを規定していた。滅菌工程を行う株式会社メッキに対する確認結果として「定期的な確認結果報告書」が作成されており、QMS 省令に対する適合性を製造販売業者として実地に評価していることを確認した。</p>
(7) 適合状況	適合

7. 文書記録	
(1) 対応者	田中二郎（品質保証部 品質保証課長）
(2) 調査工程	第 6 条第、第 8 条、第 9 条、第 67 条、第 68 条
(3) 調査文書	文書及び記録管理手順：SOP070 第 6 版
(4) 調査対象記録	文書配布先リスト：FM070-001 第 2 版、平成 34 年 9 月 12 日
(5) 調査品目	特定品目に限定せず。
(6) 調査内容	<p><u>文書記録管理</u></p> <p>品質管理監督文書の制定及び改訂の管理の手順は、「文書及び記録管理手順」に規定していた。品質管理監督文書の作成者、確認者及び承認者については、上記手順書に規定されており、予め特定された者が文書の照査及び承認等を行う仕組みになっていた。品質管理監督文書の原本は紙媒体で管理していた。管理対象文書については、判子を押しして識別していた。品質管理監督文書の作成及び改訂時には管理文書の配布先を文書配布先リストに記録し、廃止された文書については回収を行っていた。廃止された文書は意図に反して利用されることを防止するために隔離して保管していた。</p> <p>記録の管理手順は、「文書及び記録管理手順」に規定していた。記録は紙媒体で作成し、記録作成部門がファイリングして管理する旨手順を確立していた。</p> <p><u>文書記録の保管期間</u></p> <p>廃止した品質管理監督文書及び記録の保管期間は、「文書及び記録管理手順」に規定していた。当該手順書では、文書及び記録を「五年間あるいは製品の有効期間に一年を加算した期間のいずれか長い期間」保存する旨規定しており、QMS 省令の要求事項を満たしていた。</p>
(7) 適合状況	適合

8. 製品受領者	
(1) 対応者	田中二郎（品質保証部 品質保証課長）、南浩二（開発部 部長）、西浩三（総務部長）
(2) 調査工程	第 11 条、第 27 条～第 29 条
(3) 調査文書	イリョウキキメーカー価格表 第 120 版 製品受領者への情報提供手順：SOP081 第 1 版 製品受領者意見収集手順：SOP080 第 1 版 ディスプレイイリョウキキカテゴリー カタログ 20221101
(4) 調査対象記録	注文書（代理店：中山医機）平成 35 年 3 月 22 日、変更された注文書 平成 35 年 3 月 24 日 ディスプレイイリョウキキカテゴリー カタログ 確認・承認記録 お問合せ票（山本病院）平成 34 年 4 月 10 日
(5) 調査品目	特定品目に限定せず。
(6) 調査内容	<p>製品要求事項の明確化</p> <p><設計開発に係る製品受領者要求事項の明確化> 新製品の開発要望又は既存製品に対する改良要望等は、開発部が代理店から入手していた。開発部は、それらの情報に製造販売業者として必要と判断した要求事項（指定した又は意図した用途に必要な要求事項、法令で求める要求事項（例えば、認証基準で求める JIS））を加味して製品要求事項を明確にし、設計開発への工程入力情報に展開していた。製品受領者への教育訓練の必要性は、設計開発（ユーザビリティ及びリスクマネジメント等）を通じて明確にしていた。</p> <p><既存製品に係る製品受領者要求事項の明確化> 設計開発が完了し市場出荷が可能となった品目は、固有の製品コードと共に価格表に掲載されていた。代理店は調査対象施設が指定した注文書に、製品コード、数量、希望納期及び納入先（医療機関等）を記載し、調査対象施設の総務部に送付（メール又は FAX）していた。</p> <p>製品要求事項の照査</p> <p><設計開発に係る製品受領者要求事項の照査> 製品要求事項を含む設計開発への工程入力情報は、設計開発の照査によって確認され、記録されていた。製品受領者への教育訓練は、設計開発の出力情報（ユーザートレーニングプラン）として計画されていた。</p> <p><既存製品に係る製品受領者要求事項の照査> 総務部は、送付された注文書に基づき、代理店の希望通りに納入する能力（在庫又は生産能力）があることを確認し、その結果を注文書に記録していた。また、製造部に対し、在庫品の出荷又は製造を指示していた。注文書の内容が変更された場合にも、同様に確認し、製造部への指示を修正していた。 上記一連の取扱いを代理店：中山医機からの注文書で確認した。</p>
(7) 適合状況	適合

9. 製造販売業者等	
(1) 対応者	田中三郎（品質保証部 部長）、田中二郎（品質保証部 品質保証課長）
(2) 調査工程	第 66 条、第 69 条～第 72 条の 2
(3) 調査文書	品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）：SOP001 第 3 版 品質管理業務手順：SOP041 第 2 版 回収処理手順：SOP091 第 3 版
(4) 調査対象記録	市場への出荷の可否判定記録：FM091 第 1 版、平成 35 年 6 月 30 日 市場出荷可否判定結果報告書：FM092 第 2 版 重要工程変更申請書：FM093 第 3 版 品質等情報処理連絡票：FM080-001 第 1 版 製造管理及び品質確保のための取決め（株式会社メッキン）：平成 30 年 6 月 8 日
(5) 調査品目	販売名：ディスプレイリョウキキカテータル 一般的名称：結石摘出用バルーンカテータル
(6) 調査内容	<p><u>医療機器等総括製造販売責任者の業務</u> 総括製造販売責任者は品質保証部長である旨品質マニュアルに規定していた。 また、総括製造販売責任者の業務についても、同様に品質マニュアルに規定していた。</p> <p><u>国内品質業務運営責任者</u> 国内品質業務運営責任者は、品質保証部長（総括製造販売責任者と兼務）である旨「品質マニュアル」に規定していた。 市場への出荷可否判定に係る手順は、「品質管理業務手順」に規定していた。市場への出荷可否判定は責任技術者が実施しており、判定結果は「市場への出荷の可否判定記録」に記録したのち、毎月「市場出荷可否判定結果報告書」により国内品質業務運営責任者に報告する手順となっていた。サンプリングで調査品目の出荷可否判定結果（平成 30 年 6 月 30 日、販売名：ディスプレイリョウキキカテータル、製造番号：KK0630）が、手順に従い国内品質業務運営責任者に報告されているか確認したところ、「市場出荷可否判定結果報告書」が作成されておらず、市場への出荷の可否判定結果が国内品質業務運営責任者に報告されていないことが判明した。このため不備事項とした（不備事項 1）。 品質に重大な影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更を行う場合は、「重要工程変更申請書」を用いて、管理責任者及び医療機器等総括販売責任者に情報提供を行うことを確認した。また製品の品質等に関する情報を得た際は「品質情報処理連絡票」を発行し、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に情報提供を行い、必要に応じて是正措置を実施する手順となっていることを確認した。 回収の実施に係る手順を、「回収処理手順」に規定していた。回収の内容を記載した記録を作成し、医療機器等総括製造販売責任者に対して文書で報告する規定となっていた。</p> <p><u>登録製造所との取決め</u> 調査対象施設 1（製造販売業者）と調査対象施設 2（登録製造所）は、同一法人の同一 QMS の施設であり、不適合、製品の品質に影響を及ぼす変更、品質不良があった場合における、製造販売業への連絡及び責任者については品質マニュアルに規定していた。 このほか本製造販売業者は、受託滅菌施設である株式会社メッキンと取決めを締結していた。本取決め書は、委託の範囲、製造管理及び品質管理の方法、変更情報に係る事前連絡等についての内容を含んでいた。</p>
(7) 適合状況	不備事項が観察されたため、指摘事項として調査対象者へ通知した。不備事項及び改善状況については、本文の 5. 指摘事項を参照のこと。

(別添)

報告年月日： 年 月 日

Q M S 調査結果報告書

(調査実施者) 殿

調査責任者：(所属・職名・氏名 (記名押印又は署名))
その他の調査者：(所属・職名・氏名 (記名押印又は署名))

1 . 参照番号：

2 . 調査実施日 (調査に要した時間を含む。)

3 . 一般的事項

- (1) 調査対象者の氏名 (法人にあっては、名称)
- (2) 調査対象者の住所 (法人にあっては、主たる事務所の所在地)
- (3) 調査対象施設の名称
- (4) 調査対象施設の所在地
- (5) 調査対象施設の許可 (登録) 番号及び年月日
- (6) 調査対象施設の概要
- (7) Q M S 省令の要求事項のうち、適用を除外する事項又は非適用とする事項
- (8) 重要な供給者の名称、所在地及び工程
- (9) 調査対象施設の責任者の氏名及び所属
- (10) 前回調査結果等 (年 月 日実施)
- (11) 政府及びISO認証機関等による調査の実施状況

4 . 調査内容

- (1) 調査目的
- (2) 調査の基準
- (3) 調査の種類
- (4) 調査の範囲
- (5) 調査対象品目及び調査対象施設の工程
- (6) 調査事項

5. 指摘事項

(1) 内容

(2) 措置及び改善結果確認

指摘事項書交付日 : 年 月 日

改善結果報告書受理日 : 年 月 日

改善内容確認日 : 年 月 日

改善内容確認者 :

6. 調査結果

年 月 日

(了)

QMS 調査結果報告書の記載に当たっての留意事項

1. 本記載要領は、GHTF SG4 N33R16:2007に準じて作成されたものであること。
2. 調査対象施設が複数に及んだときは、原則として、調査対象施設ごと若しくは適切な場合、QMSごとにQMS調査結果報告書を作成すること。また、別紙7に示すQMS調査結果総括報告書に全体の調査結果をまとめるとともに、本QMS調査結果報告書の記載要領に従って作成されたQMS調査結果報告書を添付すること。なお、調査対象施設が1施設の場合、QMS調査結果総括報告書を作成する必要はない。
3. 本記載要領で示した記載項目を1つの書類にてまとめることが難しい場合には、QMS調査結果総括報告書を含む複数の書類に渡って記載することも可能であること。この場合、各書類が適切に相互に関連付けされていることを確実にすること。
4. 本記載要領中、「調査対象施設」とあるのは、QMS適合性調査の対象となった製造販売業者、製造業者、外国特例承認取得者、選任製造販売業者の施設又は事業所等をいうこと。
5. 「その他の調査者」には、調査責任者を除く調査者全員（同行した専門家、オブザーバーを含む。）の氏名及び所属を記載すること。また、調査の一部のみ参加した者については、それぞれ調査に参加した日時を記載すること。
6. 「調査実施日」については、調査実施年月日の他、調査に要した時間が判るように記載すること。（例）「平成27年4月1日（9時30分～12時、13時～16時）、同2日（9時30分～12時30分）」。
7. 5の「調査の一部のみ参加した者」の調査に参加した日時の記載及び6の調査実施日の記載については、別途作成した調査スケジュール等の資料をQMS調査結果報告書に添付することでこれに代えることができるが、この場合、実際に実施した調査と添付した資料との整合を図る必要があることに留意すること。
8. 「一般的事項」については、以下の要領により記載すること。
 - (1) 「調査対象施設の許可（登録）番号及び年月日」については、許可（登録）番号及び許可（登録）証に記載された許可（登録）期間の始期を記載すること。
 - (2) 「調査対象施設の概要」については、以下の事項を含む調査対象施設の概要についてわかりやすくかつ簡潔に記載すること。

- ア．構成員の概数
 - イ．QMSに含まれる組織
 - ウ．QMSを管理監督する施設との関係
 - エ．調査対象施設で実施されている活動の概要及び外部委託されている業務
 - オ．ISO13485等の関連する品質管理監督システム規格の認証取得状況
- (3) 「QMS省令の要求事項のうち、適用を除外する事項又は非適用とする事項」については、調査対象施設においてQMS省令第4条第2項(適用除外)及び第3項(非適用)に基づき、QMS省令の一部要求事項を適用していない場合、当該要求事項と適用しない理由について記載すること。
- (4) 「重要な供給者の名称、所在地及び工程」については、製品の有効性及び安全性に影響を与える重要な購買物品の供給施設が存在する場合にその名称、所在地及び具体的な活動を記載すること。
- (5) 「調査対象施設の責任者の氏名及び所属」については、管理監督者、管理責任者、医療機器等総括製造販売責任者、国内品質業務運営責任者、責任技術者及び製造管理者(生物由来製品の製造管理者を含む。)等の氏名、所属を記載すること。
- (6) 「前回調査結果等」については、前回調査の概要(調査実施日、調査した工程及び調査結果等) 前回調査指摘事項及びその対応状況のほか、前回調査以降の回収着手報告、副作用等報告等の調査対象者による措置のうちQMSに関連するものについて記載すること。また、前回調査から以下に挙げる項目に変更がなされた場合記載すること。
- ア．製品や工程(重要なものに限る。)
 - イ．QMSに含まれる組織
 - ウ．主な責任者
 - エ．その他QMSに関する変更(重要なものに限る。)
- (7) 「政府及びISO認証機関等による調査の実施状況」については、過去3年間を目安として外国等当局及びISO認証機関等によるQMS調査に関して調査実施日、調査機関の名称及び調査結果等について記載すること。
9. 「調査内容」については、以下の要領により記載すること。
- (1) 「調査目的」については、「QMS省令に対する適合性の確認」等の調査の目的を記載すること。
- (2) 「調査基準」については、「QMS省令(平成30年 月改正 平成16年厚生労働省令第169号)」等の調査する際に参照した要求事項を記載すること。
- (3) 「調査の種類」については、第2の2の(1)ア・イ、(2)ア・イ、(3)ア・イ、(4)ア~カ、(5)、(6)のうち該当する調査名を記載すること。
- (4) 「調査の範囲」には、実際に調査したサブシステムの名称を記載すること。

- (5) 「調査対象品目及び調査対象施設の工程」については、名称、一般的名称、クラス分類及び製品群区分について記載するとともに、各調査対象品目に関連する調査対象施設の工程について明確にすること。なお、複数品目同時申請等において調査実施者が複数の品目について同時に調査を実施する場合、調査対象品目ごとに記載すること。
- (6) 「調査事項」については、サブシステムごとに以下の事項を明瞭かつ簡潔に記載すること。
- ア．実地に調査を行った部門及び調査に対応した者の氏名（工場長等実際に対応した者のうち主たる者について職名、氏名を記載すること。）
 - イ．調査した工程
 - ウ．調査を行った品質管理監督文書（製品標準書、基準書、手順書等、どの書類を確認したか、書類の名称、文書番号、改訂番号を含めて適宜特定すること。）
 - エ．調査を行った記録（製造管理記録等、どの記録を確認したか、記録の名称を含めて適宜特定すること。）
 - オ．調査を行った品目
 - カ．調査内容（調査対象施設におけるサブシステムの概要を示すとともに、調査者が実施した調査の内容について具体的に記載すること。）
 - キ．適合状況（適合又は不適合と記載し、不適合の場合には不備事項について付記すること。）
- (7) 海外における調査の場合には、調査で使用された言語について記載すること。また、調査に当たって通訳者を使用した場合には、通訳者の氏名及び所属について記載すること。
- (8) 実地調査に先立ち関連する資料の照査を行った場合、該当する書類の名称に加え、文書番号・改訂番号又は調査結果を記載すること。
- (9) 調査を拒否された事項については、「調査拒否事項」との標題を付してその概要を記載すること。
- (10) 調査者と調査対象者との間で合意できなかった事項については、その概要を記載すること。
- (11) 調査計画に記載された項目等のうち、調査が行われなかった項目若しくは不十分だった項目については調査報告書にその概要を記載すること。
10. 「指摘事項」については、以下の要領により記載すること。
- (1) 不備の内容を明瞭かつ簡潔に記載するとともに不備の根拠となる要求事項を明示した上で適合性評価基準に照らし、不備の重要度をランク 1 からランク 6 に明確に区別し記載すること。
 - (2) 不備事項が発見されたが、調査中に是正されその有効性が確認できた場合には、

必ずしも指摘事項には該当しない。この場合、不備の内容と調査中に実施された是正措置の詳細を記載すること。

11. 「調査結果」については、以下の要領により記載すること。

(1) 以下の事項を含む調査の結果の要点を明瞭かつ簡潔に記載すること。

ア. 調査目的の達成状況

当初設定した調査の目的が達成されているかを記載すること。達成されていない場合は、その理由を記載すること。

イ. QMSの有効性

品質目標を達成するためのQMSの有効性について記載すること。

ウ. 要求事項への適合性

要求事項に対する調査結果の適合・不適合の別を明確に記載すること。本項は調査チームによる適合性に関する意見として記載することで差し支えないが、調査実施者は適合性の判定に際し責任を負うことに留意すること。調査実施者はQMS調査結果報告書の内容を適切に精査し、不備がある場合は修正し調査対象施設に再度送付するなどの措置を採ること。

(2) 調査者から次回調査に関する実施日、日数、指摘事項の確認等の提案がある場合は、適宜記載すること。

薬生監麻発0629第2号
平成29年6月29日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長
(公 印 省 略)

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（
Q&A）について（その3）

標記について、平成29年6月29日付け薬生監麻発0629第1号厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長通知をもって、別添（写）のとおり各都道府県衛生主管部（局）長宛て通知したので、御了知の上、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準への適合性に係る調査に関する事務の円滑な実施について御協力をお願いいたします。

薬生監麻発0629第1号
平成29年6月29日

各都道府県衛生主管部（局）長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課長
（ 公 印 省 略 ）

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する
質疑応答集（Q&A）について（その3）

「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」（昭和35年法律第145号）における再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準への適合性に係る調査の運用等については、その円滑な運用を目的とした質疑応答集を、平成27年3月17日付け0317第1号「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について」その他の関係通知によりお示ししたところです。今般、更なる運用の円滑化のため、別添のとおり「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（その3）」を取りまとめましたので、貴管下関係業者に対して周知願います。

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する
質疑応答集（その3）

※ 本質疑応答集においては、次のとおり略語を用いるものとし、その他の関係通知において定義されている用語については、本質疑応答集においては定義せずに用いている場合があることに留意すること。

「GCTP省令」

「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」（平成26年厚生労働省令第93号）

再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（平成26年厚生労働省令第93号）について

第14条（バリデーション又はベリフィケーション）関係

Q 1 ベリフィケーションを採用した場合、ベリフィケーションの結果を調査実施者へ報告する必要があるか。

A 1 ベリフィケーション実施中は、必ずしも変動要因及びその許容範囲が確定しておらず、製品品質のトレンドを製造業者だけでなく調査実施者も把握しておく必要があることから、ベリフィケーション結果を含めた製品品質の照査に関わる報告書を、調査実施者へ年次報告として提出することが原則として求められる。

Q 2 年間の製造ロットが少ない製品は長期にわたってベリフィケーションを継続することになると予測されるが、継続の期限はあるか。

A 2 ベリフィケーションに継続期限という考えはない。プロセスバリデーションとしての評価ができるまでの間、ベリフィケーションを実施する必要がある。

Q 3 工程内管理試験等の管理幅を定める場合の基本的な考え方やベリフィケ

ーションマスタープランに管理幅を規定する際の考え方を示していただきたい。

A 3 工程内管理試験等の管理幅は、事前の知識や製造工程開発時のリスク評価及び開発データ等をもとに設定することが原則となる。管理幅を定めたものの倫理上の理由又は技術的限界等から十分な製造実績が得られていないと考える場合や、製造実績を重ねることで変動しうると考えられる場合には、あらかじめ定めた管理幅をベリフィケーションマスタープランに規定し、ベリフィケーションを通じて管理幅を確立する必要がある。

なお、将来、工程内管理試験として定義する可能性を見越して、自主的に設定するモニタリング項目もベリフィケーションマスタープランに含めることが望ましい。

Q 4 ベリフィケーションを継続する途中で、あらかじめベリフィケーションマスタープランで計画した管理戦略等を、追加を含め変更する場合は、ベリフィケーションマスタープランを変更した後、そのまま継続することは可能か。

A 4 適切な変更手続を経れば、ベリフィケーションを継続することは可能である。

あらかじめ計画したベリフィケーションマスタープランの項目のうち、製造販売承認書の記載事項を変更したいのであれば、軽微変更届出又は承認事項一部変更承認申請の適切な対応が必要である。必要な薬事手続きについては、変更内容に応じ、審査部門に事前に相談すること。

一方、製造販売承認書の記載事項でないモニタリングの頻度やサンプル数等の変更であれば、GCTP省令に定める変更管理で対応は可能であるが、実施した変更の照査を年次報告に含める必要がある。

Q 5 例えばヒト（同種）細胞加工製品に関わる製品のように、検体が十分に確保できる場合、プロセスバリデーションの手法を用いることは妥当か。

A 5 検体の量的制限が考えられない場合には、プロセスバリデーションを計画することが原則求められる。プロセスバリデーションは変動要因を十分に特定した後に製造条件の許容範囲を確定し、製造手順等を検証又は確認するために行うものであり、再生医療等製品のように倫理上の理由による

検体の量的制限、技術的限界等でプロセスバリデーションの実施が困難な製造工程に対してはベリフィケーションを採用することをバリデーション等基準で定めている。

質問のように検体の量的制限がない場合であっても、変動要因が特定されていない場合や許容範囲が確定していない場合、また技術的限界等が存在する場合には、ベリフィケーションを採用すること。ベリフィケーションを採用した場合の留意点については、「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について（その2）」を参照すること。

EudraLex The Rules Governing Medicinal Products in the European Union Volume 4 Good Manufacturing Practice	
1. Introduction	1. 緒言
1.1. Scope	1.1. 適用範囲
1.10. Compliance with good manufacturing practice (“GMP”) is mandatory for all medicinal products that have been granted a marketing authorisation. Likewise, the manufacture of investigational medicinal products must be in accordance with GMP. Advanced therapy medicinal products that are administered to patients under Article 3(7) of Directive 2001/83/EC (so called “hospital exemption”) must be manufactured under equivalent quality standards to the manufacturing of advanced therapy medicinal products with a marketing	1.10. 販売承認を得ている全ての医薬製品についてはGMPに従う事が法的要求事項である。同様に、治験薬の製造もGMPに従わなければならない。Directive 2001/83/EC (いわゆる医療行為の除外規定)の第3条(7) (製造所が存在する現地の法規制における医療行為の除外規定)に基づいて患者に投与されるATMP製品は、販売承認を有するATMP製品の製造と同等の品質基準の下で製造されなければならない。
1.11. Article 5 of Regulation (EC) No 1394/2007 mandates the Commission to draw up guidelines on good manufacturing practice specific to advanced therapy medicinal products (“ATMPs”). Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 also empowers the Commission to adopt and publish detailed guidelines on good manufacturing practice applicable to investigational medicinal products.	1.11. Regulation (EC) No 1394/2007の第5条は欧州委員会にATMPに特化したGMPを作成することを義務付けている。Regulation (EU) No 536/2014の第63条の(1)も委員会にATMPの治験薬に適用するGMPの詳細なガイドラインを採択しパブリッシュする権限を与えている。
1.12. These Guidelines develop the GMP requirements that should be applied in the manufacturing of ATMPs that have been granted a marketing authorisation and of ATMPs used in a clinical trial setting. These Guidelines do not apply to medicinal products other than ATMPs. In turn, the detailed guidelines referred to in the second paragraph of Article 47 of Directive 2001/83/EC and Article 63(1) of Regulation (EU) No 536/2014 do not apply to ATMPs, unless specific reference thereto is made in these Guidelines.	1.12. これらのガイドラインは販売承認が与えられているATMP及び治験に使用されるATMPの製造に適用されるGMPの要求事項を展開する。これらのガイドラインはATMP以外の医薬品には適用されない。Directive 2001/83/ECの第7条の第2節及びRegulation (EU) No 536/2014の第63条の(1)は、これらに特定の参照がない限りATMPには適用されない。
Throughout these Guidelines, the term “ATMP” should be understood as referring to both advanced therapy medicinal products that have been granted a marketing authorisation, and advanced therapy medicinal products that are being tested or used as reference in a clinical trial (i.e. advanced therapy investigational medicinal products). When specific provisions are only relevant for advanced therapy medicinal products that have been granted a marketing authorisation, the term “authorised ATMPs” is used. When specific provisions are only relevant for advanced therapy investigational medicinal products, the term “investigational ATMPs” is used.	1.13. これらのガイドラインを通じて、ATMPの用語は販売承認が与えられたATMP製品及び治験での被検薬または対照薬として使用される(即ち治験用ATMP)製品双方を指すものとして理解するべきである。特定の規定が販売承認が与えられたATMP製品にのみ該当する場合は「承認されたATMP」という用語が用いられる。特定の規定が治験用ATMPのみに該当する場合は「治験用ATMP」という用語が用いられる。
No provision in these Guidelines (including the risk-based approach) can be regarded as derogation to the terms of the marketing authorisation or clinical trial authorisation. It is noted, however, that non-substantial amendments can be made to the procedures and information stated in the investigational medicinal product dossier without the prior agreement of the competent authorities. Throughout this document, the term “clinical trial authorisation” should be understood as including also non-substantial amendments that have been made to the investigational medicinal product dossier.	1.14. これらのガイドラインの規定は(リスクベースのアプローチを含めて)販売承認や治験承認の要件を引き下げるものとみなすことはできない。しかし、治験承認申請資料に記載された手順及び情報に対する実質的とならない変更は管轄当局の事前の同意を得ずに行う事が出来る。本文書を通して「治験承認」は治験申請資料に対して行われた実質的でない変更を含むものと理解すべきである。
1.15. These Guidelines do not intend to place any restraint on the development of new concepts of new technologies. While this document describes the standard expectations, alternative approaches may be implemented by manufacturers if it is demonstrated that the alternative approach is capable of meeting the same objective. Any adaptation applied must be compatible with the need to ensure the quality, safety, efficacy and traceability of the product. Additionally, it is stressed that the terms of the marketing/clinical trial authorisation	1.15. これらのガイドラインは新技術の新たなコンセプトの開発に対して如何なる抑制もかけることを意図してはいない。本文書は標準的な期待要件を述べているが、代替のアプローチが同じ目的に適合している事を示せるならば製造業者により代替アプローチが実施されることは可能である。行われた如何なる適応の調整も製品の品質、安全性、有効性及びトレーサビリティを保証する要求事項に適合しなければならない。更に、販売/治験承認の要件は遵守されなければならないことを強調する。
Role of marketing authorisation holder / sponsor	承認取得者の役割
1.16. For the manufacturer to be able to comply with GMP, cooperation between the manufacturer and the marketing authorisation holder (or, in the case of investigational ATMPs, the manufacturer and the sponsor) is necessary.	1.16. GMP遵守可能であるべき製造業者に関して、製造業者と承認取得者(或いは、治験用ATMPの場合、製造業者と治験依頼者)の協力が必要である。
1.17. The manufacturer should comply with the specifications and instructions provided by the sponsor/marketing authorisation holder. It is the responsibility of the sponsor/marketing authorisation holder to ensure that the specifications/instructions submitted to the manufacturer are in accordance with the terms of the clinical trial authorisation/marketing authorisation. Variations thereto should be	1.17. 製造業者は治験依頼者/販売承認取得者から供給された規格及び指図に従うこと。製造業者に供給された規格/指図が治験承認/販売承認の要件に従っていることを保証することは治験依頼者/販売承認取得者の責任である。それに対する変更は直ちに通知すること。
1.18. It is important that marketing authorisation holders/sponsors communicate swiftly to the manufacturer any information that is relevant to the manufacturing process, as well as any information that may have an impact on the quality, safety and efficacy of the medicinal product (e.g. history of cell-line). The communication of the relevant information should be exhaustive.	1.18. 販売承認取得者/治験承認取得者が医薬品の品質、安全性、及び有効性に影響がある可能性がある如何なる情報についても、また製造工程に関する如何なる情報も(例えばセルラインの履歴)製造業者と速やかに交信することが重要である。関連する情報の交信は徹底的に行うこと。
1.19. In turn, manufacturers should inform the marketing authorisation holder/sponsor of any information that is gathered in the context of the manufacturing activities and that is relevant for the quality, safety or efficacy of the medicinal product.	一方、製造業者は販売承認取得者/治験承認取得者に対し、製造活動に関連して収集され、医薬品の品質、安全性、或いは有効性に関連する如何なる情報も報告すること。

1.20. The obligations of the marketing authorisation/sponsor holder and the manufacturer and vis-à-vis each other should be defined in writing. In the case of investigational products, the agreement between the sponsor and the manufacturer should specifically provide for the sharing of inspection reports and exchange of information on quality	1.20. 販売承認取得者/治験承認取得者及び製造業者、及びそれら相互間の責務は文書化して規定すること。治験薬の場合、治験依頼者と製造業者間の取り決めは査察報告の共有と品質問題に関する情報の交換につき特に規定すること。
1.2. General principles	1.2. 一般原則
1.21. Quality plays a major role in the safety and efficacy profile of ATMPs. It is the responsibility of the ATMP manufacturer to ensure that appropriate measures are put in place to safeguard the quality of the product (so-called “pharmaceutical quality system”).	1.21. 品質はATMPの安全性及び有効性のプロファイルにおいて主要な役割を占める。製品品質を担保するために適切な対策(いわゆる医薬品質システム)が講じられていることを保証することはATMP製造業者の責務である。
Pharmaceutical Quality System	医薬品質システム
1.22. ‘Pharmaceutical quality system’ means the total sum of the arrangements made with the objective of ensuring that medicinal products are of the quality required for their intended use.	1.22. 医薬品質システムは、医薬品がその意図する用途に対して要求される品質であることを保証する目的でなされた仕組みを統合したものであることを意味する。
1.23. The size of the company and complexity of the activities should be taken into consideration when designing a pharmaceutical quality system. Senior management should be actively involved to ensure the effectiveness of the pharmaceutical quality system. While some aspects may be company-wide, the effectiveness of the pharmaceutical quality system is normally demonstrated at site level.	1.23. 医薬品質システムを設計するには企業の規模と活動の複雑さを考慮すること。上級経営者は医薬品質システムの有効性を保証するため積極的に関与すること。或る面では全社的であるが、医薬品質システムの有効性は通常製造所単位で示される。
1.24. Compliance with Good Manufacturing Practice (“GMP”) is an essential part of the pharmaceutical quality system. In particular, through the pharmaceutical quality system it should be ensured that:	1.24. GMP適合は医薬品質システムの本質的な部分である。特に、医薬品質システムを通じて以下を保証すること:
(i) the personnel are adequately trained and there is clear allocation of responsibilities;	(i) 従業員は適切にトレーニングされ、責任体制が明確に割り振られていること;
(ii) the premises and equipment are suitable for the intended use and that there is appropriate maintenance thereof;	(ii) 構造設備が適切であり、それらの維持管理が適切であること;
(iii) there is an adequate documentation system that ensures that appropriate specifications are laid down for materials, intermediates, bulk products and the finished product, that the production process is clearly understood, and that appropriate records are kept;	(iii) 出発物質および原材料、中間製品、バルク製品、最終製品等に対して適切な規格を制定し、製造工程が明確に理解され、記録が適切に取られることを保証する良好な文書化システムがあること;
(iv) the manufacturing process is adequate to ensure consistent production (appropriate to the relevant stage of development), the quality of the product, and the compliance thereof with the relevant specifications;	(iv) 製造工程が(その開発段階に対して適切に)一貫した製造、製品品質、及び関連する規格への適合を保証するために適切であること;
(v) there is a quality control system which is operationally independent from production;	(v) 製造から独立した品質管理システムがあること;
(vi) arrangements are in place for the prospective evaluation of planned changes and their approval prior to implementation taking into account regulatory requirements (i.e. variations procedure in the case of authorised ATMPs, or authorisation procedure of a substantial modification of a clinical trial in the case of investigational ATMPs), and for the evaluation of changes implemented;	(vi) 計画された変更の予測的評価と、規制上の要求事項(即ち承認されたATMPの場合の変更手続き、或いは治験用ATMPの場合の実質的変更の承認手続き)を考慮した実施前の承認、及び実施された変更の評価のための仕組みがあること;
(vii) quality defects and process deviations are identified as soon as possible, the causes investigated, and appropriate corrective and/or preventive measures are taken; and	(vii) 品質異常及び工程逸脱ができる限り速やかに確認され、原因究明がされ、適切な是正及び/又は予防措置が取られる;そして
(viii) adequate systems are implemented to ensure traceability of the ATMPs and of their starting and critical raw materials.	(viii) ATMP及びそれらの出発物質および重要原料のトレーサビリティを保証するために適切なシステムが実施される。
1.25. A continuous assessment of the effectiveness of the quality assurance system is important. Results of parameters identified as a quality attribute or as critical should be trended and checked to make sure that they are consistent with each other. The manufacturer should conduct self-inspections as part of the pharmaceutical quality system in order to monitor the implementation and respect of good manufacturing practice and to propose any necessary corrective measures and/or preventive actions. Records should be maintained of such self-inspections and any corrective actions subsequently taken.	1.25. 品質保証システムの有効性の継続的評価が重要である。品質特性或いは重要であると特定されたパラメータの結果について傾向分析がされ、それらが互いに一貫している事を確認するためにチェックされること。製造業者は、医薬品質システムの一部として、GMPの実施と尊重をモニターし、必要な是正及び/又は予防措置を提案するために自己点検を実施すること。そのような自己点検の記録と、その後に取りられた是正処置の記録を維持すること。
1.26. In the case of authorised ATMPs, quality reviews should be conducted annually to verify the adequacy and consistency of the existing processes, and to highlight any trends and to identify opportunities for product and/or process improvements. The extent of the quality reviews should be determined by the volume of the manufactured products and whether there have been changes introduced to the manufacturing process (i.e. the quality review needs to be more extensive when a high number of lots/ high product quantity has been produced than in case of low number of lots/ low product quantity; the quality review should also be more extensive when changes in the manufacturing process have been introduced during a given year than when no changes have been made). Quality reviews may be grouped by product type where scientifically justified.	1.26. 承認されたATMPの場合、現行の工程の適切性と一貫性を検証し、何らかの傾向があれば明らかにし、製品及び/又は工程の改善の機会を特定するために、品質照査を年次で実施すること。品質照査の程度は製造される製品の量と、製造工程に対して実施された変更の有無により決定すること(即ち、少数のロット/少量の製品が製造される場合よりも、数多くのロット/多量の製品が製造される場合品質照査はより大規模に行う必要があり、当該年に製造工程に変更があった場合は無かった年に比べてより大規模に行うこと)。品質照査は科学的に妥当性を示されるならば製品タイプごとにグループ化して実施してもよい。
1.27. The manufacturer and –when it is a different legal entity– the marketing authorisation holder should evaluate the results of the review and assess whether corrective and/or preventive actions are	1.27. 製造業者及び-別法人である場合-販売承認取得者は照査の結果を評価し、是正及び/又は予防措置が必要か否かを評価すること。
2. Risk-based approach	2. リスクベースのアプローチ
2.1. Introduction	2.1. 緒言

<p>2.10. ATMPs are complex products and risks may differ according to the type of product, nature/characteristics of the starting materials and level of complexity of the manufacturing process. It is also acknowledged that the finished product may entail some degree of variability due to the use of biological materials and/or complex manipulation steps (e.g. cultivation of cells, manipulations that alter the function of the cells, etc.). In addition, the manufacture and testing of autologous ATMPs (and allogeneic products in a donor-matched scenario) poses specific challenges and the strategies implemented to ensure a high level of quality must be tailored to the constraints of the manufacturing process, limited batch sizes and the inherent variability</p>	<p>2.10. ATMPは複雑な製品であり、リスクは製品のタイプ、出発物質の性質/特性及び製造工程の複雑さのレベルにより異なる。最終製品の品質は、生物学的原料の使用及び/又は複雑な操作(即ち細胞の培養、細胞の機能を変更する操作、等)によりある程度のばらつきを伴うという事が認識されている。更に、自家ATMP(及びドナー適合の同種異系の製品)の製造と試験は特別なチャレンジを提起し、高い水準の品質を保証するために実施される戦略は製造工程と限定されたバッチサイズ及び出発物質に内在する変動性等の制約に対応して立てられなければならない。</p>
<p>2.11. ATMPs are at the forefront of scientific innovation and the field is experiencing rapid technological change that also impacts on the manufacturing processes. For instance, new manufacturing models are emerging to address the specific challenges of ATMPs (e.g. decentralised manufacturing for autologous products). Additionally, ATMPs are also often developed in an academic or hospital setting operating under quality systems different to those typically required for the manufacture of conventional medicinal products.</p>	<p>2.11. ATMPは科学的なイノベーションの先端にあり、この分野は急速な技術的変革を経験しているため、それが製造工程にも影響を与える。例えば、新規製造モデルがATMPの特定のチャレンジに焦点を当てるために出現してくる(例えば、自家製品の非集中製造)。更に、ATMPは一般的な医薬品の製造に典型的に要求されるものとは異なった品質システムの下で稼働しているアカデミック或いは病院の設定環境下で開発されることがある。</p>
<p>2.12. It follows that, in laying down the GMP requirements applicable to ATMPs, it is necessary to recognise a certain level of flexibility so that the ATMP manufacturer can implement the measures that are most appropriate having regard to specific characteristics of the manufacturing process and of the product. This is particularly important in the case of investigational ATMPs, especially in early phases of clinical trials (phase I and phase I/II), due to the often incomplete knowledge about the product (e.g. potency) as well as the evolving nature of the routines (in order to adjust the manufacturing process to the increased knowledge of the product).</p>	<p>2.12. これに伴い、ATMPに適用されるGMPの要求事項を作成するにあたり、ATMP製造業者が製造工程と製品の特定の特性を考慮して最も適切な対策を実施することが出来るよう一定の水準のフレキシビリティを認めることが必要である。これは、初期段階の臨床研究(第1相及びI/II相)の治験用ATMPの場合、日常実施していることが新たな展開をしてゆくという状況(増加した製品知識に製造工程を適応させるため)と共に、しばしば製品知識が不完全であることから、特に重要である。</p>
<p>2.2. Application of the risk-based approach by ATMP manufacturers</p>	<p>2.2. ATMP製造業者によるリスクベースのアプローチの適用</p>
<p>2.13. The risk-based approach (“RBA”) is applicable to all type of ATMPs. It applies in an equal fashion to all type of settings. The quality, safety and efficacy attributes of the ATMPs and compliance with GMP should be ensured for all ATMPs, regardless of whether they are developed in a hospital, academic or industrial setting.</p>	<p>2.13. リスクベースのアプローチ(RBA)は全てのタイプのATMPに適用出来る。RBAは全てのタイプの設定に同様に適用する。ATMPの品質、安全性、及び有効性面での特性とGMP適合は、それらが病院、学術研究、或いは産業のいずれの環境で開発されたかに拘わらず全てのATMPについて保証されること。</p>
<p>2.14. Manufacturers are responsible for the quality of the ATMPs they produce. The riskbased approach permits the manufacturer to design the organisational, technical and structural measures that are put in place to comply with GMP –and thus to ensure quality– according to the specific risks of the product and the manufacturing process. While the risk-based approach brings flexibility, it also implies that the manufacturer is responsible to put in place the control/mitigation measures that are necessary to address the specific risks of the product and of the manufacturing process.</p>	<p>2.14. 製造業者は自身が製造するATMPの品質に責任がある。リスクベースのアプローチは製造業者がGMPに適合するため-それにより品質を保証するため-確立し、製品及び製造工程の特定のリスクに応じて品質を保証する組織的、技術的、及び構造上の対応を設計することを許容する。リスクベースのアプローチはフレキシビリティをもたらすが、それはまた製造業者が製品及び製造工程の特定のリスクに焦点をあてた管理/低減策を確立する責任があることを意味する。</p>
<p>2.15. The quality risks associated with an ATMP are highly dependent on the biological characteristics and origin of the cells/tissues, the biological characteristics of the vectors (e.g. replication competence or reverse transcription) and transgenes, the level and characteristics of the expressed protein (for gene therapy products), the properties of other non-cellular components (raw materials, matrixes), and the manufacturing process.</p>	<p>2.15. ATMPに付随する品質リスクは細胞/組織の生物学的特性と起源、ベクターと導入遺伝子の生物学的特性(例えば複製能、逆転写)発現した蛋白のレベルと特性(遺伝子治療製品に関して)、他の非細胞性成分(原料、マトリックス等)の性質、及び製造工程に高度に依存している。</p>
<p>2.16. When identifying the control/mitigation measures that are most appropriate in each case, the ATMP manufacturer should consider all the potential risks related to the product or the manufacturing process on the basis of all information available, including an assessment of the potential implications for the quality, safety and efficacy profile of the product, as well as other related risks to human health or to the environment. When new information emerges which may affect the risks, an assessment should be made whether the control strategy (i.e. the totality of the control and mitigation measures applied) continues</p>	<p>2.16. それぞれの場合に最も適切な管理/低減策を決める際には、ATMP製造業者は製品或いは製造工程に関連して考えられる全てのリスクについて、その他ヒトの健康或いは環境への関連するリスクと共に、製品の品質、安全性、及び有効性のプロファイルに関して可能性がある影響の評価を含め、得られる全ての情報に基づいて考慮すること。リスクに影響する可能性がある新たな情報が出てきた際には管理戦略(即ち適用されている管理及び低減策の総合)が引き続き適切か否かについて評価を行うこと。</p>
<p>2.17. The evaluation of the risks and the effectiveness of the control/mitigation measures should be based on current scientific knowledge and the accumulated experience. Ultimately, this evaluation is linked to the protection of patients.</p>	<p>2.17. リスクと管理/低減策の有効性についての評価は現行の科学知識と蓄積された経験に基づくものであること。最終的にはこの評価は患者の保護に結び付いている。</p>
<p>2.18. The level of effort and documentation should be commensurate with the level of risk. It is neither always appropriate nor always necessary to use a formal risk management process (using recognized tools and/ or internal procedures e.g., standard operating procedures). The use of informal risk management processes (using empirical tools and/or internal procedures) can also be considered acceptable.</p>	<p>2.18. 実施する内容と文書化のレベルはリスクのレベルに相応したものであること。(認知された手法及び/又は標準操作手順書等の内部的な手順を用いた)形式に従ったリスクマネジメントプロセスを用いる事が常に適切とは限らず、常に必要であるとは限らない。形式にとらわれないリスクマネジメントプロセス(経験的な手法及び/又は内部的な手順を用いた)もまた許容可能と考えられる。</p>
<p>2.19. The application of a risk-based approach can facilitate compliance but does not obviate the manufacturer’s obligation to comply with relevant regulatory requirements and to demonstrate that it is able to adequately manage the risks of the product/manufacturing process. It likewise does not replace appropriate communications with Investigational ATMPs</p>	<p>2.19. リスクベースのアプローチの適用は適合性を促進し得るが、関連する規制上の要求事項を遵守し、製品/製造工程のリスクを適切に管理することが出来るという事を証明するという製造業者の義務を取り除くものではない。同様にそれは当局との適切な連絡を代替するものではない。 治験用ATMP</p>

2.20. The application of GMP to investigational ATMPs is intended to protect the clinical trial subjects and it is also important for the reliability of the results of the clinical trial, in particular by ensuring consistency of the product, that the results of the clinical trial are not affected by unsatisfactory manufacturing used and that changes of the product throughout the development are adequately documented.	2.20. 治験用ATMPへのGMPの適用は臨床試験の被験者を保護することを意図しており、又、臨床試験の結果の信頼性のためにも重要である。特に臨床試験の結果が、用いられた製造工程が不十分であることにより影響をうけたという事がなかった事と、開発中の製品の変更が適切に文書化されている事によって製品の一貫性が保証されている事による信頼性である。
2.21. It is important to ensure that data obtained from the early phases of a clinical trial can be used in subsequent phases of development. Therefore, a functional quality system should be in place for the manufacturing of investigational ATMPs.	2.21. 臨床試験の早い段階から得られたデータがそれに次ぐ開発段階で用いることができることを保証することが重要である。従って治験用ATMPの製造においては機能している品質システムが存在するべきである。
2.22. The quality and safety of the product needs to be ensured from the first stages of development. Nevertheless, it is acknowledged that there is a gradual increase in the knowledge of the product and that the level of effort in the design and implementation of the strategy to ensure quality will step up gradually. It follows that the manufacturing procedures and control methods are expected to become more detailed and refined during the more advanced phases of the clinical trial.	2.22. 製品の品質と安全性は開発の初めの段階から保証する必要がある。しかし、製品知識は徐々に増加し、品質を保証するための戦略の設計と実施のための努力の水準は徐々にステップアップしてゆくことが認識されている。さらに、製造工程と管理方法は臨床試験のより進んだ段階においてより詳細となり改良されることが期待される。
2.23. While the responsibility for the application of the risk-based approach lies with the manufacturer, it is encouraged that the advice of the competent authorities is sought in connection with the implementation of the risk-based approach for investigational ATMPs and, in particular, regarding early phases of clinical trials. The application of the risk-based approach should be consistent with the terms of the clinical trial authorisation. The description of the manufacturing process and process controls in the clinical trial authorisation application should explain, as appropriate, the quality strategy of the manufacturer when the risk-based approach is applied.	2.23. リスクベースのアプローチの適用の責任は製造業者にあるが、特に初期の段階の臨床試験においては治験用ATMPへのリスクベースのアプローチの適用に関しては管轄当局の指導を求める事が推奨される。リスクベースのアプローチの適用は、治験承認の条件と一貫していること。リスクベースのアプローチを適用する際には、治験承認申請における製造工程と工程管理の記述は、適宜、製造業者の品質戦略を述べること。
2.24. For aspects that are not specifically covered by the clinical trial authorisation, it is incumbent upon the manufacturer to document the reasons for the approach implemented and to justify that the totality of the measures applied are adequate to ensure the quality of the product. In this regard, it is recalled that alternative approaches to the requirements explained in these Guidelines are only acceptable if they are capable of meeting the same objective.	2.24. 治験承認で特にカバーされていない点については、実施しているアプローチの理由を文書化し、適用された対策の全体が製品品質を保証するために適切であることを示す事が製造業者の責任である。これに関して、本ガイドラインに記載されている要求事項への代替アプローチはそれらが同じ目的に適合することが出来る場合においてのみ許容できるという事を再認識すべきである。
Authorised ATMPs	承認されたATMP
2.25. For authorised ATMPs, the application of the risk-based approach should be consistent with the terms of the marketing authorisation. When providing the description of the manufacturing process and process controls in the marketing authorisation application (or, as appropriate, in the context of the submission of a variation), account can be taken of the specific characteristics of the product/manufacturing process to justify adaptation/deviation from standard expectations. Thus, the strategy to address specific limitations that may exist in connection with the manufacturing process, including controls of raw materials and starting materials, the manufacturing facilities and equipment, tests and acceptance criteria, process validation, release specifications, or stability data should be	2.25. 承認されたATMPに関しては、リスクベースのアプローチの適用は販売承認の条件と齟齬がないこと。販売承認申請(或いは、一変申請の提出の場合)において製造工程と工程管理の記述を提出する際には、標準的に期待される内容の適用/それからの逸脱の妥当性を示すために製品/製造工程の特定の特性について考慮することが出来る。この様に、原料及び出発物質の管理、製造用の構造設備、試験及び合格基準、プロセスバリデーション、出荷規格、或いは安定性データを含めた製造工程に関連して存在するであろう特定の限度に焦点を当てた戦略が販売承認の一部として合意されるべきである。
2.26. For aspects that are not specifically covered by the marketing authorisation, it is incumbent upon the manufacturer to document the reasons for the approach implemented when the risk-based approach is applied, and to justify that the totality of the measures applied are adequate to ensure the quality of the product. In this regard, it is recalled that alternative approaches to the requirements explained in these Guidelines are only acceptable if they are capable of meeting the same objective.	2.26. 販売承認で特にカバーされていない部分についてはリスクベースのアプローチが適用された場合は実施したアプローチの理由を文書化し、適用した対策を総合したものが製品品質を保証するために適切であることの妥当性を示すことが製造業者の義務である。これに関して、本ガイドラインにおいて述べられている要求事項への代替アプローチは、それらが同じ目標に適合することが出来る場合のみ受け入れ可能である。
2.3. Examples of the application of the risk-based approach	2.3. リスクベースのアプローチの適用例
2.27. This Section contains a non-exhaustive list of examples to illustrate some of the possibilities and limitations of the risk-based	2.27. この章の内容は、リスクベースのアプローチの可能性と限界のいくつかを示した事例の非網羅的リストである。
2.3.1. RBA in connection with raw materials	2.3.1. 原材料に関連したリスクベースのアプローチ
2.28. The application of the risk-based approach when determining the strategy to ensure the quality of the raw materials is explained in Section 7.2.	2.28. 原材料の品質を保証するための戦略を決定する際のリスクベースのアプローチの適用は、7.2章に述べられている。
2.29. The application of the risk-based approach requires that the manufacturer has a good understanding of the role of the raw material in the manufacturing process and, in particular, of the properties of the raw materials that are key to the manufacturing process and final quality of the product.	2.29. リスクベースのアプローチの適用には、製造業者が製造工程における原材料の役割を良く理解していることを要する、特に製造工程と製品の最終的な品質において要となる原材料の特性についてである。
2.30. Additionally, it is important to take into account the level of risk of the raw material due to the intrinsic properties thereof (e.g. growth factors v. basic media, culture media containing cytokines v. basal media without cytokines, raw material from animal origin v. autologous plasma, etc.), or the use thereof in the manufacturing process (higher risk if the raw material comes into contact with the starting materials).	2.30. 更に、それらに内在する性質による原材料のリスクのレベル(例えば、成長因子に対する基本的培地、サイトカインを含む培地に対するサイトカインを含まない基本的培地、動物由来の原料に対する自家血漿、等)、或いはそれらの製造工程での使用のリスクのレベル(原料が出発物質と接触する場合はより高いリスク)を考慮することが重要である。
2.31. Finally, it needs to be assessed if the control strategy (e.g. qualification of suppliers, performance of suitable functional testing, etc.) is sufficient to eliminate the risks or to mitigate them to an	2.31. 最後に、管理戦略(例えば、供給業者の適格性確認、適切な機能試験の実施、等)がリスクを除去するか、許容可能なレベルまで低減するために十分であるか評価を行うことが必要である。
2.3.2. RBA in connection with the testing strategy	2.3.2. 試験戦略に関連したリスクベースのアプローチ

<p>2.32. It is acknowledged that in some cases it may not be possible to perform the release tests on the active substance or the finished product, for example due to technical reasons (e.g. it may not be possible to perform the release tests on the combined components of certain combined products), time restrictions (i.e. the product needs to be administered immediately after completion of manufacturing), or when the amount of available product is limited to the clinical dose.</p>	<p>2.32. ある場合には活性物質或いは最終製品のリリース試験を実施することが出来ないであろうことが認識されている、例えば技術的な理由(例えば、ある種の複合製品について、組み合わせた構成成分のリリース試験を実施することが出来ない場合がある)、時間的制約(即ち製品と製造完了直後に投与する必要がある)、或いは、得られる製品の量が臨床投与量に限定されている場合である。</p>
<p>2.33. In these cases, an adequate control strategy should be designed. For example, consideration can be given to the following options:</p>	<p>2.33. これらの場合、適切な管理戦略を設計すること。例えば、以下のよう な選択肢を考慮することが出来る:</p>
<p>2.34. Testing of key intermediates (instead of the finished product) or in-process controls (instead of batch release testing) if the relevance of the results from these tests to the critical quality attributes of the finished product can be demonstrated.</p>	<p>2.34. (最終製品の代わりに)重要中間体の試験或いは(バッチの出荷判定試験の代わりに)工程管理試験の結果が最終製品の重要品質特性と相関があることが証明されるならば、重要中間体試験或いは工程管理試験。</p>
<p>2.35. Real time testing in case of short shelf-life materials/products.</p>	<p>2.35. 有効期限が短い原材料/製品の場合のリアルタイム試験。</p>
<p>2.36. Increased reliance on process validation. When the scarcity of materials or the very short shelf-life limits the possibilities for release controls, the limitations should be compensated by a reinforced process validation (e.g. additional assays, such as potency testing or proliferation assays may be performed after batch release as supporting data for process validation). This may also be relevant for investigational ATMPs: while process validation is not expected for investigational medicinal products (see Section 10.3), it may be important when routine in-process or release testing is limited or not.</p>	<p>2.36. 工程/バリデーションへの依存を強める。物が少なかつたり非常に有効期限が短いことによりリリース試験による管理に制約がある場合、その制約を工程/バリデーションを強化することにより補うこと(例えば、力価試験や増殖アッセイ等の追加のアッセイを、プロセスバリデーションのサポートデータとしてバッチの出荷可否判定の後に実施しても良い)。これは治験用ATMPにも該当する: プロセスバリデーションは治験薬には求められないが(10.3章を参照)ルーチンの工程内試験或いは出荷判定試験が制約を受けている場合或いは不可能な場合に重要であろう。</p>
<p>2.37. It is stressed that the release testing strategy should be performed in accordance with the marketing/clinical trial authorisation.</p>	<p>2.37. 出荷試験の戦略を販売承認/治験承認に従って実施すべきことを強調する。</p>
<p>2.38. The following examples may also be considered:</p>	<p>2.38. 以下の例も考慮することができる:</p>
<p>2.39. The application of the sterility test to the finished product in accordance with the European Pharmacopoeia (Ph. Eur. 2.6.1) may not always be possible due to the scarcity of materials available, or it may not be possible to wait for the final result of the test before the product is released due to short shelf-life or medical need. In these cases, the strategy regarding sterility assurance has to be adapted. For example, the use of alternative methods for preliminary results, combined with sterility testing of media or intermediate product at subsequent (relevant) time points could be considered.</p>	<p>2.39. 最終製品の欧州薬局方に従った無菌試験(Ph. Eur. 2.6.1)の適用は入手可能な物質が少ないこと、或るいは医療上の必要性や、有効期限が短いことにより製品の出荷可否判定迄に結果を待つことが不可能であることにより、常に可能であるとは限らない。そのような場合、無菌性保証の戦略を適用すること。例えば、当面の結果として代替法を用い、それに続いた(該当する)時点での培地或いは中間製品の無菌試験を組み合わせることを考慮することが出来る。</p>
<p>2.40. The use of validated alternative rapid microbiological methods may also be considered. For example, sole reliance on alternative microbiological methods according to Ph. Eur. 2.6.27 may be acceptable when this is justified having regard to the specific characteristics of the product and the related risks, and provided that the suitability of the method for the specific product has been demonstrated.</p>	<p>2.40. バリデートされた代替の迅速微生物試験法の使用も又考慮して良い。例えば、欧州薬局方2.6.27に従った代替微生物試験法にのみ依存することは、製品の特定の特性と関連するリスクに関して妥当性を示し、当該製品についてその試験法の適切性が示されるならば許容してもよいであろう。</p>
<p>2.41. If the results of the sterility test of the product are not available at release, appropriate mitigation measures should be implemented, including informing the treating physician (see Section 11.3.2).</p>	<p>2.41. 無菌試験の結果が出荷可否判定の際に得られない場合、治療を行っている医師に報告することを含めた適切なリスク低減策を実施すること。</p>
<p>2.42. As cells in suspension are not clear solutions, it is acceptable to replace the particulate matter test by an appearance test (e.g. colour), provided that alternative measures are put in place, such as controls of particles from materials (e.g. filtration of raw material solutions) and equipment used during manufacturing, or the verification of the ability of the manufacturing process to produce low particle products with simulated samples (without cells).</p>	<p>2.42. 懸濁液中の細胞は透明な溶液ではないため、微粒子試験を外観試験(例えば色)に置き換えることは、原料と製造に使用する設備について微粒子を管理すること(例えば原料溶液のろ過)或いは、細胞抜き模様のサンプルを用いた、微粒子の少ない製品を製造する工程の能力を検証する事等の代替の対策があるならば許容される。</p>
<p>2.43. It may be justified to waive the on-going stability program for products with shorter shelf-life.</p>	<p>2.43. 有効期間の短い製品に関しては継続的安定性プログラムを行わない事は妥当とされるであろう。</p>
<p>2.3.3. Additional considerations relevant for ATMPs that are not subject to substantial manipulation</p>	<p>2.3.3. 実質的な操作を受けないATMPIに関連するその他考慮すべき項目</p>
<p>2.44. Manufacturing processes of ATMPs not involving substantial manipulation of the cells/tissues are typically associated with lower risks than the manufacturing of ATMPs involving complex substantial manipulations. However, it cannot be inferred that processes that are not qualified as "substantial manipulation" are risk-free, notably if the processing of the cells entails long exposure of the cells/tissues to the environment. Accordingly, an analysis of the risks of the specific manufacturing process should be performed in order to identify the measures that are necessary to ensure the quality of the product.</p>	<p>2.44. 細胞/組織の実質的な操作を伴わないATMPの製造工程は、複雑で実質的な操作を伴うATMPの製造よりも通常はリスクが低い。しかし、実質的操作とされない工程がリスクフリーであると推察することはできない、特に細胞の加工が細胞/組織の環境への暴露を伴う場合である。従って、特定の製造工程のリスク分析を、製品品質を保証するために必要な対策を特定する為に実施すること。</p>
<p>2.45. With a view to reduce administrative burden, in the application of the GMP requirements to ATMPs the manufacturing process of which does not involve substantial manipulation, account may be taken of equivalent standards that are applied by ATMP manufacturers in compliance with other legislative frameworks. For instance, the premises and equipment that have been duly validated to process cells/tissues for transplantation purposes in accordance with standards that can be deemed comparable to those laid down in these Guidelines need not being validated again (for the same type of manufacturing</p>	<p>2.45. 管理の負担を低減する観点から、GMPの要求事項をATMPに適用することにおいて、実質的な操作を伴わない製造工程においては、他の規制の枠組みに従っているATMP製造業者によって適用されるものと同等の基準を考慮して良い。例えば、本ガイドラインと同様とみなし得る基準に従った移植目的の細胞/組織加工の為にバリデートされた構造設備は(同様なタイプの製造操作に関して)再度バリデートする必要はない。</p>

2.46. However, there are certain elements of GMP that are intended to ensure the quality, safety and efficacy of the ATMPs which are not specifically addressed under other legislative frameworks and which, therefore, should follow the requirements in these Guidelines, also when the manufacturing process does not involve substantial manipulation. In particular, the requirements on product characterisation (through the setting of adequate specifications), process validation (the expectations for investigational ATMPs are described in Section 10.3), quality controls (in accordance with the terms of the marketing/clinical trial authorisation), and QP certification	2.46. しかし、他の規制の枠組みの下で特に焦点を当てられていないATMPの品質、安全性、及び有効性を保証することを意図したGMPの有る種の要素がある、そしてそれは本ガイドラインの要求に従うべきで、製造工程が実質的な操作を伴わない場合においてもである。特に、製品の特性説明(適切な規格の設定を通じた)、工程バリデーション(治験用ATMPに関して期待される項目は10.3章に記載されている)、品質管理(販売/治験承認の条件に従った)、及びQPIによる証明が従うべき要求事項である。
2.47. ATMPs manufactured and applied during the same surgical procedure are not exempted from the ATMP Regulation (including therefore GMP compliance).	2.47. 同じ手術の処置の間に製造行為があつて投与されるATMPは、ATMP規制から除外されない(従ってGMPへの適合も含めて)。
2.3.4. Additional considerations relevant for investigational ATMPs	2.3.4. 治験用ATMPに関連して更に考慮する事項
2.48. While additional adaptations in the application of GMP may be justified in the case of investigational ATMPs, it is stressed that the quality, safety and traceability of the product should be ensured also in a clinical trial setting.	2.48. 治験用ATMPの場合GMPの適用において更なる適応を妥当とすることが出来るが、製品の品質、安全性及びトレーサビリティは治験の場合でも保証されなければならない。
2.49. The following are examples of additional possible adaptations that may be acceptable in the case of investigational ATMPs:	2.49. 以下は、治験用ATMPの場合に許容できるかもしれない更なる適応の例である:
2.50. While investigational ATMPs should be manufactured in a facility with air quality requirements in accordance with the requirements set out in Sections 4.3.2 and 9.5, in case of investigational ATMPs in very early phase/proof of concept trials, it may be exceptionally possible to manufacture the product in an open system in a critical clean area of grade A with a background clean area of grade C if the following (cumulative) conditions are met:	2.50. 治験用ATMPは4.3.2及び9.5章に規定されている要求事項に従った空気の質の施設において製造されるべきであるが、非常に初期/コンセプトの証明のための治験用ATMPの場合、以下の条件(の総合)が適合しているなら、グレードCのバックグラウンドの中のグレードAの重要区域にあるオープンシステムにおいて製品を製造することを例外的に認めても良い。
(i) A risk-assessment has been performed and demonstrated that the implemented control measures are adequate to ensure manufacture of the product of appropriate quality. In addition, the control strategy should be described in the investigational medicinal product dossier.	(i) リスク評価が実施され、実施されている管理対策が適切な品質の製品の製造を保証するために適切であることが示されている。それに加え、管理戦略は治験申請資料に記載すること。
(ii) The product is intended to treat a life threatening condition where no therapeutic alternatives exist.	(ii) 製品が、他の代替の治療法が無い生命にかかわる状態を治療することを意図している。
(iii) The relevant competent authorities agree (agreement of both the assessors of the clinical trial and the inspectors of the site).	(iii) 管轄当局が同意している(審査官と当該施設の査察官の双方が同意)。
2.51. In early phases of clinical research (clinical trial phases I and I/II) when the manufacturing activity is very low, calibration, maintenance activities, inspection or checking of facilities and equipment should be performed at appropriate intervals, which may be based on a risk-analysis. The suitability for use of all equipment should be verified	2.51. 初期の臨床試験(第1相臨床試験及び第1/2相試験)においては製造活動が非常に低い場合、キャリブレーション、メンテナンス作業、構造設備の検査或いはチェックはリスク分析に基づいた適切な間隔で実施すること。全ての設備の使用適合性について使用前に検証すること。
2.52. The level of formality and detail for the documentation can be adapted to the stage of development. The traceability requirements should however be implemented in full.	2.52. 文書化のレベルと正式さの度合いは開発の段階に応じて良い。トレーサビリティの要求事項については全面的に実施すること。
2.53. During early phases of clinical development (clinical trial phases I and I/II) specifications can be based on wider acceptance criteria taking due account of the current knowledge of the risks and as approved by the competent authority that authorises the clinical trial.	2.53. 初期の臨床試験(第1相臨床試験及び第1/2相試験)の間は、規格はその時点のリスクについての知識を然るべく考慮し、治験を承認した管轄当局の承認に従って、より広い許容基準に基づくことが可能である。
2.54. Possible adaptations regarding qualification of premises and equipment, cleaning validation, process validation, and validation of analytical methods are described in Section 10.	2.54. 構造設備の妥当性確認、洗浄バリデーション、プロセスバリデーション、及び分析法バリデーションにリスクベースのアプローチをどのように適用するかについて考えられる点は10章に記載されている。
3. Personnel	3. 従業員
3.1. General principles	3.1. 一般原則
3.10. The ATMP manufacturer should have an adequate number of personnel with appropriate qualifications and adequate practical experience relevant to the intended operations.	3.10. ATMP製造業者は適切な適格性と、意図する作業に関する適切な実務経験を有する、適切な数の従業員を擁していなければならない。
3.11. All personnel involved in the manufacturing or testing of an ATMP should have a clear understanding of their tasks and responsibilities, including knowledge of the product appropriate to the	3.11. ATMPの製造及び試験に従事する全ての従業員は、担当職務に対して適切な製品知識を含めてその責務と責任について明確に理解していなければならない。
3.2. Training	3.2. 教育訓練
3.12. All personnel should receive training on the principles of GMP that affect them and receive initial and periodic training relevant to their tasks.	3.12. 全ての従業員は彼らに影響があるGMPの原則についての教育訓練を受けること、また、導入時及び定期的に彼らの職務に関連する教育訓練を受けること。
3.13. There should be appropriate (and periodic) training in the requirements specific to the manufacturing, testing, and traceability of the product.	3.13. 製品の製造、試験、及びトレーサビリティに関して特定の要求事項についての適切な(及び定期的な)教育訓練があること。
3.14. Personnel working in clean areas should be given specific training on aseptic manufacturing, including the basic aspects of microbiology.	3.14. 清浄区域で働く従業員には微生物学の基礎的な面を含む無菌製造についての特定の教育訓練を行うこと。
3.15. Prior to participating in routine aseptic manufacturing operations, personnel should participate in a successful process simulation test (see Section 9.5.2). Training in the gowning requirements set out in Section 3.3 is also required. The competence of personnel working in grade A/B areas to comply with the gowning requirements should be reassessed at least annually.	3.15. ルーチンの無菌製造作業に参加するに先立って、従業員は結果が適合であった培地充填試験に参加すること(9.5.2章参照)。3.3章に規定された更衣の要求事項に関する教育訓練も必要である。グレードA/B区域で働く従業員の、更衣の要求事項に適合する職務能力を、少なくとも年次で再評価すること。
3.16. Microbial monitoring of personnel working in A/B areas should be performed after critical operations and when leaving the A/B area. A system of disqualification of personnel should be established based on the results of the monitoring program, as well as other parameters that may be relevant. Once disqualified, retraining/requalification is required before the operator can be involved in aseptic operations. It is advised that the retraining/requalification includes participation in a successful process simulation test.	3.16. A/B区域で作業を行う従業員の微生物モニタリングを重要作業の後、及びA/B区域から退出する際に実施すること。関連するであろう他のパラメータと共に、モニタリングプログラムの結果次第で従業員を不適格とするシステムを確立すること。不適格とされた場合、その作業員が無菌操作に従事することが可能となる前に再教育/再適格性確認が必要である。再教育/再適格性確認は結果が適合であった培地充填への参加を含む。

3.17. In addition, there should be appropriate training to prevent the transfer of communicable diseases from biological raw and starting materials to the operators and vice versa. Personnel handling genetically modified organisms (“GMOs”) require additional training to prevent cross-contamination risks and potential environmental impacts.	3.17. 更に、原料及び出発物質から作業員へ、及びその逆の感染性疾患の伝染を防止するための適切な教育訓練を行うこと。遺伝子操作を行った微生物(GMO)を取り扱う作業員はクロスコンタミのリスクと環境への影響の可能性を防止するため追加の教育訓練を必要とする。
3.18. Cleaning and maintenance personnel should also receive training relevant to the tasks performed, in particular on measures to avoid risks to the product, to the environment, and health risks.	3.18. 清掃及びメンテナンスを行う従業員は、特に製品、環境、及び健康に及ぼすリスクを避けるための対応について、担当職務に関連した教育訓練を受けること。
3.19. Training can be provided in-house. The effectiveness of training should be periodically assessed. Records of training should be kept.	3.19. 教育訓練は社内で行うことができる。教育訓練の効果は定期的に評価すること。教育訓練記録を保管すること。
3.3. Hygiene	3.3. 衛生
3.20. High standards of personal hygiene and cleanliness are essential. Hygiene programs should be established.	3.20. 高い水準の従業員の衛生と清潔さが必須である。衛生管理プログラムを確立すること。
3.21. Eating, drinking, chewing or smoking, as well as the storage of food or personal medication should be prohibited in the production and storage area.	3.21. 食品或いは個人用医薬品の保管と共に、飲食、ガムをかむこと、或いは喫煙は製造及び保管区域では禁止する事。
3.22. Direct contact should be avoided between the operator’s hands and the exposed product as well as with any part of the equipment that comes into contact with the products.	3.22. 露出した製品、また製品と接触する設備の如何なる部分も同様に、作業員の手と直接接触すること避けること。
3.23. Every person entering the manufacturing areas should wear clean clothing suitable for the manufacturing activity with which they are involved and this clothing should be changed when appropriate. Additional protective garments appropriate to the operations to be carried out (e.g. head, face, hand and/or arm coverings) should be worn	3.23. 製造区域に入る各従業員は彼らが従事する製作用業に適した清潔な作業衣を着用すること、この作業衣は適宜交換すること。必要な場合、実施する操作に適した追加の保護衣(例えば頭、顔、手及び/又は腕カバー)を着用すること。
3.24. The clothing and its quality should be appropriate for the process and the grade of the working area. It should be worn in such a way as to protect the operator and the product from the risk of contamination.	3.24. 更衣及びその質は工程及び作業区域のグレードに適したものであること。作業員と製品を汚染リスクから保護すべく着用すること。
3.25. The description of clothing required for clean areas is as follows: • Grade D: Hair and, where relevant, beard and moustache should be covered. A general protective suit and appropriate shoes or overshoes should be worn. Appropriate measures should be taken to avoid any contamination coming from outside the clean area. • Grade C: Hair and where relevant beard and moustache should be covered. A single or two-piece trouser suit, gathered at the wrists and with high neck and appropriate shoes or overshoes should be worn. They should shed virtually no fiber or particulate matter. • Grade A/B: Sterile headgear should totally enclose hair and, where relevant, beard and moustache; it should be tucked into the neck of the suit; a sterile face mask and sterile eye coverings should be worn to prevent the shedding of droplets and particles. Appropriate sterilised, non-powdered rubber or plastic gloves and sterilised or disinfected footwear should be worn. Trousers-legs should be tucked inside the footwear and garment sleeves into the gloves. The protective clothing should shed virtually no fibres or particulate matter and retain particles shed by the body.	3.25. 清浄区域で必要とされる更衣についての記述は以下の通りである • グレードD: 髪の毛及び該当する場合あごひげ及び口ひげをカバーすること。一般的な保護衣及び適切な靴或いはオーバーシューズを着用すること。清浄区域外からもたらされる如何なる汚染も避けるために適切な対策を取ること。 • グレードC: 髪の毛及び該当する場合あごひげ及び口ひげをカバーすること。つなぎ或いは上下のツーピースの、袖口を絞った、ハイネックの作業衣と適切な靴或いはオーバーシューズを着用すること。それらは実質的に繊維或いは微粒子を放出しないものであること。 • グレードA/B: 滅菌した頭巾が全体的に頭髪及び該当する場合あごひげ及び口ひげを覆い、裾を作業衣の首にしまい込むこと、滅菌したマスク及び滅菌した眼カバーを微小な水滴及び微粒子の放出を防止するため着用すること。滅菌した粉末を塗布していないゴム製或いはプラスチック製手袋及び滅菌或いは消毒した履物を着用すること。ズボンの裾は履物の中にしまい込み、作業衣の袖は手袋の中にしまい込むこと。保護衣は実質的に繊維或いは微粒子を放出せず、体から放出された微粒子を保持するものであること。
3.26. Outdoor clothing should not be brought into changing rooms leading to grade B and C rooms. For every worker in a grade A/B area, clean (sterilised) protective garments (including face masks and eye coverings) should be provided every time there is an entry into the clean area; the need to exit and re-enter the clean area for a different manufacturing step/different batch should be determined by the risk of the activity. Gloves should be regularly disinfected during operations. Upon exit from a clean area there should be a visual check of the	3.26. 屋外の衣服はグレードB及びCの部屋に連絡している更衣室に持ち込まないこと。グレードA/B区域での作業員全員に清浄な(滅菌した)保護衣(マスク及び眼カバーを含めて)を清浄区域に入室する都度提供すること; 別の製造工程/別のバッチの為に清浄区域からの退出及び再入室の必要性は作業のリスクにより決定すること。手袋は作業中に定期的に消毒すること。清浄区域から退出すると同時に保護衣の完全性について目視でチェックすること。
3.27. Clean area clothing should be cleaned and handled in such a way that it does not gather additional contaminants which can later be shed. When working in a contained area, protective clothing should be discarded before leaving the contained area.	3.27. 清浄区域の更衣は付着後に放出されるような汚染物質を取り込まないような方法で洗浄し、取り扱うこと。封じ込め区域で作業を行った場合、保護衣は封じ込め区域から退出する前に廃棄すること。
3.28. Wristwatches, make-up and jewellery should not be worn in clean areas.	3.28. 腕時計、化粧品、宝飾品は清浄区域においては着用しないこと。
3.29. Where required to minimise the risk for cross-contamination, restrictions on the movement of all personnel should be applied. In general, personnel (or any other person) should not pass directly from areas where there is exposure to live microorganisms, GMOs, toxins or animals to areas where other products, inactivated products or different organisms are handled. If such passage is unavoidable, appropriate control measures (having regard to the risks) should be applied. When a person moves from one clean room to another clean room (higher to lower grade, or lower to higher grade) appropriate disinfection measures should be applied. The garment requirements required for the relevant grade should be respected.	3.29. クロスコンタミのリスクを最小限にすることが求められる場所においては、全ての従業員の動きを緩徐にさせること。通常、従業員は(或いは他のいかなる人員も)生存微生物、遺伝子組換え生物、毒素、或いは動物に暴露される区域から他の製品、不活化された製品、或いは別の微生物が取り扱われている区域に直接通過しないこと。そのような通過が避けられない場合、(リスクを考慮した)適切な管理対策を適用すること。人が或るクリーンルームから他のクリーンルームに移動する場合(高いグレードから低いグレードへ、或いは低いグレードから高いグレードへ)、適切な消毒対策を適用すること。対応するグレードについて必要な着衣の要求事項を配慮すること。
3.30. Activities in clean areas, especially when aseptic operations are in progress, should be kept to a minimum. Excessive shedding of particles and organisms due to over-vigorous activity should be avoided.	3.30. 清浄区域での活動は、特に無菌操作進行中は、最小限にとどめること。過度の動きによる微粒子及び微生物の過剰な放出を避けること。
3.31. Only the minimum number of personnel should be present in clean areas. Inspections and controls should be conducted outside the clean areas as far as possible.	3.31. 清浄区域の中は最小限の人員に限定すること。検査及び管理はできる限り清浄区域の外部から行うこと。

3.32. Steps should be taken to ensure that health conditions of the personnel that may be relevant to the quality of the ATMP are declared and that no person affected by an infectious disease which could adversely affect the quality of the product, or having open lesions on the exposed surface of the body, is involved in the manufacture of	3.32. ATMPの品質に係る健康状態について従業員が申告することを確実にするための手順を講じること、又、製品品質に好ましくない影響を及ぼす可能性のある感染症の影響がある従業員或いは露出された体表面に開放創傷を持つ従業員は製品の製造に係わらないようにすること。
3.33. Health monitoring of staff should be proportional to the risks. Where necessary having regard to the specific risks of the product, personnel engaged in production, maintenance, testing and internal controls, and animal care should be vaccinated. Other measures may need to be put in place to protect the personnel according to the known risks of the product and of the materials used in the	3.33. スタッフの健康状態のモニタリングはリスクに応じたものであること。必要な場合、製品の特定のリスクを考慮して、製造、メンテナンス、試験・工程管理、及び動物管理に従事する従業員はワクチン接種を受けること。製品及びそれらの製造に用いられている原材料について知られているリスクに応じて従業員を保護するためのその他の対策を講じる必要がある場合がある。
3.4. Key personnel	3.4. 主要責任者
3.34. Because of their essential role in the quality system, the person responsible for production, the person responsible for quality control and the Qualified Person (“QP”) should be appointed by senior management. In case of ATMPs containing or consisting of GMOs, the person responsible for biosafety should also be appointed by senior	3.34. 品質システムにおける必須の役割があるため、製造の責任者、品質管理の責任者及びQPは上級管理者により任命されなければならない。遺伝子組換え生物を含むか遺伝子組換え生物で構成されるATMPの場合バイオセーフティ責任者も又上級管理者により任命されなければならない。
3.35. The roles and responsibilities of key personnel should be clearly defined and communicated within the organisation.	3.35. 主要責任者の役割と責任は明確に規定し、組織内で周知されなければならない。
3.36. As a minimum, the person responsible for production should take responsibility for ensuring that manufacturing is done in accordance with the relevant specifications/instructions, for the qualification and maintenance of the premises and equipment used in manufacturing operations, and to ensure that appropriate validations are done. The responsibilities of the person responsible for quality control are detailed in Section 12.1 and the responsibilities of the QP are explained in Section 11.2.	3.36. 最低限、製造の責任者は製造が関連する規格/指図に従って行われることを保証するための責任、製造作業に使用する構造設備の適格性確認とメンテナンスについての責任を果たし、適切なバリデーションが実施されることを保証する責任を果たすこと。品質管理の責任者の責任については12.1章に詳細が記載されており、QPの責任については11.2章に説明されている。
3.37. Additionally, depending on the size and organisational structure of the company, a separate unit responsible for quality assurance may be established. In this case, the responsibilities of the person responsible for production and the person responsible for quality control are shared with the person responsible for quality assurance.	3.37. 更に、会社の規模と組織構造によって、品質保証に責任を持つ別の部門を設立してもよい。この場合製造の責任者と品質管理の責任者の責任は品質保証の責任者と共有する。
3.38. The person responsible for production, the person responsible for quality control, and where applicable- the person responsible for quality assurance, share some responsibilities regarding the design and implementation of the pharmaceutical quality system and in particular concerning training, documentation obligations, process validation, validation of the transport conditions and of the reconstitution process (where applicable), control of the manufacturing environment, control of outsourced activities, and quality investigations.	3.38. 製造の責任者、品質管理の責任者、そして該当する場合品質保証の責任者は、医薬品質システムの設計と実施、そして特に教育訓練、文書化の責務、工程バリデーション、輸送条件及び(該当する場合)再溶解手順のバリデーション、製造環境の管理、外注業務の管理、及び品質問題に関する究明について責任を共有している。
3.39. While the duties of key personnel may be delegated to persons with appropriate qualification, there should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of key personnel.	3.39. 主要責任者の責務は適切な適格性をもつ従業員に代理をさせても良いが、主要責任者の責任に欠損や説明できない重複が無いこと。
3.40. The same person can perform the role of person responsible for quality control and QP. It is also possible for the QP to be responsible for production. However, responsibility for production and for quality control cannot be assumed by the same person. In small organisations, where teams are multi-skilled and trained in both quality control and production activities, it is acceptable that the same person is responsible for both roles (production and quality control) with respect to different batches. For any given batch, the responsibility for production and quality control of the batch must be vested on two different persons. Accordingly, it becomes particularly important that the independency of the quality control activities from the production activities for the same batch is clearly established through appropriate	3.40. 同一人物が品質管理の責任者とQPの役職を遂行してもよい。又、QPが製造の責任者となることも可能である。しかし、製造の責任者と品質管理の責任者は同一人物を任ずることはできない。小さな組織において、チームが多方面の技能を有し品質管理作業と製造作業の両方の教育訓練を受けている場合、同一人物が異なったバッチについては両方の役割(製造及び品質管理)の責任を持つことは許容できる。個別のバッチについては製造と品質管理の責任は2名の別々の人員に割り当てなければならない。従って、同一バッチについては品質管理作業の製造からの独立が適切に文書化された手順によって明確に確立されていることが特に重要となる。
4. Premises	4. 施設
4.1. General principles	4.1. 一般原則
4.10. Premises must be suitable for the operations to be carried out. In particular, they should be designed to minimise the opportunity for extraneous contamination, crosscontamination, the risk of errors and, in general, any adverse effect on the quality of products.	4.10. 施設は実施する作業に適したものであること。特に、外的な汚染、クロスコンタミ、エラーのリスク及び、一般的に、製品品質に対するいかなる好ましくない影響の機会をも最小限とすべく設計されること
4.11. It is important that the following general principles are	4.11. 以下の一般原則を実施することが重要である:
(i) Premises should be kept clean (disinfection to be applied as appropriate).	(i) 施設は清潔に維持しなければならない(除染を適切に適用する)
(ii) Premises should be carefully maintained, ensuring that repair and maintenance operations do not present any hazard to the quality of products.	(ii) 施設は、修理及びメンテナンス作業が製品品質を害さないように注意深く維持管理しなければならない
(iii) Lighting, temperature, humidity and ventilation should be appropriate for the activities performed and should not adversely affect the ATMPs or the functioning of equipment.	(iii) 照明、温度、湿度及び換気は実施する作業の為に適切で、ATMP或いは機器の動作に悪影響を及ぼさないこと。
(iv) Appropriate measures to monitor key environmental parameters should be applied.	(iv) 主要な環境パラメータをモニターするための適切な対策を実施すること。
(v) Premises should be designed and equipped so as to afford maximum protection against the entry of insects or other animals.	(v) 施設は、昆虫或いは他の動物の侵入から最大限の防御が出来るよう設計し、設置しなければならない。
(vi) Steps should be taken to prevent the entry of unauthorised people. Production, storage and quality control areas should not be used as a transit area by personnel who do not work in them. When such passage is unavoidable, appropriate control measures should be applied.	(vi) 許可されていない人が入ることを防止するための対策を取らなければならない。製造、保管、品質管理区域はそれらの区域内で作業を行わない従業員の通過区域として使用してはならない。そのような通過が避けられない場合、適切な管理対策を適用すること。
(vii) The manufacture of technical poisons, such as pesticides and herbicides, should not be allowed in premises used for the manufacture of ATMPs.	(vii) 殺虫剤、除草剤等の毒性物質の製造はATMPの製造に使用する施設内では許容されない。

4.12. For production of ATMPs, the premises should be qualified (see Section 10.1).	4.12. ATMPの製造については、施設は適格性確認されること。(10.1章を参照)
4.2. Multi-product facility	4.2. 複数製品の製造施設
4.13. Manufacture of ATMPs in a multi-product facility is acceptable when appropriate riskmitigation measures commensurate with the risks are implemented to prevent mix-ups and cross-contamination. Further explanations can be found in Section 9.4.	4.13. 複数製品の製造施設でのATMPの製造は、リスクに相応した適切なリスク軽減措置が混同及びクロスコンタミ防止のために実施される場合は許容できる。追加の説明はセクション9.4。
4.14. If the manufacturing site produces medicinal products other than ATMPs, based on a risk assessment, the manufacture of ATMPs may need to take place in a dedicated area of the facility.	4.14. 製造所がATMP以外の医薬品を製造しているならば、リスク評価に基づいて、ATMPの製造は施設の専用区域において実施する必要があるであろう。
4.15. Segregated production areas should be used for the manufacturing of ATMPs presenting a risk that cannot be adequately controlled by operational and/or technical measures. Where there are no separate production suites, a thorough cleaning and decontamination procedure of validated effectiveness should take place before any subsequent manufacturing in the same area can occur	4.15. 操作上及び/又は技術的対策により適切に管理できないリスクをもたらすATMPの製造には隔離された製造区域を用いること。区分された製造区域が無い場合、同一区域内で次の製造を行う前に、有効性がバリデートされている徹底した清掃と除染手順を行うこと(時間による隔離)
4.16. Special precautions should be taken in the case of manufacturing activities involving infectious viral vectors (e.g. oncolytic viruses): these activities should take place in a segregated area.	4.16. 感染性ウイルスのベクター(例えば腫瘍溶解性ウイルス)が関与する製造作業の場合特別の注意を払うこと:これらの作業は隔離された区域で実施すること。
Concurrent manufacturing of different batches/products	異なったバッチ/製品の同時製造
4.17. Manufacturing activities concerning different starting materials and/or finished products should be separated, either in place or in time.	4.17. 異なった出発物質及び/又は最終製品に関連する製造作業は、場所又は時間のいずれかを区分すること。
4.2.1. Separation in place:	4.2.1. 場所の区分
4.18. Concurrent production of two different ATMPs/batches in the same area is not acceptable. However, closed and contained systems may be used to separate activities as follows:	4.18. 2つの異なったATMP/バッチを同時に同じ区域での製造を行うことは許容できない。しかし、閉鎖系で封じ込めのシステムは、別々の作業について以下のように使用しても良い:
4.19. (a) The use of more than one closed isolator (or other closed systems) in the same room at the same time is acceptable, provided that appropriate mitigation measures are taken to avoid cross-contamination or mix-ups of materials, including separated expulsion of the exhausted air from the isolators and regular integrity checks of the	4.19. (a) 1より多い閉鎖式アイソレータ(或いは他の閉鎖系システム)を同じ部屋で同時に使用することは、アイソレータからの排気を分別して排出し、アイソレータの完全性を定期的にチェックすることを含めたクロスコンタミ或いは物の混同を避けるための適切な軽減措置が取られるならば許容される。
4.20. When two isolators are used to process different viral vectors within the same room there should be 100% air exhaustion from the room and the facility (i.e. no recirculation). In other cases, air filtration may be acceptable. In addition, in case of concurrent production of viral vectors, it is necessary to provide for closed, separate and unidirectional waste handling.	4.20. 2つのアイソレータが異なったウイルスベクターを加工するために同一の部屋で使用される場合、部屋及び施設から空気を100%排気(即ち再循環無し)すること。さらに、複数ウイルスベクターの同時製造の場合閉鎖式で分別した一方通行の廃棄物の取り扱い方法を提供する必要があります。
4.21. (b) The possibility of using more than one biosafety cabinet in the same room is only acceptable if effective technical and organisational measures are implemented to separate the activities (e.g. strict material and personal flows defined, no crossing lines in the use of equipment in the same room etc.). It is stressed that the simultaneous use of more than one biosafety cabinet entails additional risks and, therefore, it should be demonstrated that the measures implemented are effective to avoid risks to the quality of the product and mix-ups.	4.21. (b) 1より多いバイオセーフティキャビネットを同じ部屋で使用することの可能性は、作業を区分するための効果的な技術的及び組織的対策が実施される場合にのみ許容される(例えば、厳密な物とヒトの動線が規定され、同じ部屋の中で設備の使用において交差するラインが無いこと、等)。1より多いバイオセーフティキャビネットの同時使用は更なるリスクを伴う事が強調され、それ故に、実施される対策が製品品質に対するリスクと混同を避けるために効果的であることを証明すること。
4.22. (c) It is acceptable to conduct a manufacturing activity in a clean room which hosts an incubator which is used for a different batch/product if there is separated expulsion of exhausted air from the incubator. Particular attention should be paid to prevent mix-ups.	4.22. (c) 異なったバッチ/製品に使用されるインキュベーターが設置されているクリーンルームにおいて製造作業を実施することは、インキュベーターからの排気が区分されて排出されるならば許容される。混同を防止するための特別な注意を払うこと。
4.23. (d) The simultaneous incubation/storage of different batches within the same incubator is only acceptable if they are physically separated (e.g. distinct cell cultures in closed vessels). When simultaneous incubation/storage of different batches takes place as described above, the manufacturer should evaluate the possible risks and implement appropriate measures to avoid mix-ups of materials.	4.23. (d) 同じインキュベーター内での異なったバッチの同時インキュベーション/保管はそれらが物理的に区分されている場合(例えば、クローズドシステムの容器内での別個の細胞培養)のみ許容される。上記のような同じインキュベーター内での異なったバッチの同時インキュベーション/保管の際は、製造業者は可能性のあるリスクを評価し、物の混同を避けるための適切な対策を実施すること。
4.24. However, the simultaneous incubation/storage of replication competent vectors/products based on them, or infected material/products based on them with other materials/products is not	4.24. しかし、複製能の有るベクター/それらに基づく製品、或いは感染した物質/それらに基づく製品、と他の物質/製品との同時培養/保存は許容できない。
4.25. (e) Given their lower risk profile, concurrent production of non-viral vectors in separate laminar flow hoods placed in the same room may be acceptable if appropriate measures are implemented to avoid	4.25. (e) 同じ部屋に設置された別々のラミナーフローフード内でのウイルスベクターではないものとの同時製造は、それらのより低いリスクプロファイルを考慮すると、混同を避けるための適切な対策が実施されれば
4.2.2. Separation in time:	4.2.2. 時間の区分:
4.26. The whole manufacturing facility or a self-contained production area may be dedicated to the manufacturing of a specific product on a campaign basis followed by a cleaning process of validated effectiveness (see Section 10.2).	4.26. 製造施設全体或いは封じ込め仕様の製造区域を、効果がバリデートされた清浄化工程を続けて行うことにより、特定の製品のキャンペーン方式での製造に供しても良い。(セクション10.2参照)
4.3. Production areas	4.3. 製造区域
4.3.1. Design and construction	4.3.1. 設計及び建設
4.27. It is recommended that the design of the premises permits the production to take place in areas connected in a logical order corresponding to the sequence of the operations and required level of cleanliness. Likewise, the arrangement of the working environment and of the equipment and materials should be adequate to minimise the risk of confusion between different products or their components, to avoid cross-contamination, and to minimise the risk of omission or wrong application of any of the manufacturing or control steps.	4.27. 施設の設計は、作業の順に対応した論理的な順で接続された区域で製造が行え、要求される清浄度であることが推奨される。同様に、作業環境及び設備、材質は、異なった製品或いはその成分間の混同のリスクを最小限とし、クロスコンタミを避け、如何なる製造或いは管理の段階についても、抜け或いは誤った適用のリスクを最小限とするために適切であること。
4.28. The lay out of the premises should permit the separation of flows of non-sterile and used materials and equipment from those sterilised. Where this is not possible, the handling of non-sterile and used materials/equipment should be separated in time and appropriate cleaning measures should be applied.	4.28. 施設のレイアウトは、非無菌で使用済みの物と設備のフローを滅菌された物のフローと分離できるものであること。これが不可能な場合、非無菌で使用済みの物/設備の取り扱いには時間で区分し、適切な洗浄対策を適用すること。

<p>4.29. Production areas should be effectively ventilated, with air control systems (including temperature and, where necessary, humidity and filtration of air) appropriate both to the products handled, to the operations undertaken within them, and to the external environment.</p>	<p>4.29. 製造区域は、取り扱う製品、その中で行われる操作、そして外部環境に対して適切な空調システム(温度及び必要な場合湿度、そして空気のろ過を含めて)によって効果的に換気すること。</p>																																												
<p>4.30. Air handling units should be designed, constructed, and maintained to prevent the risk of cross-contamination between different areas in the manufacturing site and may need to be specific for an area. Depending on specific risks of the product, the use of single pass air systems should be considered.</p>	<p>4.30. 空調ユニットは製造所内の異なった区域間のクロスコンタミのリスクを防止するため、そしてある区域の特定な必要性がある場合、それに対応して設計し、建設し、維持すること。製品の特定なリスクに応じて、シングルパスの空気システムの使用を考慮すること。</p>																																												
<p>4.31. In clean areas, all exposed surfaces should be smooth, impervious and unbroken in order to minimize the shedding or accumulation of particles or micro-organisms and to permit the repeated application of cleaning agents and disinfectants where used.</p>	<p>4.31. 清浄区域では、全ての露出した表面は、微粒子或いは微生物の放出或いは堆積を最小限とし、洗浄剤及び消毒剤を使用する場合は繰り返し使用を可能とするため、平滑で不浸透性であり耐久性があるものであること。</p>																																												
<p>4.32. To reduce the accumulation of dust and to facilitate the cleaning there should be no uncleanable recesses and a minimum of projecting ledges, shelves, cupboards and equipment. Doors should be designed to avoid those uncleanable recesses; sliding doors may be undesirable for this reason.</p>	<p>4.32. 塵の堆積を抑制し、清掃を容易とするため清掃できない凹み無く、張り出した凸部、棚、物入れ、設備は最小限とすること。ドアはこれらの清掃できない凹みを避けるよう設計すること、引き戸はこの理由により好ましくない。</p>																																												
<p>4.33. False ceilings should be sealed to prevent contamination from the space above them.</p>	<p>4.33. 吊り天井はその上の空間からの汚染を防止するために密閉すること。</p>																																												
<p>4.34. Pipes and ducts and other utilities should be installed so that they do not create recesses, unsealed openings and surfaces which are difficult to clean.</p>	<p>4.34. パイプ、ダクト及びその他のユーティリティーは、凹み、密閉されていない開口部及び清掃困難な表面を生じないように設置すること。</p>																																												
<p>4.35. Clean/contained areas should be accessed through an air lock with interlocked doors or by appropriate procedural controls to ensure that both doors are not opened simultaneously. The final stage of the air lock should, in the at-rest state, be the same grade as the area into which it leads.</p>	<p>4.35. 清浄/封じ込め区域はインターロックされたドア或いは両方のドアを同時に開かないことを保証するための適切な手順上の管理を行ったエアロックを介してアクセスすること。最終段階のエアロックは非作業時の状態でそれが通じる区域と同じグレードであること。</p>																																												
<p>4.36. Changing rooms should be designed as airlocks and used to provide physical separation of the different stages of changing and to minimize microbial and particulate contamination of protective clothing. They should be flushed effectively with filtered air. The use of separate changing rooms for entering and leaving clean areas is sometimes desirable. In general hand washing facilities should be provided only in the first stage of the changing rooms.</p>	<p>4.36. 更衣室はエアロックとして設計し、更衣の異なった段階を物理的に分離すべく、又保護衣の微生物および微粒子による汚染を最小限とするよう用いること。それらはフィルターを通した空気で効果的にフラッシングすること。場合により清浄区域への入室と退室に別の更衣室を用いることが望ましい。一般的に、手洗い施設は更衣室の第一段階のみに設置すること。</p>																																												
<p>4.3.2. Aseptic environment</p>	<p>4.3.2. 無菌環境</p>																																												
<p>4.37. Premises should be suitable for the intended operations and they should be adequately controlled to ensure an aseptic environment. The measures implemented to ensure an aseptic environment should be adequate having regard to all the specific risks of the product and the manufacturing process. Special attention should be paid when there is no terminal sterilisation of the finished product.</p>	<p>4.37. 建物は意図する操作に適したものであり、無菌環境を保証するために適切に管理すること。無菌環境を保証するために実施される対策は製品と製造工程の特定のリスクを全て考慮して適切なものであること。製品の最終滅菌が無い場合特別の注意を払うこと。</p>																																												
<p>Clean areas</p>	<p>清浄区域</p>																																												
<p>4.38. A critical clean area is an area where the product is exposed to environmental conditions and the design thereof should therefore be designed to ensure aseptic conditions. The air in the immediate vicinity of the critical clean area should be adequately controlled also (background clean area). Clean areas should be supplied with air which has passed through filters of an appropriate efficiency. The appropriate level of air classification should be determined having regard to the specific risks taking into account the nature of the product and the manufacturing process, in particular whether processing takes place in an open or closed system (see Section 9.5.1).</p>	<p>4.38. 重要清浄区域は、製品が環境条件に暴露される区域である、そのためにその設計は無菌環境を保証するものであること。重要区域に隣接する区域(バックグラウンド清浄区域)の空気もまた適切に管理すること。清浄区域は適切な効率のフィルターを通した空気を供給すること。適切な水準の空気のクラス分類は製品と製造工程の特性、特に加工が開放系或いは閉鎖系のいずれかで行われるかを考慮した特定のリスクを考慮して決めること(9.5.1章を参照)。</p>																																												
<p>4.39. The classification of clean rooms/clean air devices should be done according to ISO 14644-1. For qualification, the airborne particles equal to or greater than 0.5 µm should be measured. This measurement should be performed at rest and in operation. The maximum permitted airborne particle concentration for each grade is as</p>	<p>4.39. クリーンルーム/クリーンエア装置のクラス分類はISO14644-1に従って行うこと。適格性確認については0.5µm以上の浮遊塵を測定すること。この測定は非作業時及び作業時に測定すること。各グレードで許容される最大許容浮遊塵濃度は以下の通りである。</p>																																												
<table border="1" data-bbox="183 1556 670 1825"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="2">Maximum permitted number of particles equal or greater than 0.5 µm</th> <th rowspan="2">ISO classification (At rest/in operation)</th> </tr> <tr> <th>At rest (per m³)</th> <th>In operation (per m³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>3 520</td> <td>5/5</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>352 000</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>3 520 000</td> <td>7/8</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520 000</td> <td>Not defined</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Maximum permitted number of particles equal or greater than 0.5 µm		ISO classification (At rest/in operation)	At rest (per m ³)	In operation (per m ³)	A	3 520	3 520	5/5	B	3 520	352 000	5/7	C	352 000	3 520 000	7/8	D	3 520 000	Not defined	8	<table border="1" data-bbox="853 1556 1380 1825"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Grade</th> <th colspan="2">0.5 µm以上の微粒子の最大許容数</th> <th rowspan="2">ISOによるクラス分類 (非作業時/作業時)</th> </tr> <tr> <th>非作業時 (per m³)</th> <th>作業時 (per m³)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>3 520</td> <td>3 520</td> <td>5/5</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>3 520</td> <td>352 000</td> <td>5/7</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>352 000</td> <td>3 520 000</td> <td>7/8</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>3 520 000</td> <td>Not defined</td> <td>8</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	0.5 µm以上の微粒子の最大許容数		ISOによるクラス分類 (非作業時/作業時)	非作業時 (per m ³)	作業時 (per m ³)	A	3 520	3 520	5/5	B	3 520	352 000	5/7	C	352 000	3 520 000	7/8	D	3 520 000	Not defined	8
Grade		Maximum permitted number of particles equal or greater than 0.5 µm			ISO classification (At rest/in operation)																																								
	At rest (per m ³)	In operation (per m ³)																																											
A	3 520	3 520	5/5																																										
B	3 520	352 000	5/7																																										
C	352 000	3 520 000	7/8																																										
D	3 520 000	Not defined	8																																										
Grade	0.5 µm以上の微粒子の最大許容数		ISOによるクラス分類 (非作業時/作業時)																																										
	非作業時 (per m ³)	作業時 (per m ³)																																											
A	3 520	3 520	5/5																																										
B	3 520	352 000	5/7																																										
C	352 000	3 520 000	7/8																																										
D	3 520 000	Not defined	8																																										
<p>4.40. As part of the qualification of clean rooms, the microbial load of the clean room in operation should be measured. The limits for microbial contamination for each grade are as follows (recommended</p>	<p>4.40. クリーンルームの適格性確認の一部としてクリーンルームの作業時の微生物量を測定すること。各グレードの微生物汚染の限度は以下の通りである(推奨値)</p>																																												

Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

グレード	浮遊菌 cfu/m ³	落下菌 (diameter 90mm) cfu/4 hours*	付着菌 (diameter 55 mm) cfu/plate
A**	<1	<1	<1
B	10	5	5
C	100	50	25
D	200	100	50

* Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.

** It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.

* 個々の落下菌測定用プレートは4時間以内の暴露で良い。落下菌測定用プレートを4時間以内の暴露とした場合でも表中の限度値を使うこと。落下菌測定用プレートは重要操作の間暴露し、必要な場合4時間後に交換すること。

** グレードAについては期待される検出結果は0cfuである; 1cfu以上検出された場合は如何なる場合も究明すること。

4.41. The presence of containers and/or materials liable to generate particles should be minimised in the clean areas.

4.41. 微粒子を発生しやすい容器及び/又は原材料を清浄区域に存在させることは最小限とすること。

4.42. Appropriate cleaning/sanitation of clean areas is essential, including the removal of residual cleaning agents/disinfectants. Fumigation may be useful to reduce microbiological contamination in inaccessible places. Where disinfectants are used, the efficacy thereof should be checked. It is also advisable that more than one type is used to avoid the development of resistant strains and to achieve a broader range of biodecontamination activity. Disinfectants, detergents and cleaning materials used in clean areas of grades A and B should be

4.42. 清浄区域の適切な清掃/消毒は残留洗浄剤/消毒剤の除去を含めて必須である。届かない箇所の微生物汚染を抑制するために燻蒸が有用であろう。消毒剤を使用する場合、その効果をチェックすること。耐性種の増殖を避け、より広範な微生物除染活性を達成するために1タイプより多い種類を使用した方が良い。グレードA及びBの清浄区域で使用する消毒剤、界面活性剤及び洗浄剤は無菌であること。

4.3.3. Environmental monitoring

4.3.3. 環境モニタリング

4.43. Environmental monitoring programs are an important tool by which the effectiveness of contamination control measures can be assessed and specific threats to the purity of the products be identified. The environmental monitoring program should include the following parameters: non-viable/viable contamination, air pressure differentials, and where appropriate control is required for the process-temperature and relative humidity, and the results should be trended.

4.43. 環境モニタリングプログラムは汚染管理対策の効果が評価でき、製品の純度に対する特定の脅威を特定できる重要なツールである。環境モニタリングプログラムは以下のパラメータを含むこと: 微粒子/微生物汚染、差圧、そして工程について適切な管理が要求される場合-温度及び湿度、そして結果は傾向分析すること。

4.44. The monitoring locations should be determined having regard to the risks (e.g. at locations posing the highest risk of contamination) and the results obtained during the qualification of the premises.

4.44. モニタリング部位はリスク(例えば、汚染について最大のリスクをもたらす部位)と施設の適格性確認において得られた結果を考慮して決定すること。

4.45. The number of samples, volume, frequency of monitoring, alert and action limits should be appropriate taking into account the risks and the overall control strategy for the site. Sampling methods should not pose a risk of contamination to the manufacturing operations.

4.45. モニタリングのサンプル数、量、頻度、アラート及びアクション限度値はリスクと製造所の全般的管理戦略を考慮して適切であること。サンプリング法は製造作業に対して汚染のリスクをもたらさないものであること。

Non-viable particulate monitoring

微粒子モニタリング

4.46. Airborne particle monitoring systems should be established to obtain data for assessing potential contamination risks and to ensure an aseptic environment in the clean room. Environmental monitoring is also expected for isolators and biosafety cabinets.

4.46. 浮遊塵モニタリングシステムを汚染リスクの可能性の評価とクリーンルームにおける無菌環境を保証するために確立すること。アイソレータ及びバイオセーフティキャビネットについても環境モニタリングを行うことが望ましい。

4.47. The degree of environmental control of non-viable particulate and the selection of the monitoring system should be adapted to the specific risks of the product and of the manufacturing process (e.g. live organisms). The frequency, sampling volume or duration, alert limits and corrective actions should be established case by case having regard to the risks. It is not necessary for the sample volume to be the same as that used for qualification of the clean room.

4.47. 微粒子についての環境管理の程度とモニタリングシステムの選定は製品と製造工程(例えば生きている微生物)の特定のリスクに沿ったものであること。頻度、サンプリング量或いはモニタリングの時間、アラート値及び是正処置はケースバイケースでリスクを考慮して確立すること。サンプル量はクリーンルームの適格性確認で用いたものと同じである必要は無い。

4.48. Appropriate alert and actions limits should be defined. With a view to identify potential changes that may be detrimental to the process, the alert limits for grades B to D should be lower than those specified as action limits and should be based on the area performance.

4.48. 適切なアラート及びアクション限度値を規定すること。工程に有害な変異の可能性を特定するという観点からグレードBからDのアラート値は、アクション限度値として規定された値よりも低いものであること、そして当該区域の能力に基づくこと。

4.49. The monitoring system should ensure that when alert limits are exceeded, the event is rapidly identified (e.g. alarm settings). If action limits are exceeded, appropriate corrective actions should be taken. These should be documented.

4.49. モニタリングシステムは、アラート値を越えた際にその事象が迅速に特定される(例えばアラームをセットしておくこと)ことを保証するものであること。もし、アクション限度値を超過した場合は、適切な是正措置をとること。これらは文書化されていること。

4.50. The recommended action limits are as follows:

4.50. 推奨されるアクション値は以下の通りである:

Grade	Recommended maximum limits for particles $\geq 0.5 \mu\text{m}^3$		Recommended maximum limits for particles $\geq 5 \mu\text{m}^3$	
	in operation	at rest	in operation	at rest
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	Set a limit based on the risk assessment	3 520 000	Set a limit based on the risk assessment	29 000

Grade	$\geq 0.5 \mu\text{m}$ の微粒子の m^3 当たりの最大限度値		$\geq 5 \mu\text{m}$ の微粒子の m^3 当たりの最大限度値	
	作業時	非作業時	作業時	非作業時
A	3 520	3 520	20*	20*
B	352 000	3 520	2 900	29
C	3 520 000	352 000	29 000	2 900
D	リスク評価に基づいて限度値を設定する	3 520 000	リスク評価に基づいて限度値を設定する	29 000

<p>* Due to limitations of monitoring equipment a value of 20 has been retained. Frequent sustained recoveries below that value should also trigger an investigation.</p>	<p>* モニタリング装置の限界のため20の値が保持されている。継続して高頻度でこの値以下で検出される場合も究明を開始すること。</p>																																																		
<p>4.51. For grade A areas, particle monitoring should be undertaken for the full duration of critical processing, including equipment assembly, except where duly justified (e.g. contaminants in the process that would damage the particle counter or when this would present a hazard, e.g. live pathogenic organisms). In such cases, monitoring during equipment set-up operations should take place (i.e. prior to exposure of the product to the hazard). Monitoring should also be performed during</p>	<p>4.51. グレードA区域については、適切に妥当性を示した場合を除いて(例えば工程における汚染物質がパーティクルカウンターにダメージを与える、或いはそれが危険性を示すもの、例えば生きている病原性微生物の場合)微粒子モニタリングは設備の組み立てを含めて重要な加工の全作業時間に亘って行うこと。例外の場合でも設備の組み立て作業の間のモニタリングを行うこと(即ち製品が危険性に暴露される前に)。モニタリングは培地充填作業の間も実施すること。</p>																																																		
<p>4.52 For grade B areas, there should be particle monitoring during critical operations, albeit the monitoring does not need to cover the entire duration of the critical processing. The grade B area should be monitored at an appropriate frequency and with suitable sample size to permit that changes in levels of contamination are identified.</p>	<p>4.52 グレードB区域についてはモニタリングを重要加工作業の全作業時間をカバーする必要はないが、重要作業中に微粒子モニタリングを行うこと。グレードB区域は汚染のレベルの変化を検出できるような適切な頻度と適切なサンプル量でモニタリングを行うこと。</p>																																																		
<p>4.53 The monitoring strategy regarding grades C and D should be set having regard to the risks and in particular the nature of the operations conducted.</p>	<p>4.53 グレードC及びD区域のモニタリング戦略はリスクと共に特に実施する作業の特性を考慮して設定すること。</p>																																																		
<p>4.54. When there is no critical operations on-going (i.e. at rest), sampling at appropriate intervals should be conducted. While at rest, the HVAC system should not be interrupted, as this may trigger the need for re-qualification. In the event of an interruption, a risk assessment should be conducted to determine any actions that may be required taking account of the activities performed in the affected areas (e.g. additional monitoring).</p>	<p>4.54. 重要作業が行われていない時(即ち非作業時)は、適切な間隔のサンプリングを行うこと。非作業時の間、HVACシステムを停止すると再適格性確認の必要性が生じるため、停止しないこと。停止する場合、影響を受ける区域で行われる作業を考慮して必要とされる対応(例えば追加のモニタリング)を決定するためにリスク評価を実施すること。</p>																																																		
<p>4.55 While not required for qualification purposes, the monitoring of the $\geq 5.0 \mu m$ particle concentration in grade A and B areas is required for routine monitoring purposes as it is an important diagnostic tool for early detection of failures. While the occasional indication of $\geq 5.0 \mu m$ particle counts may be false counts, consecutive or regular counting of low levels is an indicator of a possible contamination and it should be investigated. Such events may, for example, be indicative of early failure of the HVAC (heating, ventilation and air-conditioning system), filling equipment failure or may also be diagnostic of poor practices during machine set-up and routine operation.</p>	<p>4.55 適格性確認の目的では必要とされないが、グレードA及びB区域での$\geq 5.0 \mu m$の微粒子濃度のモニタリングは異常の早期の検出の重要な手段であるためルーチンのモニタリングの目的で必要である。時折$\geq 5.0 \mu m$の微粒子がカウントされることは擬陽性のカウントの可能性があり、継続或いは定常的な低レベルのカウントは汚染の可能性を示すものであり、究明を行うこと。そのような事象は例えばHVACシステムの異常、充填設備の故障の早期の状態であることを示す場合、或いは機器の組み立て及びルーチン作業を未熟に実施していることを示している場合がある。</p>																																																		
<p>Viable particle monitoring</p>	<p>微生物モニタリング</p>																																																		
<p>4.56. Checks to detect the presence of specific microorganisms in the clean room (e.g. yeast, moulds, etc.) should be performed as appropriate. Viable particle monitoring is also expected for isolators and biosafety cabinets.</p>	<p>4.56. クリーンルーム内での特定微生物(例えば酵母、カビ、等)の存在を検出するためのチェックを適宜実施すること。微生物モニタリングはアイソレータ及びバイオセーフティキャビネットについても実施することが求められる。</p>																																																		
<p>4.57 Where aseptic operations are performed, monitoring should be frequent using methods such as settle plates, volumetric air and surface sampling (e.g. swabs and contact plates). Rapid microbial monitoring methods should be considered and may be adopted after validation of the premises.</p>	<p>4.57 無菌操作が行われている場合、モニタリングは落下菌測定用プレート、エアサンプラー及び付着菌サンプリング(例えば、スワブ及びコンタクトプレート)等の方法を用いて頻繁に行うこと。迅速微生物モニタリング法を考慮し、建物のバリデーション後に適用しても良い。</p>																																																		
<p>4.58. Continuous monitoring is required during critical operations where the product is exposed to the environment. Surfaces and personnel should be monitored after critical operations. Additional microbiological monitoring may also be required outside production operations</p>	<p>4.58. 製品が環境に暴露される場合、重要な操作の間は連続モニタリングが必要である。重要な操作の後は設備及び作業員の付着菌をモニターすること。その他、リスクに応じて製造作業以外についても微生物モニタリングが必要な場合がある。</p>																																																		
<p>4.59. The following recommended maximum limits for microbiological monitoring of clean areas apply:</p>	<p>4.59. 清浄区域の微生物モニタリングについての以下の推奨最大限度値が適用される:</p>																																																		
<table border="1" data-bbox="181 1375 735 1599"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>Air sample cfu/m³</th> <th>Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*</th> <th>Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate</th> <th>glove print 5fingers cfu/glove</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A**</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5fingers cfu/glove	A**	< 1	< 1	< 1	< 1	B	10	5	5	5	C	100	50	25	-	D	200	100	50	-	<table border="1" data-bbox="826 1375 1412 1599"> <thead> <tr> <th>Grade</th> <th>浮遊菌 cfu/m³</th> <th>落下菌 (プレート径 90mm) cfu/4 hours*</th> <th>コンタクトブ レート (プレート径 55 mm) cfu/plate</th> <th>作業者の手 5指 cfu/glove</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A**</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> <td>< 1</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>5</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>25</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>200</td> <td>100</td> <td>50</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>	Grade	浮遊菌 cfu/m ³	落下菌 (プレート径 90mm) cfu/4 hours*	コンタクトブ レート (プレート径 55 mm) cfu/plate	作業者の手 5指 cfu/glove	A**	< 1	< 1	< 1	< 1	B	10	5	5	5	C	100	50	25	-	D	200	100	50	-
Grade	Air sample cfu/m ³	Settle plates (diameter 90mm) cfu/4 hours*	Contact plates (diameter 55 mm) cfu/plate	glove print 5fingers cfu/glove																																															
A**	< 1	< 1	< 1	< 1																																															
B	10	5	5	5																																															
C	100	50	25	-																																															
D	200	100	50	-																																															
Grade	浮遊菌 cfu/m ³	落下菌 (プレート径 90mm) cfu/4 hours*	コンタクトブ レート (プレート径 55 mm) cfu/plate	作業者の手 5指 cfu/glove																																															
A**	< 1	< 1	< 1	< 1																																															
B	10	5	5	5																																															
C	100	50	25	-																																															
D	200	100	50	-																																															
<p>* Individual settle plates may be exposed for less than 4 hours. Where settle plates are exposed for less than 4 hours the limits in the table should still be used. Settle plates should be exposed for the duration of critical operations and changed as required after 4 hours.</p>	<p>* 個々の落下菌測定用プレートは4時間未満の暴露でも良い。落下菌測定用プレートを4時間未満暴露する場合でも表中の限度値を用いること。落下菌測定用プレートは重要作業の間暴露し、必要に応じて4時間以降交換すること。</p>																																																		
<p>** It should be noted that for grade A the expected result should be 0 cfu recovered; any recovery of 1 cfu or greater should result in an investigation.</p>	<p>** グレードA区域については、期待される結果は検出が0 cfuである、1 cfu以上検出された場合は究明を行うこと。</p>																																																		
<p>4.60. Appropriate alert and actions limits should be defined. With a view to identify potential changes that may be detrimental to the process, the alert limits for grades B to D should be lower than those specified as action limits and should be based on the area performance. If action limits are exceeded, appropriate corrective actions should be taken. These should be documented.</p>	<p>4.60. 適切なアラート及びアクション値を規定すること。工程に有害な変化を検出する観点から、グレードBからDのアラート値は、アクション値として設定された値よりも低い値であること、そしてその区域の能力に基づくこと。アクション値を越えた場合、適切なのは正処置を行うこと。これらを記録すること。</p>																																																		
<p>4.61. If microorganisms are detected in a grade A area, they should be identified to species level and the impact thereof on product quality and on the suitability of the premises for the intended operations should be assessed.</p>	<p>4.61. グレードA区域で微生物が検出された場合それらは種レベルまで同定し、製品品質への影響と、意図する作業に対する施設の適切性について評価すること。</p>																																																		
<p>Air pressure</p>	<p>(室内) 気圧</p>																																																		

4.62. An essential part of contamination prevention is the adequate separation of areas of operation. To maintain air quality, it is important to achieve a proper airflow from areas of higher cleanliness to adjacent less clean areas. It is fundamental for rooms of higher air cleanliness to have a substantial positive pressure differential relative to adjacent rooms of lower air cleanliness. These pressure cascades should be clearly defined and continuously monitored with appropriate methods (e.g. alarm settings). Adjacent rooms of different grades should have a pressure differential of 10–15 Pa (guidance values).	4.62. 汚染防止の為に不可欠な部分は作業区域の適切な分離である。空気の質を維持するためには、清浄度の高い区域から隣接する清浄度のより低い区域への適切な気流を達成することが重要である。空気の清浄度のより高い部屋が、隣接する清浄度のより低い部屋に対して実質的な陽圧の差圧であることが基本である。このような段階的な差圧を明確に規定し、適切な方法で連続的にモニターすること(例えばアラームを設定して)。異なったグレードの隣接する部屋間は差圧を10-15Pa(ガイダンス値である)とすること。
4.63. However, negative pressure in specific areas may be required in containment reasons (e.g. when replication competent vectors or pathogenic bacteria are used). In such cases, the negative pressure areas should be surrounded by a positive pressure clean area of appropriate grade.	しかし、特定の区域では封じ込めの理由で陰圧が必要な場合がある(例えば複製能力のあるベクター或いは病原性バクテリアを用いている場合)。そのような場合、陰圧区域は適切なグレードの陽圧区域により囲まれていること。
4.3.4. Drains	4.3.4. 排水設備
4.64. Drains should be of adequate size, and have trapped gullies. Drainage systems must be designed so that effluents can be effectively neutralised or decontaminated to minimise the risk of cross-contamination. Open channels should be avoided where possible, but if necessary, they should be shallow to facilitate cleaning and disinfection. Manufacturers are reminded that, for risks relating to biohazard waste, local regulations should be followed.	4.64. 排水設備は適切なサイズで、トラップを設置したものであること。排水システムは、クロスコンタミのリスクを最小限とするため排水が効果的に中和或いは汚染除去し得るよう設計されなければならない。開放溝は可能な場合は避けること、しかし必要な場合それらは清掃と消毒を行いやすくするため浅いものであること。製造業者はバイオハザードの有る廃水に関連するリスクに関して地元の規制に従う事を忘れないこと。
4.65. Clean areas of grade A and B should not have sinks or drains installed.	4.65. グレードA及びBの清浄区域は、流し或いは排水口を設置しないこと。
4.4. Storage areas	4.4. 保管区域
4.66. Storage areas should be of sufficient capacity to allow orderly storage of the various categories of materials and products: starting and raw materials, packaging materials, intermediate, bulk and finished products, products in quarantine, released, rejected, returned or	4.66. 保管区域は種々の領域の原材料及び製品: 出発物質及び原料、包装資材、中間製品、バルク及び最終製品、判定待ち中の製品、出荷の判定がされた製品、不合格品、返品或いは回収品、の整然とした保管を可能とするために十分な収容容量があること。
4.67. Storage areas should be clean and dry and maintained within acceptable temperature limits. Where special storage conditions are required (e.g. temperature, humidity) these should be specified and monitored.	4.67. 保管区域は清潔で乾燥しており、許容できる温度範囲内に維持すること。特別の保管条件が必要な場合(例えば温度、湿度)これらを規定しモニターすること。
4.68. Where quarantine status is ensured by storage in separate areas, these areas should be clearly marked and their access restricted to authorised personnel. Any system replacing the physical quarantine should give equivalent security.	4.68. 判定待ちの状態が区分された区域に保管することにより保証される場合、これらの区域は明確にマークし、そこへのアクセスは許可された者に制限すること。物理的な判定待ちの状態管理を代替する如何なるシステムも同等の安全性を提供するものであること。
Separated areas should be provided for the storage of recalled and returned materials/products, unless control of these materials/products is ensured through electronic means. Rejected materials/products should be stored in restricted areas (e.g. locked).	4.69. 回収及び返品された原材料/製品の管理が電子的手段を通じて保証されるのではない限り、これらの保管の為に区分された区域が提供されること。不合格原材料/製品は規制された区域(例えば施錠)に保管すること。
4.70. Highly reactive materials/products should be stored in safe and secure areas.	4.70. 反応性が高い原料/製品は安全で保安された区域に保管すること。
4.5. Quality control areas	4.5. 品質管理区域
4.71. Quality control laboratories should be designed to suit the operations to be carried out in them. Sufficient space should be given to avoid mix-ups and cross-contamination during testing. There should be adequate suitable storage space for samples and records.	4.71. 品質管理試験室は其中で実施される作業に適するよう設計されたものであること。試験の過程での混同及びクロスコンタミを避けるために十分なスペースを与えること。サンプル及び記録の保管の為に適切なスペースがあること。
4.72. Quality control laboratories should normally be separated from production areas. However, in-process controls may be carried out within the production area provided that they do not carry any risk for the products. Further details are available in Section 12.1.	4.72. 品質管理試験室は通常製造区域から分離されていること。しかし、工程内管理は製品に如何なるリスクももたらさない限り製造区域内で実施しても良い。更なる詳細は12.1.章にて見ることが可能である。
4.6. Ancillary areas	4.6. 補助区域
4.73. Rest and refreshment rooms should be separate from production, storage and quality control areas. Toilets and washrooms should not directly communicate with production, storage and quality control	4.73. 休憩室は製造、保管及び品質管理区域から区分されていること。トイレ及び手洗い室は製造、保管及び品質管理区域に直接出入りできないものであること。
4.74. Premises where laboratory animals are kept should be isolated from production, storage and quality control areas with separate entrance and air handling facilities. Appropriate restrictions of movement of personnel and materials should be put in place.	4.74. 試験動物が飼育されている施設は製造、保管及び品質管理区域から分離され、別の入り口と空調施設を持つこと。適切な従業員と物品の移動制限がされていること。
5. Equipment	5. 設備
5.1. General principles	5.1. 一般原則
5.10. Equipment used in production or control operations should be suitable for its intended purpose and it should not present any hazard to the product. Parts of production equipment that come into contact with the product should not have unwanted reactive, additive, adsorptive or absorptive properties that may affect the quality of the product. In addition, parts of the equipment that come into contact with cells/tissues should be sterile.	5.10. 製造或いは管理作業に使用される設備はその意図する用途に適したもので、製品に如何なる危害ももたらさないものであること。製品に接触する製造設備の部品は、製品品質に影響するような望ましくない反応性、付加性、吸収性或いは吸着性を持たないものであること。更に、細胞/組織に接触する設備の部品は無菌であること。
5.11. Major equipment (e.g. reactors, storage containers) and permanently installed processing lines should be appropriately identified to prevent mix-ups.	5.11. 主要な設備(例えば、反応器、保管容器)及び恒久的に設置された加工ラインは混同を防止するために適切に識別されていること。
5.12. The integrity of the equipment's components should be verified as appropriate having regard to the specific risk of the product and the intended manufacturing process (e.g. ensuring structural integrity during freeze and thawing).	5.12. 製品と意図する製造工程の特定のリスクを考慮して設備の構成部品の完全性を適宜検証すること(例えば、凍結及び解凍の間の構造上の完全性を保証すること)。

5.13. The location and installation of the equipment should be adequate to minimise risks of errors or contamination. Connections that are to be made in aseptic conditions should be performed in a critical clean area of grade A with a background clean area of grade B, unless there is subsequent sterilisation by steam-in-place or the connection is made by means of a validated sterile system (e.g. sterile tube welders, aseptic connection with a sterile septum).	5.13. 設備の配置と設置はエラー或いは汚染のリスクを最小限とするために適切であること。その後SIPによる滅菌を行わない限り、或いは接続をバリデートされた無菌システムにより行うのでない限り(例えばチューブの無菌溶接機、滅菌したセプタム)無菌条件で行うべき接続はグレードBのバックグラウンド清浄区域を持つグレードAの重要清浄区域で実施すること。
5.14. Balances and measurement equipment should be of appropriate range and precision to ensure the accuracy of weighing operations.	5.14. 秤及び計測設備は計測操作の精度を保証するため適切な計測範囲と精度のものであること。
5.15. Qualification of relevant equipment should be done in accordance with the principles in Section 10.1.	5.15. 関連する設備の適格性確認を10.1章の原則に従って実施すること。
5.16. Defective equipment should, if possible, be removed from production and quality control areas, or at least be clearly labelled as	5.16. 欠陥のある設備は可能であれば製造及び品質管理区域から撤去するか、最低限、欠陥がある旨明確に表示すること。
5.2. Maintenance, cleaning, repair	5.2. メンテナンス、清掃、修理
5.17. Equipment should be adequately maintained:	5.17. 設備は適切に維持管理すること:
(i) Equipment should be calibrated, inspected or checked (as appropriate) at defined intervals to ensure adequate performance. In the case of computerised systems, the checks should include an evaluation of the ability of the system to ensure data integrity. Appropriate records of those checks should be maintained.	(i) 設備は適切な能力を保証するため、決められた間隔で適宜キャリブレーションし、検査或いはチェックを行うこと。コンピュータ化システムの場合、チェックはデータの完全性を保証するためのシステムの能力の評価を含むこと。これらのチェックの適切な記録を保存すること。
(ii) Air vent filters should be adequately qualified and maintained and should be changed at appropriate intervals (to be set according to the criticality of the filter). Qualification can be done by the manufacturer, or by the supplier/manufacturer of the filter. When replaced, the filter should be subject to an integrity test.	(ii) エアイベントフィルターは適切に適格性確認し、メンテナンスすること、そして(フィルターの重要度に応じて設定した)適切な間隔で交換すること。適格性確認はフィルターの製造業者或いは供給業者/製造業者によるものでも良い。交換した際には、フィルターは完全性試験の対象とすること。
5.18. Adequate cleaning and storage of the equipment is essential in order to avoid the risk of contamination for the products. Whenever possible, single-use cleaning materials should be used. The cleaning/decontamination procedures applied to multi-use equipment coming into contact with the product should be validated as explained in Section 10.2.	5.18. 設備の適切な清掃と保管は、製品の汚染のリスクを避けるため必須である。可能な限り、シングルユースの清掃用品を使用すること。製品と接触する兼用設備に適用される清掃/除染工程は10.2章に述べられているようにバリデートされること。
5.19. Repair and maintenance operations should not present any hazard to the quality of the products. As far as possible, maintenance and repair operations should be done outside the clean area. When repair or cleaning operations occur in a clean area, production should not be restarted until it has been verified that the area has been adequately cleaned and that the required environmental status has been re-	5.19. 修理及びメンテナンス作業は製品品質に如何なる危害ももたらさないものであること。可能な限り、メンテナンス及び修理作業は清浄区域外で行うこと。修理及び清掃作業が清浄区域内で行われた場合、製造はその区域が適切に清掃され、必要とされる環境状態が再確立されたことが検証されるまで再開しないこと。
5.20. Where required to minimise the risk of cross-contamination, restrictions on the movement of equipment should be applied. In general, equipment should not be moved from high risk areas to other areas, or between high risk areas (e.g. equipment used for the handling of cells from infected donors or the handling of oncolytic viruses). When this happens, appropriate measures need to be applied to avoid the risk of crosscontamination. The qualification status of the equipment moved should also be reconsidered.	5.20. クロスコンタミのリスクを最小限とするために必要な場合設備の移動制限を適用すること。一般に設備はハイリスク区域から他の区域に、或いはハイリスク区域間で移動すべきでない(例えば、感染症のドナーからの細胞の取り扱いに使用される設備或いは腫瘍溶解性ウイルスを取り扱う設備)。これを行う場合、クロスコンタミのリスクを避けるために適切な対策を適用する必要がある。移動した設備の適格性確認の状態を再度考慮すること。
6. Documentation	6. 文書化
6.1. General principles	6.1. 一般原則
6.10. Good documentation is an essential part of the quality system and is a key element of GMP. The main objective of the system of documentation utilized must be to establish, control, monitor and record all activities which directly or indirectly may affect the quality of the medicinal products. Records required to ensure traceability should	6.10. 適切な文書化は品質保証システムに不可欠な部分であり、GMPの重要な要素である。適用する文書化のシステムの主要な目的は、医薬製品の品質に直接或いは間接に影響する全ての活動を確立し、管理し、モニターして記録することである。トレーサビリティを確実にするために必要な記録もまた残さなければならない。
6.11. There are two primary types of documentation relevant for the quality assurance system: specifications/instructions (including -as appropriate- technical requirements, standard operating procedures ("SOPs"), and contracts) and records/reports.	6.11. 品質保証システムに関連した文書化には基本的に2つのタイプの文書化がある: 規格/指図(必要に応じて-技術的要求事項、手順書(SOP)、及び契約書を含む)及び記録/報告である。
6.12. Documentation may exist in a variety of forms, including paper-based, electronic, photographic media or video recording.	6.12. 文書化は、紙ベース、電子的、写真媒体或いはビデオ録画を含めて種々の形態がある。
6.13. Irrespective of the form in which data is kept, suitable controls should be implemented to ensure data integrity, including:	6.13. データを保管する形態に拘わらず、以下を含めてデータの完全性を保証するため適切な管理を実施すること:
(i) Implementation of measures to protect data against accidental loss or damage, e.g. by methods such as duplication or back-up and transfer to another storage system.	(i) データを偶発的なロス或いはダメージから保護するための対策の実施、例えば、ダビング或いはバックアップ、及び別の保管システムへの移管等の方法による。
(ii) Implementation of measures to protect the data against tampering or unauthorised manipulation. Physical and/or logical controls should be in place to limit access to computerised system to authorised persons. Suitable methods of preventing unauthorised entry to the system may include e.g. the use of keys, pass cards, personal codes with passwords, biometrics, or restricted access to computer equipment and data storage areas. The extent of security controls depends on the criticality of the computerised system	(ii) データを勝手な書き換え或いは権限なしの操作から保護するための対策の実施。コンピュータ化システムへのアクセスを、権限を有する者に限定するための物理的及び/又は論理的アクセス制限があること。システムへの権限なしのエントリーを防止するための適切な方法は、例えば鍵、パスカード、パスワードによる個人コード、生体認証、或いはコンピュータ設備及びデータ保管区域への立ち入り制限等を用いることを含む。セキュリティ管理の程度はコンピュータ化システムの重要度に依存する。
(iii) Implementation of measures to ensure the accuracy, completeness, availability and legibility of documents throughout the retention period. The content of documents should be unambiguous.	(iii) 文書の正確さ、完全性、利用可能性、及び判読性について、保管期間を通して保証する対策を実施。
6.14. The content of documents should be unambiguous.	6.14. 文書の内容が曖昧でないこと。
6.15. Where different manufacturing steps are carried out at different locations under the responsibility of different QPs, it is acceptable to maintain separate files limited to information of relevance to the activities at the respective locations.	6.15. 異なった製造工程が別の場所で別のQP(権限を有する者)の責任の下で実施される場合、当該場所で行われる作業に関連する情報に限定した別ファイルを維持することは許容される。
6.2. Specifications and Instructions	6.2. 規格及び指図

6.16. The specifications for the materials and the finished product and the manufacturing instructions are intended to ensure compliance with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation, product consistency (appropriate to the relevant stage of development), and the required level of quality. Therefore, it is important that specifications and instructions are documented appropriately and that they are clear and detailed enough.	6.16. 原材料及び最終製品の規格及び製造指図は販売承認/治験承認の要件、製品の一貫性(開発の段階に対して適切な)、及び品質の要求される水準、に適合することを保証することを意図している。従って、規格及び指図は適切に文書化され、明確で十分に詳細であることが重要である。
6.17. Documents containing specifications and instructions (including changes thereto) should be approved, signed and dated by authorised persons and the date of entry into operation should be defined. Steps should be taken to ensure that only the current version of a document is used.	6.17. 規格及び指図を含む文書は(それらに対する変更を含めて)権限のある者により承認され、署名され、日付を入れること、そしてその発効日を規定すること。その文書の最新版のみが使用されることを保証するための手段を講じること。
6.18. Specifications and instructions should be periodically re-assessed during development and post-authorisation and be updated as necessary. Each new version should take into account the latest data, current technology used, as well as the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation. It should also allow traceability to the previous document.	6.18. 規格と指図は開発中及び承認後に定期的に再評価し、必要に応じてアップデートすること。各々の新版は販売承認/治験承認の要件と共に最新のデータ、用いられている最新技術を考慮すること。また、旧版の文書に対するトレーサビリティを与えるものであること。
6.19. Rationales for changes should be recorded and the consequences of a change on product quality, safety or efficacy and, where applicable, on any on-going non-clinical study or clinical trials should be investigated and documented. It is noted that changes to the manufacturing requirements approved as part of the marketing authorisation must be submitted to the competent authorities (variation procedure) ¹ , and that substantial modifications in the manufacturing process of an investigational ATMP also require approval by the	6.19. 変更についての理論的根拠を記録し、変更が製品品質、安全性或いは有効性、又、該当する場合進行中の非臨床試験及び臨床試験に対してどのような結果となったかを調査し、文書化すること。販売承認の一部として承認された製造要件に対する変更は管轄当局に提出しなければならず(変更手続き)、治験用ATMPの製造工程に対する実質的変更も又管轄当局の承認を要することを留意すること。
6.20. As a minimum, the following should be documented:	6.20. 最低限以下を文書化すること:
(i) Specifications for raw materials, including:	(i) 以下を含む原料の規格:
—Description of the raw materials, including reference to designated name and any other information required to avoid risks of error (e.g. use of internal codes). In addition, for raw materials of biological origin, the identification of the species and anatomical environment from which materials originate should also be described.	—所定の名称と間違い防止に必要なその他の情報(例えば、社内コード)への参照を含む原料の記述。加えて、生物起源の原料に関しては、その原料の起源の種と解剖学的環境も記載すること。
—For critical raw materials (e.g. sera, growth factors, enzymes (e.g. trypsin), cytokines), quality requirements to ensure suitability for intended use, as well as acceptance criteria (see Section 7.2). Quality requirements agreed with suppliers should be kept (expectations in the case of investigational ATMPs are explained in Section 7.2).	—重要原料については(例えば、血清、成長因子、酵素(例えばトリプシン)、サイトカイン)合格基準(7.2章参照)と共に、意図する用途に対する適合性を保証するための品質要求事項。供給業者と合意した品質要求事項を守ること(治験用ATMPの場合に期待される事項は7.2章に記述されている)。
—Instructions for sampling and testing, as appropriate (see Section 7.2, 12.2 and 12.3).	—該当する場合、サンプリング及び試験の指図(7.2、12.2及び12.3章を参照)
—Storage conditions and maximum period of storage.	—保管条件及び最大保管期間。
—Transport conditions and precautions.	—運搬条件及び運搬上の注意事項。
(ii) Specifications for starting materials, including:	(ii) 以下を含む出発物質の規格
—Description of the starting materials, including any relevant information required to avoid risks of error (e.g. use of internal codes). For starting materials of human origin, the identification of the supplier and the anatomical environment from which the cells/tissues/virus originate (or, as appropriate, the identification of the cell-line, master cell bank, seed lot) should also be described.	—エラーのリスクを避けるために必要な何らかの関連する情報(例えば社内コードの使用)を含む出発物質の記述。ヒト起源の出発物質については、供給業者及び細胞/組織/ウイルスが解剖学的環境のどこ由来か(或いは該当する場合セルライン、マスターセルバンク、シードロット)の特定も記載すること。
— Quality requirements to ensure suitability for intended use, as well as acceptance criteria (see Section 7.3). Contracts and quality requirements agreed with the suppliers should be kept.	—受け入れ基準(7.3章参照)と共に意図する用途への適合性を保証するための品質要求事項。
— Instructions for sampling and testing (see Sections 7.3, 12.2 and 12.3).	—サンプリング及び試験の指図(7.3、12.2、12.3章参照)。
—Storage conditions and maximum period of storage.	—保管条件及び最大保管期間。
—Transport conditions and precautions.	—運搬条件及び運搬上の注意事項。
(iii) Specifications for intermediate and bulk products should be available where applicable, including release criteria and maximum	(iii) 該当する場合、中間製品およびバルク製品について使用可否判定基準と最大保管期間を含めた規格。
(iv) Specifications for primary packaging materials, including release	(iv) 一次包装資材についての使用可否判定基準を含めた規格。
(v) Where applicable, specifications for other materials that are used in the manufacturing process and that can have a critical impact on quality (e.g. medical devices used in a combined ATMP, materials and consumables that have an inherent biological activity through which they can impact cells, such as mAb coated dishes or beads).	(v) 該当する場合、製造工程で用いられ、品質に重大な影響を持つと考えられるその他の原材料(例えば、併用ATMP中で用いられる医療機器、モノクローナル抗体でコーティングした皿或いはビーズのように細胞に影響し得る生物活性を内在する原材料及び消耗品)の規格。
(vi) Batch definition. Products generated from different starting materials should be considered a distinct batch.	(vi) バッチの定義。異なった出発物質から製造された製品は別個のバッチとみなすこと。
(vii) Manufacturing instructions (including description of principal equipment to be used) and in-process controls.	(vii) 製造指図(使用する主要な設備の記述を含む)及び工程内管理。
(viii) Specifications for finished products, in particular:	(viii) 以下を含む最終製品の規格
—Name/identification of the product.	—製品の名称/ID
—Description of the pharmaceutical form.	—剤形の記述
—Instructions for sampling and testing (see Sections 12.2 and 12.3).	—サンプリング及び試験の指図(12.2及び12.3章参照)
—Qualitative and quantitative requirements with acceptance limits.	—許容限界を伴った定性的及び定量的要求事項。
—Storage and transport conditions and precautions. Where applicable, particular attention should be paid to the requirements at cryopreservation stage (e.g. rate of temperature change during freezing or thawing) to ensure the quality of the product.	—保管及び運搬条件及び注意事項。該当する場合、製品品質を保証する為、凍結保存の段階において要求事項(例えば、凍結中或いは解凍中の温度変化率)に特に注意を払うこと。
—The shelf-life.	—有効期間
(ix) Where applicable, the control strategy to address cases when test results for starting materials, intermediates and/or finished product are not available prior to product release (see Section 11.3.2).	(ix) 該当する場合、製品の出荷可否判定の前に出発物質、中間製品、或いは最終製品の試験結果が得られない場合に焦点を当てた管理戦略。(11.3.2章参照)

(x) Packaging instructions for each product. Particular attention should be paid to ensuring the traceability of the product. It is noted that, for authorised ATMPs, the donation identification code received from the tissue establishment/blood establishment should be included in the outer packaging or, where there is no outer packaging, on the immediate packaging. Other labelling requirements are laid down in Articles 11 and 12 of Regulation (EC) No 1394/2007.	(x) 各製品についての包装指図。製品のトレーサビリティを保証する為に特に注意を払うこと。承認されたATMPについて、組織施設/血液施設から受領した提供識別コードを外側包装または外側包装が無い場合直接包装に含めること。その他の表示要求項目はRegulation (EC)No 1394/2007の第11条及び12条に規定されている。(その他現地の法規制の表示要求項目に従う事)
Investigational ATMPs: the Product Specification File	治験用ATMP:製品規格ファイル
6.21. In the case of investigational ATMPs, the level of detail of the specifications and instructions should be adapted to the type of product and to the stage of development. Given the evolution/refinement of the manufacturing process and quality controls that is typical of investigational products, it is important that the level of documentation is sufficient to enable the identification of the specific characteristics of each batch. It is also noted that a deficient characterisation of the product may hinder the acceptability of the results of the clinical trial for the purposes of obtaining a marketing	6.21. 治験用ATMPの場合、規格及び指図の詳細さの水準は製品のタイプと開発の段階に適合させること。治験用製品において典型的である製造工程の進展/改良を考慮に入れて、文書化の水準は各バッチの特性を特定することを可能とするために十分であることが重要である。製品の特性の記述に欠陥があるならば販売承認を得る目的の臨床試験の結果の受け入れを阻害することに留意すること。
6.22. In addition to the specifications and instructions, where products are blinded, the Product Specification File should contain appropriate documentation of the system used to ensure the blinding. Such system should ensure that the blinding is achieved and maintained, while allowing for identification of the product when necessary. The effectiveness of the blinding procedures should be verified.	6.22. 製品が盲検試験用の場合、規格及び指図に加え、製品規格ファイルは盲検を保証する為に用いられたシステムの適切な文書化を含むこと。そのようなシステムは、必要な場合に製品の被検薬が対照薬かの確認を可能とするが、盲検を達成し維持することを保証すること。盲検の手順の有効性を検証すること。
6.23. A copy of the manufacturing order and a copy of the approved label should also be kept as part of the Product Specification File. As the Product Specification File is typically subject to changes, particular attention should be paid in the manufacturing order to the identification of the version that the manufacturer should adhere to.	6.23. 製造指示及び承認されたラベルのコピーも又製品規格ファイルの一部として保管すること。製品規格ファイルは、典型的には変更されるものであるため、製造指示において製造業者が従うべき版の特定に特段の注意を払うこと。
6.24. The information contained in the Product Specification File should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch by the QP and should therefore be accessible to him/her.	6.24. 製品規格ファイルに含まれる情報は特定のバッチのQPによる証明と出荷可否判定のための適合性評価の根拠となるべきものであり、そのために彼/彼女にとってアクセス可能であるべきものである。
6.3. Records/reports	6.3. 記録/報告
6.25. Records provide evidence that the relevant specifications/instructions have been complied with. Records should be made or completed at the time each action is taken. Any change to a record should be approved, signed and dated by authorised persons.	6.25. 記録は該当する規格/指図が遵守されたことを示すエビデンスを提供する。記録は各作業を行った時に作成または記入を済ませること。記録への変更も権限を持った者により承認・署名を受け日付を記載すること。
6.26. The level of documentation will vary depending on the product and stage of development. The records should enable the entire history of a batch to be traced. Additionally, the records/reports should form the basis for assessment of the suitability for certification and release of a particular batch. As a minimum, the following should be	6.26. 文書化の水準は製品及び開発の段階によって異なる。記録は一つのバッチについての全履歴をトレースできるものであること。更に、記録/報告は或るバッチの証明及び出荷判定についての適合性を評価するための基となるものである。最低限以下を文書化すること:
(i) Receipt records for each delivery of raw materials, starting material, bulk, intermediate as well as primary packaging materials. The receipt records should include:	(i) 直接包装材料と共に原料、出発物質、バルク製品、中間製品、の配送毎の受領記録。受領記録は以下を含むこと:
—name of the material on the delivery note and the containers as well as any “inhouse name” and or internal code if appropriate;	—何らかの社内名称及び社内コードと共にその物質の配送票及び包装容器に記載されている物質名;
—supplier’s name and manufacturer’s name;	—供給業者名及び製造業者名
—supplier’s batch or reference number;	—供給業者のバッチまたは参照番号
—total quantity received;	—受領した総量
— date of receipt;	—受領日
—unique receipt number assigned after receipt; and any relevant comment.	—受領後に指定した固有の受領番号; 及び何らかの関連するコメント。
(ii) A batch processing record should be kept for each batch processed; it should contain the following information:	(ii) バッチ加工記録は加工された各バッチについて保持すること; それ以下の情報を含むこと:
—name of the product and batch number;	—製品名及びバッチナンバー
—dates and times of commencement, of critical intermediate stages, and of completion of production;	—製造開始、重要な中間段階、及び完了の日付及び時間;
—quantities and batch number of each starting material;	—各出発原料の量及びバッチナンバー;
—quantities and batch number of critical raw materials;	—重要な原料の量及びバッチナンバー;
—where applicable, quantities and batch number of other materials that are used in the manufacturing process and that can have a critical impact on quality, (e.g. medical devices used in a combined ATMP, materials and consumables that have an inherent biological activity through which they can impact cells, such as mAb coated dishes or	—該当する場合、製造工程で使用され、品質に重要な影響がある他の原材料の量とバッチナンバー(例えば併用ATMPで使用される医療機器、モノクローナル抗体でコーティングした皿またはビーズのような細胞に影響を与え得る内在する生物活性を持つ原料または消耗品);
—confirmation that line-clearance has been performed prior to starting manufacturing operations;	—製造作業開始に先立ってラインクリアランスを実施したことの確認;
—identification (e.g. by means of initials or another suitable system) of the operator who performed each significant step and, where appropriate, of the person that checked these operations;	—各重要段階を実施した作業員が誰であるかの確認(例えばイニシャルまたは他の適切なシステムによる)及び必要に応じてこれらの作業をチェックした者が誰であるかの確認
—a record of the in-process controls;	—工程管理の記録;
—identification of clean room and major equipment used;	—使用したクリーンルーム及び主要な設備がどれであるかの確認;
— the product yield obtained at relevant stages of manufacture; and	—製造の適切な段階での製品収量; 及び
—notes on special problems including details, with signed authorisation for any deviation from the manufacturing instructions.	—製造指図からの如何なる逸脱に関しても署名入りの承認と共に詳細を含めて特別な問題点についての注記。
(iii) Results of release testing.	(iii) 出荷試験の結果
(iv) Environmental monitoring records.	(iv) 環境モニタリング記録
(v) On-going stability program in accordance with Section 12.4 (for authorised ATMPs).	(v) (承認されたATMPに関して)12.4章に従った継続的安定性モニタリングプログラム。

(vi) Outcome of self-inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspections and, where applicable, proposals for corrective measures. Statements on the actions subsequently taken should also be recorded.	(vi) 自己点検の結果を記録すること。報告書は点検中に行われた全ての指摘及び、該当する場合、全ての是正処置の提案を含むこと。その後取られた対策についての記述も又記録すること。
6.27. Any deviations should be recorded and investigated, and appropriate corrective measures should be taken.	6.27. 如何なる逸脱も記録し、究明されること、又適切な是正処置をとること。
6.4. Other documentation	6.4. 他の文書化
6.28. There should be appropriate documentation of policies and procedures to be applied by the manufacturer with a view to safeguard the quality of the product, including:	6.28. 製品品質を守る観点から製造業者により適用されるべき方針及び手順について以下を含む適切な文書化を行うこと:
(i) Qualification of premises and equipment.	(i) 構造設備の適格性確認・
(ii) Validation of manufacturing process (the expectations for investigational ATMPs are described in Section 10.3).	(ii) 製造工程バリデーション(治験用ATMPに関して期待される事項は10.3章に記載されている)。
(iii) Validation of relevant analytical methods.	(iii) 関連する分析法のバリデーション
(iv) Maintenance and calibration of equipment.	(iv) 設備の維持管理及びキャリブレーション。
(v) Cleaning procedures.	(v) 洗浄手順。
(vi) Environmental monitoring.	(vi) 環境モニタリング。
(vii) Investigations into deviations and non-conformances.	(vii) 逸脱及び不適合への究明。
(viii) Procedures for handling of quality complaints and recall of	(viii) 品質に関する苦情及び製品回収の取り扱い手順。
6.29. Logbooks should be kept for equipment used for critical manufacturing and testing operations.	6.29. 重要な製造及び試験操作に使用する設備のログブックを保持すること。
6.30. The documentation of the above policies and procedures should be adjusted to the stage of development. The documentation for phase I and I/II clinical trials can be more limited but it is expected that it becomes more comprehensive in later phases of development.	6.30. 上記の方針及び手順の文書化は開発の段階により調整すること。第1相及びI/II相臨床試験に関する文書化はより限定されたものであり得るが、より後期の開発段階ではより包括的になることが期待される。
6.31. A site master file should be prepared for every site involved in manufacturing of authorised ATMPs. The site master file should provide a high level description of the premises, activities conducted at the site and of the quality system implemented.	6.31. 承認されたATMPの製造に関与する製造所毎にサイトマスターファイルを作成すること。サイトマスターファイルは施設、当該製造所で実施される業務及び実施している品質システムについての高いレベルの記述を提供するものであること。
6.5. Retention of documents	6.5. 文書の保管
6.32. Without prejudice to Section 6.6, batch documentation (i.e. documents in the batch processing record, results of release testing, as well as –where applicable– any data on product related deviations) should be kept for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the QP, whichever is the longest. For investigational medicinal products, the batch documentation must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which	6.32. 6.6章の規定を損なう事なしに、バッチ文書(即ち、該当する場合製品に関連する逸脱についての何らかのデータと共に、バッチ加工記録、出荷試験の結果の文書)は当該バッチが関連するバッチの有効期限後1年、或いはQPIによるバッチの証明に少なくとも5年のいずれか長い方の期間保管すること。治験薬に関しては、バッチ文書は当該バッチが使用された最後の臨床試験の完了あるいは正式な中止から最低5年保管しなければならない。
6.33. It is acceptable that some of the data pertaining to the batch documentation is kept in a separate file, provided that they are readily available and are unequivocally linked to the relevant batch.	6.33. バッチ文書に付属するデータの或るものについては、それらが容易に入手可能で明確に関連するバッチに連結しているならば、別ファイルで保管することが許容される。
6.34. Critical documentation, including raw data (for example relating to validation or stability) that supports information in the marketing authorisation, should be retained whilst the authorization remains in force. However, it is acceptable to retire certain documentation (e.g. raw data supporting validation reports or stability reports) where the data has been superseded by a full set of new data. Justification for this should be documented and should take into account the requirements for retention of batch documentation.	6.34. 販売承認の中の情報を裏付ける生データを含む重要な文書化(例えばバリデーション或いは安定性に関連するデータ)は承認が有効な間保持すること。しかし、データが新たなフルセットのデータにより置き換えられたある種の文書化(例えばバリデーション報告或いは安定性報告を裏付ける生データ)を保存文書から除くことは許容される。これに関する妥当性の説明を文書化し、バッチ文書の保持に関する要求事項を考慮すること。
6.6. Traceability data	6.6. トレーサビリティに関するデータ
6.35. A system that enables the bidirectional tracking of cells/tissues contained in ATMPs from the point of donation, through manufacturing, to the delivery of the finished product to the recipient should be created. Such system, which can be manual or electronic, should be established since the beginning of the manufacture of batches for	6.35. ATMPに含まれる細胞/組織の提供の時点から製造を経て最終製品の投与を受ける人への配送までについて双方向からの追跡を可能とするシステムを作り上げること。そのようなシステムはマニュアルでも電子的でも良いが、臨床使用の為のバッチの製造の開始時点から確立すること。
6.36. In accordance with Article 15 of Regulation 1394/2007, traceability information should also cover raw materials and all substances coming into contact with the cells or tissues. This Section describes the type and amount of data that must be generated and kept by manufacturers of ATMPs.	6.36. 欧州Regulation1394/2007の第15条(製造所及び製品の市場の現地の法規制)に従って、トレーサビリティの情報は細胞或いは組織と接触する原料及び全ての物質もカバーするものであること。本章はATMPの製造業者により作成し保持されなければならないデータのタイプと量を記載する。
6.37. The manufacturer should ensure that the following data is retained for a minimum of 30 years after the expiry date of the product, unless a longer period is provided for in the marketing authorisation:	製造業者は以下のデータについて、より長い期間が販売承認で規定されていない限り、製品の有効期限から最低限30年間保持することを保証すること:
(i) Donation identification code received from the tissue establishment/blood establishment. For cells and tissues that are not covered by Directive 2004/23/EC or Directive 2002/98/EC, such as e.g. cell-lines or cell-banks established outside the EU, information permitting the identification of the donor should be kept.	(i) 組織施設/血液施設から受領した提供の確認コード。例えばEU圏外で確立されたセルライン或いはセルバンクのような、Directive2004/23/EC或いはDirective2002/98/ECではカバーされていない細胞及び組織に関しては、ドナーの確認に関する情報を保持すること。
(ii) Internal code (or other identification system) that is generated by the manufacturer to unequivocally identify the tissues/cells used as starting materials throughout the entire manufacturing process up to the point of batch release. The manufacturer must ensure that the link between the internal code and the donation identification code can always be established. For starting materials not covered by Directive 2004/23/EC or Directive 2002/98/EC, it should be ensured that a link between the internal code and the donor identification can always be	(ii) 出発物質として用いられた組織/細胞をバッチの出荷可否判定の時点までの製造工程の全体を通じて明確に確認するために製造業者により付けられた社内コード(或いは他の確認システム)。製造業者は社内コードと提供確認コードとの連結が常に確立されていることを保証しなければならない。Directive2004/23/EC或いはDirective2002/98/ECではカバーされていない出発物質に関しては、社内コードとドナー確認コードとの連結が常に確立されていることを保証すること。

(iii) Identification (including batch number) of critical raw materials and other substances that come into contact with the cells or tissues used as starting materials that may have a significant impact on the safety of the finished ATMP (e.g. reagents of biological origin, scaffolds, matrices). For biological materials, the identification of the supplier, species and anatomical environment from which materials originate should also be described.	(iii) 重要原料及び最終製品のATMPの安全性に有意な影響がある可能性のある、出発物質として用いられた細胞或いは組織と接触する、他の物質(例えば生物由来の試薬、足場となる担体、マトリックス)の確認(バッチナンバーを含む)。生物学的物質に関しては、供給業者の確認、その物質の起源となった種及び解剖学的環境も又記載すること。
(iv) Where applicable, identification (including batch number) of all other active substances that are contained in the ATMPs.	(iv) 該当する場合、ATMPIに含有されている他の全ての活性物質の確認(バッチナンバーを含めて)。
6.38. When xenogeneic cells are used as starting materials for ATMPs, information permitting the identification of the donor animal should be kept for 30 years.	6.38. 異種動物の細胞がATMPの出発物質として用いられている場合、ドナー動物の確認を含む情報を30年間保持すること。
6.39. Traceability data should be kept as auditable documents. It is acceptable that it is kept outside the batch processing record, provided that they are readily available and are unequivocally linked to the relevant medicinal product. The storage system should ensure that traceability data may be accessed rapidly in case of an adverse	6.39. トレーサビリティデータは監査可能な文書として保持すること。それをバッチ加工記録と別に保持することは、容易に見ることが出来、該当する医薬品と明確に連結しているならば許容できる。保管システムは患者に副作用があった場合トレーサビリティデータが速やかにアクセスできることを保証するものであること。
6.40. By means of a written agreement, the responsibility for the retention of the traceability data may be transferred to the marketing authorisation holder/sponsor.	6.40. 文書化した契約によって、トレーサビリティデータの保管の責任を販売承認保持者/治験のスポンサーに移管しても良い。
7. Starting and raw materials	7. 出発物質及び原料
7.1 General principles	7.1 一般原則
7.10. The quality of starting and raw materials is a key factor to consider in the production of ATMPs. Particular attention should be paid to avoiding contamination and to minimising as much as possible the variability of the starting and raw materials. Specifications related to the product (such as those in Pharmacopoeia monographs, marketing/clinical trial authorisation), will dictate whether and to what stage substances and materials can have a defined level of bioburden or need to be sterile. Prior to introduction in the manufacturing process, the conformity to the relevant requirements should be	7.10. 出発物質及び原料の品質はATMPの製造において考慮すべき主要な要因である。出発物質及び原料の汚染を避け、変動をできる限り最小限とするために特別の注意を払うこと。製品に関連する規格(例えば局方のモノグラフ、販売/治験承認、におけるもの)は、使用する物質及び原料が規定されたバイオバーデンの水準にあるか否か、無菌である必要があるか否か、又どの段階までにそうなるべきかを示している。製造工程に投入する前に関連する要求事項への適合性をチェックすること。
7.11. The use of antimicrobials may be necessary to reduce bioburden associated with the procurement of living tissues and cells. However, it is stressed that the use of antimicrobials does not replace the requirement for aseptic manufacturing. When antimicrobials are used, they should be removed as soon as possible, unless the presence thereof in the finished product is specifically foreseen in the marketing authorisation/clinical trials authorisation (e.g. antibiotics that are part of the matrix of the finished product). Additionally, it is important to ensure that antibiotics or antimicrobials do not interfere with the sterility testing, and that they are not present in the finished product (unless specifically foreseen in the marketing authorisation/clinical trial	7.11. 生きている組織及び細胞の調達に伴うバイオバーデンを低減するために抗生物質の使用が必要な場合がある。しかし、抗生物質の使用は無菌製造の必要性を代替するものでないことが強調される。抗生物質が用いられた場合、最終製品中に存在する事が販売承認/治験承認において特に预见される(例えば最終製品の母材の一部である抗生物質)のでない限り、可能な限り速やかに除去されるべきである。更に、抗生物質或いは抗菌剤は無菌試験を阻害しないことと、(販売承認/治験承認において特に预见されるのでない限り)最終製品に存在しないことを保証することが重要である。
7.2. Raw Materials	7.2. 原料
7.12. Raw materials should be of suitable quality having regard to the intended use. In particular, the growth promoting properties of culture media should be demonstrated to be suitable for its intended use.	7.12. 原料は意図する用途を考慮して適切な品質であること。特に、培地の生育促進作用は意図した用途に適したものであることを示すこと。
7.13. As far as possible, raw materials used in the manufacturing of ATMPs should take into consideration the Ph. Eur 5.2.12 general chapter on raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal products. While raw materials should be of pharmaceutical grade, it is acknowledged that, in some cases, only materials of research grade are available. The risks of using research grade materials should be understood (including the risks to the continuity of supply when larger amounts of product are manufactured). Additionally, the suitability of such raw materials for the intended use should be ensured, including –where appropriate– by means of testing (e.g. functional test, safety test).	7.13. 可能な限り、ATMPの製造に用いられる原料はPh. Eur 5.2.12 general chapter on raw materials of biological origin for the production of cell based and gene therapy medicinal productsを考慮すること。原料は医薬品のグレードであるべきであるが、或る場合には研究用のグレードしか入手できない場合があることは認められる。研究グレードの原料を使用することのリスクを理解すること(より多くの量の製品が製造される際の供給の継続性に対するリスクを含めて)。更に、そのような原料の意図した用途に対する適切性を、該当する場合は試験することにより(例えば機能試験、安全性試験)保証すること。
7.14. Specifications for raw materials should be set as explained in Section 6.2. In the case of critical raw materials, the specifications should include quality requirements to ensure suitability for the intended use, as well as the acceptance criteria. For authorised ATMPs, these quality requirements should be agreed with the supplier(s) (“agreed specifications”). For investigational ATMPs, the technical specifications for the critical raw materials should be agreed with the suppliers whenever possible. The assessment whether a specific raw materials is critical should be done by the manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) having regard to the specific risks. The decisions taken should be documented. The agreed specifications should cover aspects of the production, testing and control, and other aspects of handling and distribution as appropriate. The specifications set should be in compliance with the terms of the marketing authorisation or clinical	7.14. 原料の規格を6.2章で述べられているように設定すること。重要原料の場合、規格は受け入れ基準と共に意図した用途への適合性を保証する品質要求事項を含むこと。承認されたATMPの場合これらの品質要求事項は供給業者と合意されたものであること(合意規格)。治験用ATMPIに関しては、重要原料の技術的規格は可能な限り供給業者と合意されたものであること。特定の原料が重要であるか否かの評価はその物のリスクを考慮して製造業者(或いは、場合により治験のスポンサー或いは販売承認保持者)により行われること。行われた決定は文書化すること。合意規格は製造の特徴、試験管理の特徴、その他、適切な流通や取扱いの特徴等をすべてカバーすること。これら規格は販売承認・治験承認に適合していること。

<p>7.15. The ATMP manufacturer should verify compliance of the supplier's materials with the agreed specifications. The level of supervision and further testing by the ATMP manufacturer should be proportionate to the risks posed by the individual materials. Reliance on the certificate of analysis of the supplier is acceptable if all the risks are duly understood and measures are put in place to eliminate the risks or mitigate them to an acceptable level (e.g. qualification of suppliers). For raw materials that are authorised as medicinal products in the EU (e.g. cytokines, human serum albumin, recombinant proteins) the certificate of analysis of the supplier is not required. Where available, the use of authorised medicinal products is encouraged.</p>	<p>7.15. ATMP製造業者は供給業者の原材料の、合意した規格への適合性を検証すること。ATMP製造業者による管理及び更なる試験の水準は個々の原材料によりもたらされるリスクに比例するものであること。供給業者の試験成績表に依存することは、全てのリスクが然るべく理解され、全てのリスクを除去するか許容できる水準まで低減するための対策(例えば、供給業者の適格性確認)が立てられているならば許容できる。EUにおいて医薬品として承認されている原料(例えば、サイトカイン、ヒト血清アルブミン、遺伝子組み換えタンパク)に関しては供給業者の試験成績表は必要とされない。入手可能な場合は承認された医薬品の使用が勧められる。</p>
<p>7.16. The risk of contamination of raw materials of biological origin during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on viral and microbial safety and Transmissible Spongiform Encephalopathy ("TSE"). Compliance with the latest version of the Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products is required. Where there is a potential mycoplasma contamination risk associated with a raw material, the ATMP manufacturer should filter the material prior to use (0.1 µ m filter), unless the supplier of the raw material has certified that the raw</p>	<p>7.16. 生物学的起源の原料がサプライチェーンを通る過程での汚染のリスクを、ウイルス及び微生物の安全性、及び感染性海綿状脳症(TSE)に特に意識して評価すること。Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Products (製造所の存在する現地及び製品の市場、治験施設の現地のウイルス、微生物、TSE安全性に関する法規制)の最新版の遵守が必要である。原料に伴うマイコプラズマ汚染のリスクの可能性がある場合、ATMP製造業者は、その原料は試験されておりマイコプラズマが存在しないということを原料の供給業者が証明しない限り、その原料を使用前に(0.1 µ m filterで)ろ過すること。</p>
<p>7.17. The risk of contamination from other materials that come into direct contact with manufacturing equipment or the product (such as media used for process simulation tests and lubricants that may contact the product) should also be taken into account.</p>	<p>7.17. 製造設備或いは製品と直接接する他の原料(例えば培地充填試験に使用される培地及び製品と接触する可能性がある潤滑剤)からの汚染のリスクも考慮すること。</p>
<p>7.18. Raw materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels for critical raw materials should bear at least the following information:</p>	<p>7.18. 保管区域にある原料は適切に表示すること。重要原料の表示は少なくとも以下の情報を含むこと:</p>
<p>(i) the designated name of the product and the internal code reference (if applicable);</p>	<p>(i) 製品の名称及び(該当する場合)社内のコード;</p>
<p>(ii) a batch number given at receipt;</p>	<p>(ii) 受領時付けられたバッチナンバー;</p>
<p>(iii) storage conditions;</p>	<p>(iii) 保管条件;</p>
<p>(iv) the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);</p>	<p>(iv) 内容物の状態(例えば、判定待ち、試験中、合格、不合格)</p>
<p>(v) an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.</p>	<p>(v) 有効期限、或いはその日以降は再試験が必要になる日。</p>
<p>7.19. When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label. The use of automated systems (e.g. use of barcodes) is permissible.</p>	<p>7.19. 完全にコンピュータ化された保管システムが用いられている場合、上記の情報が全て表示上に読み取れるようになっていない必要はない。自動化されたシステム(例えば、バーコード)の使用は許容される。</p>
<p>7.20. Only raw materials that have been released by the person responsible for quality control should be used.</p>	<p>7.20. 品質管理の責任者により使用許可判定された原料のみ使用すること。</p>
<p>7.21. The ATMP manufacturer should put in place appropriate measures to ensure that critical raw materials can be traced in order to facilitate recall of products if necessary.</p>	<p>7.21. ATMP製造業者は重要原料について、必要な場合製品の回収を容易にするためにトレースできることを保証する適切な対策を講じておくこと。</p>
<p>7.3. Starting Materials</p>	<p>7.3. 出発物質</p>
<p>7.22. The donation, procurement and testing of human tissues and cells used as starting materials should be in accordance with Directive 2004/23/EC. For blood-derived cells, compliance with Directive 2002/98/EC regarding donation, procurement and testing is likewise acceptable. The accreditation, designation, authorisation or licensing of the supplier of starting materials as provided for under the legislation above-referred should be verified.</p>	<p>7.22. 出発物質として用いられるヒト組織および細胞の提供、調達及び試験はDirective 2004/23/ECに従って行うこと。血液由来の細胞に関しては、提供、調達及び試験についてはDirective 2002/98/ECを遵守することで同様に受け入れられる。出発物質の供給業者が、上記で参照された法規制の下で規定された認定、指定、承認或いは許可を受けていることを確認しておくこと。</p>
<p>7.23. When the cells/tissues used are outside the scope of the Directive 2004/23/EC or as appropriate- Directive 2002/98/EC (e.g. cell-lines/cell banks established outside the EU, or cells procured before the entry into force thereof), the ATMP manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) should take appropriate steps to ensure the quality, safety and traceability thereof, in accordance with the terms of the marketing authorization/clinical</p>	<p>7.23. 使用される細胞/組織がDirective 2004/23/EC或いは場合により Directive 2002/98/ECの適用範囲外である場合(例えば、EU圏外で確立されたセルライン/セルバンク、或いは当該法規制が発効する前に作成された細胞)、ATMP製造業者(或いは、場合により治験スポンサー或いは販売承認保持者)は、販売承認/治験承認の要件に従って、それらの品質、安全性、トレーサビリティを保証するために適切な対策をとること。</p>
<p>7.24. The ATMP manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) should establish quality requirements for the starting materials (specifications) which should be agreed with the supplier(s). These agreed specifications should cover aspects of the production, testing and control, storage, and other aspects of handling and distribution as appropriate. Depending on the product's characteristics, testing in addition to that foreseen in the Directive 2004/23/EC (or as appropriate- Directive 2002/98/EC) may be required. The agreed specifications should be in compliance with the terms of the marketing authorisation or clinical trial authorisation.</p>	<p>7.24. ATMP製造業者(或いは該当する場合、治験スポンサー或いは販売承認保持者)は、供給業者と合意した出発物質の品質要件(規格)を確立すること。これらの合意された規格は製造、試験及び管理、保管及び取り扱い、配送等の他の面についても包含すること。Directive 2004/23/EC(或いは場合によりDirective 2002/98/EC)にある項目に加え、製品特性に応じた試験が必要であろう。合意された規格は販売承認或いは治験承認の要件に適合したものであること。</p>
<p>7.25. The ATMP manufacturer should verify compliance of the supplier's materials with the agreed specifications. The level of supervision and further testing by the ATMP manufacturer should be proportionate to the risks posed by the individual materials.</p>	<p>7.25. ATMP製造業者は、供給業者の原料が合意された規格に適合していることを検証すること。ATMP製造業者による監督及び更なる試験の水準は個々の原料によりもたらされるリスクに比例したものであること。</p>

<p>7.26. Blood establishments and tissue establishments authorised and supervised in accordance with Directive 2002/98/EC or Directive 2004/23/EC do not require additional audits by the ATMP manufacturer regarding compliance with the requirements on donation, procurement and testing provided for under the national law of the Member State where the blood/tissue establishment is located. It is, however, recommended that the agreement between the ATMP manufacturer and the blood/tissue establishment foresees the possibility for the ATMP manufacturer to audit the blood/tissue establishment. Moreover, if the agreed specifications foresee requirements which imply that the blood/tissue establishment should carry out activities in addition to those authorised and supervised by the competent authority in accordance with Directive 2002/98/EC or Directive 2004/23/EC (e.g. additional testing), adequate supervision in</p>	<p>7.26. Directive 2002/98/EC 或いは Directive 2004/23/ECにより承認を受け監督を受けている血液施設及び組織施設は、それらが存在している地域の国の法律の下で規制を受ける提供、調達及び試験の要件への適合性に関してATMP製造業者による更なる監査を受ける必要はない。しかし、ATMP製造業者と血液/組織施設との間の取決めにおいてATMP製造業者による監査が出来るようにしておくことを推奨する。更に合意された規格が、Directive 2002/98/EC 或いは Directive 2004/23/ECに従って管轄当局により承認され、監督される業務に加えて実施すべき血液/組織施設の業務を包含する要求事項を含んでいるならば、追加の要求事項に関する適切な監督を行うこと。</p>
<p>7.27. In addition to the specifications for the starting materials, the agreement between the ATMP manufacturer (or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder) and the supplier (including blood and tissue establishments) should contain clear provisions about the transfer of information regarding the starting materials, in particular, on tests results performed by the supplier, traceability data, and transmission of health donor information that may become available after the supply of the starting material and which may have an impact on the quality or safety of the ATMPs manufactured therefrom.</p>	<p>7.27. ATMP製造業者(或いは場合により治験スポンサー或いは販売承認保持者)と供給業者(血液及び組織施設を含めて)との間の取決めは、出発物質の規格に加えて、出発物質に関する情報の伝達、とりわけ供給業者が実施した試験の結果、トレーサビリティデータ、出発物質の受け渡し後に入手可能となったところのそれらの出発物質から製造されたATMPの品質及び安全性に影響があり得るドナーの健康に関する情報の伝達について明確な規定を含むこと。</p>
<p>7.28. The risk of contamination of the starting materials during their passage along the supply chain must be assessed, with particular emphasis on viral and microbial safety and Transmissible Spongiform Encephalopathy ("TSE"). Compliance with the latest version of the Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary</p>	<p>7.28. 出発物質のサプライチェーンを通過する間の汚染のリスクについて、ウイルス及び微生物の安全性及び伝染性海綿状脳症(TSE)に特に注意して評価すること。Note for Guidance on Minimising the Risk of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy (TSE) Agents via Human and Veterinary Medicinal Productsの最新版への適合が必要である。</p>
<p>7.29. Only starting materials that have been released by the person responsible for quality control should be used.</p>	<p>7.29. 品質管理の責任者により使用許可判定された出発物質のみ使用すること。</p>
<p>7.30. Where the results from the test(s) required to release the starting materials take a long time (e.g. sterility test), it may be permissible to process the starting materials before the results of the test(s) are available. The risk of using a potentially failed material and its potential impact on other batches should be clearly assessed and understood. In such cases, the finished product should only be released if the results of these tests are satisfactory, unless appropriate risk mitigation measures are implemented (see also Section</p>	<p>7.30. 出発物質の使用可否判定に必要な試験の結果が出るまで長時間を要する場合(例えば無菌試験)、その出発物質を試験結果が入手可能となる前に加工することが許容できる。不合格となる可能性がある原料を使うリスクと他のバッチへの影響を明確に評価し、理解すること。そのような場合、最終製品は適切なリスク低減策が実施されない限り(11.3.2章参照)これらの試験結果が満足すべきものであった場合のみ出荷可の判定を行うこと。</p>
<p>7.31. Starting materials in the storage area should be appropriately labelled. Labels should bear at least the following information:</p>	<p>7.31. 保管区域での出発物質は適切に表示を行うこと。表示は少なくとも以下の情報を含むこと:</p>
<p>(i) the designated name of the product and the internal code reference (if applicable);</p>	<p>(i) 製品の名称及び社内コードの参照(該当する場合);</p>
<p>(ii) a batch number given at receipt;</p>	<p>(ii) 受領時に付けられたバッチナンバー;</p>
<p>(iii) storage conditions;</p>	<p>(iii) 保管条件;</p>
<p>(iv) the status of the contents (e.g. in quarantine, on test, released, rejected);</p>	<p>(iv) 内容物の状態(例えば、判定待ち、試験中、合格、不合格)</p>
<p>(v) an expiry date or a date beyond which retesting is necessary.</p>	<p>(v) 有効期限或いはその日以降再試験が必要な日付。</p>
<p>7.32. When fully computerised storage systems are used, all the above information need not necessarily be in a legible form on the label. The use of automated systems (e.g. use of barcodes) is permissible.</p>	<p>7.32. 全自動化された保管システムが用いられている場合、上記全ての情報が表示上に判読できるようになっている必要はない。自動システム(例えばバーコード)の使用も許容できる。</p>
<p>Processing of starting materials</p>	<p>出発物質の加工</p>
<p>7.33. The quality of ATMPs is dependent on the quality of the starting materials. Cells and tissues of human origin must comply with the donation, procurement and testing requirements provided for under Directive 2004/23/EC or –as appropriate– Directive 2002/98/EC. The further processing/manufacturing thereof should take place in a GMP environment.</p>	<p>7.33. ATMPの品質は出発物質の品質に依存する。ヒト由来の細胞及び組織はDirective 2004/23/EC 或いは該当する場合Directive 2002/98/ECに規定されている提供、調達、及び試験の要求事項に適合しなければならない。その後の加工/製造はGMPの環境(体制)の下で実施すること。</p>
<p>7.34. However, where steps like washing or preservation are needed to make the cells/tissues available, this can also take place at the tissue/blood establishment under the requirements of Directive 2004/23/EC or –as appropriate– Directive 2002/98/EC.</p>	<p>7.34. しかし、細胞/組織を入手可能とするために洗浄或いは保存のような工程が必要な場合、これをDirective 2004/23/EC 或いは該当する場合Directive 2002/98/ECの要求事項に従う組織/血液施設で実施することがあり得る。</p>
<p>7.35. In exceptional cases, it may be acceptable that the manufacture of an ATMP starts from already available cells or tissues where some initial processing/manufacturing steps have been performed outside of the GMP environment, provided it is impossible to replace such material with GMP-compliant material. The use of cells that have been separated/isolated and preserved outside a GMP environment for the manufacture of an ATMP should remain exceptional and it is only possible if a risk analysis is performed to identify the testing requirements necessary to ensure the quality of the starting material. The overall responsibility for the quality – as well as the impact thereof on the safety and efficacy profile of the product – lies with the ATMP manufacturer (and/or, as appropriate, the sponsor or marketing authorisation holder), even if the activities have been outsourced. The release of such cells/tissues for use in the manufacturing process should be done by the person responsible for quality control after verifying the quality and safety thereof. Additionally, the competent authorities should agree to the control strategy in the context of the assessment of the marketing authorisation application/clinical trial</p>	<p>7.35. 例外的に、GMP適合の原料に置き換えることが不可能な場合、ATMPの製造をいくつかの初期の加工/製造工程をGMP環境外で実施された既存の細胞或いは組織から開始することが許容される。GMP環境外で分離/単離及び保存された細胞のATMP製造の為の使用は例外であり、出発物質の品質を保証するために必要な試験の要求事項を特定する為にリスク評価が実施された場合においてのみ可能である。製品の安全性及び有効性のプロファイルへの影響と共に品質への全般責任は、作業が外注されたとしてもATMP製造業者(及び該当する場合、治験依頼者或いは販売承認保持者)にある。そのような細胞/組織の製造工程での使用可否判定はそれらの品質及び安全性を検証した後に品質管理に責任を有する者により行われること。更に、管轄当局は販売承認申請/治験承認申請の審査に関連してその管理戦略に同意すること。</p>

<p>7.36. In the case of vectors and naked plasmids used as starting materials for the manufacturing of gene therapy medicinal products, the principles of GMP apply from the bank system used to manufacture the vector or plasmid used for gene transfer.</p>	<p>7.36. 遺伝子治療用医薬品の製造の出発物質として使用されるベクターや裸のプラスミドの場合、GMPの原則は遺伝子導入に用いられるベクター或いはプラスミドを製造するために用いられるバンクシステムから適用される。</p>
<p>Additional considerations for xenogeneic cells and tissues:</p>	<p>異種細胞及び組織に関して更に考慮すべき事項</p>
<p>7.37. The use of xenogeneic cells/tissues in the manufacture of ATMPs poses additional risks of transmitting known and unknown pathogens to humans, including the potential risk of introducing new infectious diseases. The selection of donor animals must therefore be strictly controlled. Source/donor animals should be healthy and should be specific pathogen free (SPF) and be raised in SPF conditions, including health monitoring. The donor/source animal should have been bred in captivity (barrier facility) specifically designed for this purpose. In the manufacture of ATMPs, it is not acceptable to use xenogeneic cells and tissues from wild animals or from abattoirs. Cells and tissues of founder animals similarly should not be used.</p>	<p>7.37. ATMPの製造における異種細胞/組織の使用は新たな感染症を持ち込むリスクの可能性を含め、既知及び未知の病原体をヒトに伝播するという更なるリスクをもたらす。そのために、提供動物の選定は厳格に管理しなければならない。由来/提供動物は健康であること、特定病原体を持たない(SPF)こと、そして健康状態のモニタリングを含むSPF状態で飼育されたものであること。由来/提供動物はこの目的の為に特に設計された飼育施設(バリア施設)において繁殖されたものであること。ATMPの製造においては野生動物或いは屠畜場からの異種細胞及び組織を使用することは許容されない。同様の意味で遺伝子導入した初代動物の細胞及び組織は使用しないこと。</p>
<p>7.38. Appropriate measures should be implemented to identify and prevent incidents that negatively affect the health of the source/donor animals or that could negatively impact on the barrier facility or the SPF status of the source/donor animals. In addition to compliance with TSE regulations, other adventitious agents that are of concern (zoonotic diseases, diseases of source animals) should be monitored and recorded. Specialist advice should be obtained in establishing the</p>	<p>7.38. 由来/提供動物の健康に好ましくない影響を及ぼす事例、或いは由来/提供動物のバリア施設或いはSPF状態に好ましくない影響を及ぼす事例を発見し、防止するための適切な対策を実施すること。TSE規制の遵守に加え、懸念される他の病原体(ヒトに伝染する動物疾患、由来動物の疾患)についてもモニターし、記録すること。モニタリングプログラムの確立においては専門家のアドバイスを得ること。</p>
<p>7.39. Instances of ill-health occurring in the herd should be investigated with respect to the suitability of in-contact animals for continued use (in manufacture, as sources of starting and raw materials, in quality control and safety testing). The decisions taken must be documented. A look-back procedure should be in place which informs the decision making process on the continued suitability of the biological active substance or medicinal product in which the animal sourced cells/tissues have been used or incorporated. This decision-making process may include the re-testing of retained samples from previous collections from the same donor animal (where applicable) to establish</p>	<p>7.39. 動物群で発生した不健康の状況は接触している動物の継続した使用(製造においては出発物質及び原料としての使用、品質管理及び安全性試験においての使用)の適切性に関して究明すること。行われた決定について文書化しなければならない。動物由来の細胞/組織が使用されたか或いは含まれている生物学的活性を有する物質或いは生物学的製剤が引き続き適切であると決定した過程を知らせるルックバック手順がなければならない。この決定手順には、提供動物がいつまで陰性であったかを確認するための同一提供動物からの以前の採取での保存サンプル(該当する場合)の再試験を含んでも良い。</p>
<p>7.40. The withdrawal period of therapeutic agents used to treat source/donor animals must be documented and used to determine the removal of those animals from the programme for defined periods.</p>	<p>7.40. 由来/提供動物の治療に用いられた治療剤の投与終了後の期間を文書化し、これら動物の一定期間のドナープログラムからの除外を決定するために用いなければならない。</p>
<p>8. Seed lot and cell bank system</p>	<p>8. シードロット及びセルバンクシステム</p>
<p>8.10. It is recommended that the system of master and working seed lots/cell banks is used for allogeneic products which do not require a match between the donor and the patient. However, the establishment of seed lots/cell banks is not mandatory.</p>	<p>8.10. ドナーと患者のマッチングを必要としない同種製品に関しては、マスター及びワーキングシードロット/セルバンクのシステムを使用することが推奨される。しかし、シードロット/セルバンクの確立は強制ではない。</p>
<p>8.11. When seed lots and cell banks, including master and working generations are used, they should be established under appropriate conditions, including compliance with GMP as provided for in these Guidelines. This should include an appropriately controlled environment to protect the seed lot and the cell bank and the personnel handling it. During the establishment of the seed lot and cell bank, no other living or infectious material (e.g. virus, cell lines or cell strains) should be handled simultaneously in the same area.</p>	<p>8.11. シードロット及びセルバンクがマスター及びワーキングの代を含めて使用された場合、それらはこのガイドラインで規定されているようにGMPに適合することを含めて、適切な条件の下で確立されたものであること。これにはシードロット、セルバンク、そしてそれを扱う従業員を保護するための適切に管理された環境を含むこと。シードロット及びセルバンクの確立の間は他の生物或いは感染性物質(例えばウイルス、セルライン、或いは細胞株)を同一区域で同時に取り扱わないこと。</p>
<p>8.12. The number of generations (doublings, passages) should be consistent with specifications in the marketing authorisation/clinical trial authorisation.</p>	<p>8.12. 代数(倍加、継代)は販売承認/治験承認での規格と整合していること。</p>
<p>8.13. For stages prior to the master seed or cell bank generation, documentation should be available to support traceability including issues related to components used during development with potential impact on product safety (e.g. reagents of biological origin) from initial sourcing and genetic development if applicable.</p>	<p>8.13. マスターのシード或いはセルのバンク作成以前の段階に関しては、該当する場合は初期の調達及び遺伝子の開発の段階から開発時に使用した成分に関して製品の安全性に影響する可能性がある問題を含めたトレーサビリティを裏付けるための文書が入手可能であること。</p>
<p>8.14. However, it is acknowledged that comprehensive information may not be available for seed lots and cell banks established in the past (i.e. prior to the entry into force of Regulation 1394/2007). The use of starting materials coming from such seed lots/cell banks can only be accepted in exceptional cases and provided that there is extensive characterisation to compensate for the missing information. Additionally, the competent authorities should agree to the strategy in the context of the assessment of the marketing authorisation application/clinical trial authorisation application.</p>	<p>8.14. しかし、過去に確立されたシードロット及びセルバンク(即ち Regulation 1394/2007の施行前)に関しては包括的な情報が入手可能ではないという事が認められている。そのようなシードロット/セルバンク由来の出発物質の使用は例外的な場合に不明な情報を相殺するような広範な特性解析がある場合にのみ受け入れられる。更に、管轄当局は販売承認申請/治験承認申請の審査に関連してその戦略に同意する。</p>
<p>8.15. Cell bank safety testing and characterisation are important for batch-to-batch consistency and to prevent contamination with adventitious agents. Seed lots and cell banks should be stored and used in such a way as to minimize the risks of contamination (e.g. stored in the vapour phase of liquid nitrogen in sealed containers) or alteration. Control measures for the storage of different seeds/cells in the same area or equipment should prevent mixup and take account the infectious nature of the materials to prevent cross-contamination.</p>	<p>8.15. セルバンクの安全性試験と特性解析はバッチ間の一貫性と感染性物質による汚染防止の為に重要である。シードロット及びセルバンクは汚染或いは変質のリスクを最小限とするような方法で保管し、使用すること(例えば、密封容器中で液体窒素の蒸気相に保管)。同一区域或いは設備内で異なったシード/セルの保管を管理するための対策は混同を防止するものであること、そしてクロスコンタミを防止するためにその物質の感染性を考慮したものであること。</p>
<p>8.16. Storage containers should be sealed, clearly labelled and kept at an appropriate temperature. A stock inventory must be kept. The storage temperature should be continuously monitored and records retained. Depending on criticality, alarm systems should be considered. Where used, the liquid nitrogen level should also be monitored. Deviation from set limits and corrective and preventive action taken</p>	<p>8.16. 保管容器は密閉され、明確に表示され、適切な温度に保持されること。保管在庫記録を維持すること。保管温度は連続的にモニターされ、記録を保管すること。重要度に応じてアラームシステムを考慮すること。液体窒素を用いる場合、液面もモニターすること。設定した限度からの逸脱及び取られた是正処置予防措置を記録すること。</p>

8.17. Following the establishment of cell banks and master and viral seed lots, quarantine and release procedures should be followed. Evidence of the stability and recovery of seeds and banks should be documented and records should be kept in a manner permitting trend evaluation. In the case of investigational ATMPs, a gradual approach is acceptable. Thus, preliminary stability data (e.g. from earlier phases of development or from suitable cell models) should be available before the product is used in a clinical trial, and the stability data should be built-up with real-life data as the clinical trial progresses.	8.17. セルバンク、マスター及びウイルスシードロットの確立に次いで、結果待ち及び使用可否判定の手順に従うこと。シード及びバンクの安定性及び復元について文書化し記録を傾向評価が出来るように保管すること。治験用のATMPの場合段階的なアプローチが許容される。即ち、製品が臨床試験に使用される前に初期の安定性データ(例えば、開発初期のデータから、或いは適切な細胞モデルから)が入手可能なこと、そして同時並行の安定性データを臨床試験の進行と共に積み上げてゆくこと。
8.18. Containers removed from the cryostorage unit, can only be returned to storage if it can be documented that adequate conditions have been maintained.	8.18. 凍結保存設備から取り出した(シードの)容器は、適切な状態が維持されたことが文書化できる場合にのみ戻すことが出来る。
8.19. Access to cell banks should be limited to authorised personnel.	8.19. セルバンクへのアクセスは許可された従業員に限定すること。
Cell Stock	細胞のストック
8.20. Cell-based products are often generated from a cell stock obtained from a limited number of passages. In contrast with the two tiered system of master and working cell banks, the number of production runs from a cell stock is limited by the number of aliquots obtained after expansion and does not cover the entire life cycle of the product. Cell stock changes (including introduction of cells from new donors) should be addressed in the marketing authorisation/clinical trial authorisation and the conditions therein should be complied with.	8.20. 細胞に基づく製品はしばしば限定された継代数の細胞ストックから作られる。マスター及びワーキングセルバンクの2段階のシステムに対して、増殖後に得られる回分数によって細胞ストックからの製造回数には限定され、製品のライフサイクル全体をカバーすることはない。細胞ストックの変更(新たなドナーからの細胞の導入を含めて)は販売承認/治験承認において焦点をあてること、そしてその条件を遵守すること。
8.21. It is desirable to split stocks and to store the split stocks at different locations so as to minimize the risks of total loss. The controls at such locations should provide the assurances outlined in the preceding paragraphs.	8.21. ストックを分割し、全体を失うリスクを最小限とする為に、分割されたものを異なった場所に保管しておくことが望ましい。そのような場所での管理は前の節で述べた保証を提供するものであること。
8.22. When cell stocks are used, the handling, storage and release of cells should be done in accordance with the principles outlined above for cell banks.	8.22. 細胞ストックを用いた場合は、細胞の取り扱い、保管、及び使用可否判定を上記のセルバンクについて述べた原則に従って行うこと。
Cell stocks/banks and viral seed stocks established outside of GMP conditions prior to the entry into force of Regulation 1394/2007	Regulation 1394/2007発効前にGMPの条件外で確立された細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードストック
8.23. The establishment of new cell stocks/banks and viral seed stocks should be done in accordance with GMP. In exceptional and justified cases, it might be possible to accept the use of cell stocks/cell banks and viral seed stocks that were generated prior to the entry into force of Regulation 1394/2007 without full GMP compliance. In these cases, a risk analysis should be conducted to identify the testing requirements necessary to ensure the quality of the starting material. In all cases, the overall responsibility for the quality – as well as the impact thereof on the safety and efficacy profile of the product – lies with the ATMP manufacturer and/or –as appropriate– the sponsor or marketing authorisation holder.	8.23. 新たな細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードはGMPに従って行うこと。例外的で妥当性を示した場合において、Regulation 1394/2007の発効前にGMPに完全には適合せずに作成された細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードを使用することを許容することが可能な場合がある。このような場合、出発物質の品質を保証する為に必要な試験の要求事項を特定する為にリスク評価を行うこと。全ての場合、製品の安全性及び有効性のプロファイルに対するその影響と共に品質への全般的責任はATMP製造業者、及び/又は該当する場合治験のスポンサー或いは販売承認保持者にある。
8.24. The use of starting materials from cell stocks/cell banks and viral seed stocks generated prior to the entry into force of Regulation 1394/2007 outside of GMP conditions should be approved by the competent authorities in the context of the assessment of the marketing authorisation application/clinical trial authorisation	8.24. Regulation 1394/2007の発効前にGMPの条件外で作成された細胞ストック/セルバンク及びウイルスシードストックからの出発物質の使用は、販売承認申請/治験承認申請の審査において管轄当局により承認されたものであること。
9. Production	9. 製造
9.1. General principles	9.1. 一般原則
9.10. Production operations, including filling, packaging and –as applicable– cryopreservation should follow clearly defined procedures designed to ensure the quality of the product, consistent production (appropriate to the relevant stage of development), and to comply with the requirements set in the relevant manufacturing and	9.10. 充填、包装、及び該当する場合、凍結保存を含む製造作業は製品品質と一貫した製造(関連した開発の段階に対して適切な)を保証する為に設計された明確に規定された手順に従うこと、そして関連する販売承認/治験承認で設定された要求事項を遵守すること。
9.11. In case of investigational ATMPs, the knowledge and understanding of the product may be limited, particularly for early phases of clinical trials (phase I and I/II). It is therefore acknowledged that the manufacturing process (including quality controls) may need to be adapted as the knowledge of the process increases. In the early phases of development, it is critical to carefully control and document the manufacturing process. It is expected that the manufacturing process and quality controls become more refined as development	9.11. 治験用ATMPの場合、特に初期の臨床試験(第I相及びI/II相)に関しては、製品知識および理解は限定されているであろう。従って、製造工程(品質管理を含めて)は工程知識が増加するに従って調整する必要があることは認められている。開発の初期では製造工程を注意深く管理して文書化することが重要である。製造工程と品質管理は開発が進むにつれてより高度になることが求められる。
9.12. Manufacturing processes and their control strategies should be reviewed regularly, and they should be improved as appropriate. While this is especially relevant during the early phases of clinical trials, it is also important to consider steps necessary to reduce process variability and to enhance reproducibility at the different stages of the	9.12. 製造工程及びその管理戦略は定期的に見直しを行うこと、そして必要に応じて改善すること。この事は特に初期の臨床試験の段階において該当するが、製品ライフサイクルのその他の段階においても工程変動を低減し再現性を高めるために必要な対策を考えることは重要である。
9.13. When any new manufacturing formula or manufacturing process is adopted, steps should be taken to demonstrate its suitability. The effects of changes in the production in relation to the quality of the finished product and consistent production (appropriate to the relevant stage of development) should be considered prior to implementation. Any change to the manufacturing formula or manufacturing method should be managed in accordance with the principles set out in Section	9.13. 新たな製造手順或いは製造工程が適用される場合にはその適切性を示すための対応を行うこと。製造における変更、最終製品の(開発の段階に対応した)品質及び一貫した製造に関する影響を実施前に考察すること。製造手順或いは製造方法への如何なる変更も6.2章に述べられた原則に従って管理すること。
9.14. Any deviation from instructions or procedures should be avoided as far as possible. If a deviation occurs, it should be approved in writing by a responsible person (after having assessed the impact thereof on quality, safety and efficacy), with the involvement of the QP as appropriate. Deviations should be investigated with a view to identify the root cause and to implement corrective and preventive measures	9.14. 指図或いは手順からの如何なる逸脱も可能な限り避けること。逸脱が発生した場合、場合によりQPが関与して、責任者による(逸脱の品質、安全性及び有効性への影響を評価した後の)書面による承認を得ること。逸脱は根本原因を特定する観点から究明し、必要に応じて是正処置及び予防措置を実施すること。
9.2. Handling of incoming materials and products	9.2. 入荷原材料、及び製品の取り扱い

9.15. All handling of materials and products (such as receipt and quarantine, sampling, storage, labelling and packaging) should be done in accordance with written procedures or instructions and recorded as appropriate. The control strategy should be adequate having regard to the risks.	9.15. 原材料及び製品の全ての取り扱い(受け入れ、判定待ち、サンプリング、保管、表示、及び包装)は、文書化された手順或いは指図に従って実施し、適宜記録すること。管理戦略はリスクを考慮して適切なものであること。
9.16. All incoming materials should be checked to ensure that the consignment corresponds to the order. The specific requirements for raw and starting materials are described in Section 7. For other materials, reliance on the documentation provided by third parties (e.g. supplier) is acceptable provided that all risks are duly understood and that appropriate measures are put in place to eliminate the risks or mitigate them to an acceptable level (e.g. qualification of suppliers). Where necessary, identity verification and/or testing should be	9.16. すべての入荷原材料について配送されたものが発注と対応しているかを確認するためにチェックすること。原料及び出発物質に関する特定の要求事項は7章に記載されている。その他の原材料については、全てのリスクが適切に理解され、リスクを除去するか或いは許容可能なレベルに低減するための適切な対策がなされているならば(例えば供給業者の適格性確認)第三者(例えば供給業者)から供給された文書への依存も許容される。必要な場合、同一性の検証(表示の確認)及び/又は試験を考慮すること。
9.17. Incoming materials and finished products should be physically or administratively quarantined immediately after receipt or processing, until they have been released for use or distribution.	9.17. 入荷原材料及び最終製品は受け入れ直後或いは加工終了直後に使用可或いは出荷可の判定が出るまで物理的或いは管理手段により判定待ちの状態に留め置くこと。
9.18. Intermediate and bulk products purchased as such should be released by the person responsible for quality control before they can be used in production, after verification of compliance with the relevant specifications.	9.18. 中間製品及びバルク製品として購入した製品は、製造に使用可能となる前に、該当する規格に適合していることを検証した後、品質管理に責任を有する者により使用可の判定を受けること。
9.19. All materials and products should be stored under appropriate conditions to ensure the quality and in an orderly fashion to permit batch segregation and stock rotation. Particular attention should be paid to implementing appropriate measures to prevent mixups of autologous products and other dedicated products (i.e. products intended for specific patients).	9.19. 全ての原材料及び製品は品質を保証する為に適切な条件で、バッチの隔離と在庫の回転が出来るよう整然と保管すること。自家製品及びその他の専用製品(即ち特定の患者向けの製品)の混同を防止するための適切な対策を実施するために特別に留意すること。
9.20. At all times during processing, all materials, bulk containers, major items of equipment and, where appropriate, rooms used should be labelled or otherwise identified with an indication of the product or material being processed, its strength (where applicable) and batch number. Where applicable, this indication should also mention the stage	9.20. 加工中は常に、全ての原材料、バルク容器、主要な設備、そして場合により加工に使用している部屋に表示を行うか他の方法で加工中の製品或いは原材料、その力価(該当する場合)、及びバッチナンバーを識別しておくこと。該当する場合、この表示は製造の段階についても示すこと。
9.21. Labels applied to containers, equipment or premises should be clear and unambiguous. It is often helpful, in addition to the wording on the labels, to use colours to indicate status (for example, quarantined, accepted, rejected, clean). The compatibility of labels with storage or processing conditions (e.g. ultra-low storage temperatures, waterbath) should be verified.	9.21. 容器、設備或いは建物に付けられている表示は明確であまいでないこと。表示の文字に加えて状態(例えば、判定待ち、合格、不合格、清掃済み)を示す色を使用することが有効である。ラベルの保管条件或いは加工条件(例えば極低温の保管条件、ウォーターバス)への適合性を検証すること。
9.22. Containers should be cleaned where necessary. Damage to containers and any other problem which might adversely affect the quality of a material should be investigated, recorded and reported to the person responsible for quality control.	9.22. 容器は必要に応じて洗浄すること。容器の破損及び原材料の品質に好ましくない影響を及ぼす可能性があるその他の問題については究明し、記録し、品質管理に責任を有する者に報告すること。
9.3. Utilities	9.3. ユーティリティ
9.3.1. Water	9.3.1. 水
9.23. Water used in the manufacturing of ATMPs should be of appropriate quality and regular checks should be carried out to verify the absence of contamination (chemical and biological and, as appropriate, from endotoxins).	9.23. ATMPの製造に用いる水は適切な品質のものであること、そして汚染がないことを検証するための定期的なチェック(化学的、微生物学的、そして必要に応じてエンドトキシン試験)を実施すること。
9.24. Care should be taken in the maintenance of water systems in order to avoid the risk of microbial proliferation. In the case of water for injections generated at the site, special attention should be paid to prevention of microbial growth, for example by constant circulation at a temperature above 70°C.	9.24. 微生物の増殖のリスクを避けるために水システムのメンテナンスにおいて注意を払うこと。製造所において注射用水を製造している場合、例えば70°C以上で常に循環させること等により微生物の増殖を防止するための特別な注意を払うこと。
9.25. Water for injections pipes, purified water piping and, where appropriate, other water pipes should be sanitised according to written procedures that detail the action limits for microbiological contamination and the measures to be taken. After any chemical sanitisation of a water system, a validated rinsing procedure should be followed to ensure that the sanitising agent has been effectively	9.25. 注射用水のパイプ、精製水のパイプ、そして該当する場合他の種類の水のパイプは微生物汚染のアクション限度及び取るべき対策について詳細を記載した文書化された手順に従って消毒すること。水システムの薬剤消毒の後には消毒剤が効果的に除去されたことを保証するためにバリデートされた水洗手順に従うこと。
9.26. The use of pre-packaged water for injections compliant with the European Pharmacopoeia removes the need for demonstrating the appropriateness of the quality of the water for injections as provided for in the previous paragraphs.	9.26. 欧州薬局方に適合した容器入りの注射用水を使用する場合は前節で述べられたような注射用水の品質の適切性の証明の必要性が免除される。
9.3.2. Medical gases	9.3.2. 医療用ガス
9.27. Gasses used in the production of ATMPs should be of suitable quality.	9.27. ATMPの製造に用いるガスは適切な品質のものであること。
9.28. Where possible, gasses that come into direct contact with the product during processing should be compliant with the European Pharmacopoeia. The use of gasses of technical grades should be supported by a risk-analysis and their quality described in the clinical trial/marketing authorisation dossier.	9.28. 可能な場合、加工中に製品と直接接触するガスは欧州薬局方に適合するものであること。工業グレードのガスの使用は、リスク分析と臨床試験/販売承認資料に記載された品質により裏付けられるものであること。
9.29. Gasses taken into the aseptic work place or that come into contact with the product should be passed through sterilising filters. The integrity of critical gas filters should be confirmed at appropriate intervals that should be scientifically justified. For batches destined to more than one patient, it is generally expected that the critical gas filter filters will be tested prior to batch release. Liquid nitrogen used for storage of cells in closed containers need not be filtered.	9.29. 無菌操作区域に導入されるガスや製品と接触するガスは滅菌フィルターを通過させたものであること。重要なガスフィルターの完全性を適切な間隔で確認すること。1名より多い患者向けのバッチについては重要なガスフィルターはバッチの出荷可否判定の前に試験することが一般的に期待されている。密閉容器中で細胞を保管するために用いられている液体窒素はフィルターでろ過する必要はない。
9.3.3. Clean steam	9.3.3. クリーンスチーム
9.30. Water used in the manufacture of clean steam should be of appropriate quality. Steam used for sterilisation should be of suitable quality and free from additives at a level that could cause contamination of the product or equipment.	9.30. クリーンスチームの製造に使用される水は適切な品質のものであること。滅菌に使用する蒸気は適切な品質のもので、製品或いは設備の汚染を発生させるレベルの添加剤を含まないものであること。

9.4. Prevention of cross-contamination in production	9.4. 製造における交差汚染の防止
9.31. Before any manufacturing operation starts, steps should be taken to ensure that the work area and equipment are clean and free from any starting materials, products, product residues or documents not required for the current operation. Mix-ups of materials should be prevented; special precautions should be taken to avoid the mixing of autologous materials or other dedicated materials.	9.31. どのような製造作業を開始するについてもその前に、作業区域と設備が清浄で、当該作業に必要な如何なる出発物質、製品、製品の残渣、或いは文書も無いことを保証する為の処置をとること。原材料の混同を防止すること；自家用の原材料、その他患者専用原材料の混同を避けるための特別な予防措置をとること。
9.32. At every stage of production, products and materials should be protected from microbial and other contamination (e.g. pyrogens/endotoxins as well as particulate matter (glass and other visible and sub-visible particles)). Appropriate measures should also be put in place to protect the preparation of solutions, buffers and other additions from the risk of contamination (or within the accepted bioburden level foreseen in the marketing authorisation/clinical trial)	9.32. 製造の各段階において製品と原材料は微生物および他の汚染物質（例えば粒子状物質（ガラスおよびその他目視可能およびそれ以下の微粒子）と共にパイロジェン/エンドキシン）から保護されていること。溶液、緩衝液の調製およびその他の添加操作を汚染のリスクから保護すること（或いは販売/治験承認で予見される許容バイオバーデンレベル以内とすること）。
9.33. The risks of cross-contamination should be assessed having regard to the characteristics of the product (e.g. biological characteristics of the starting materials, possibility to withstand purification techniques) and manufacturing process (e.g. the use of processes that provide extraneous microbial contaminants the opportunity to grow). If sterilisation of the finished product is not possible, particular attention should be paid to the manufacturing steps where there is exposure to the environment (e.g. filling).	9.33. 交差汚染のリスクを製品の特性（例えば出発物質の生物学的特性、精製技術への抵抗性）と製造工程の特性（例えば、外部からの微生物汚染が増殖する機会がある工程の使用）を考慮して評価すること。最終製品の滅菌が不可能な場合、環境に暴露される製造工程（例えば充填）に対して特別な注意を払うこと。
9.34. In all manufacturing steps that may lead to unwanted formation of aerosols (e.g. centrifugation, working under vacuum, homogenisation, sonication) appropriate mitigation measures should be implemented to avoid cross-contamination. Special precautions should be taken when working with infectious materials.	9.34. 望まないエアロゾルの生成につながる可能性がある全ての製造段階においては（例えば、遠心分離、減圧下での作業、ホモジナイザー作業、超音波処理）、交差汚染を避けるための適切な低減策をとること。感染性物質を取り扱う作業の際は特別な注意を払うこと。
9.35. Measures to prevent cross-contamination appropriate to the risks identified should be put in place. Measures that can be considered to prevent cross-contamination include, among others:	9.35. 特定されたリスクに対して適切な交差汚染防止策を立てること。交差汚染防止の為に考慮し得る対策として種々あるが以下のようなものが含まれる：
(i) Segregated premises.	(i) 区分された建屋
(ii) Dedicating the whole manufacturing facility or a self-contained production area on a campaign basis (separation in time) followed by a cleaning process of validated effectiveness.	(ii) 製造施設全体の専用化或いは封じ込めの製造区域でのバリデートされた洗浄工程を伴うキャンペーン生産（時間の区分）。
(iii) Use of "closed systems" for processing and material/product transfer between equipment.	(iii) 加工及び設備間の原料/製品の移送にクローズドシステムの使用
(iv) Use of air-locks and pressure cascade to confine potential airborne contaminant within a specified area.	(iv) 所定の区域内に浮遊汚染の可能性のある物質を封じ込めるためのエアロック及び段階的差圧の使用
(v) Utilisation of single use disposable technologies.	(v) シングルユースの使い捨て設備の技術の適用
(vi) Adequate cleaning procedures. The cleaning procedure (technique, number of sanitation steps, etc.) should be adapted to the specific characteristics of the product and of the manufacturing process. A risk-assessment should be used to determine the cleaning/decontamination procedures that are necessary, including the frequency thereof. As a minimum, there should be appropriate cleaning/decontamination between each batch. The cleaning/decontamination procedures should be validated as explained	(vi) 適切な洗浄工程。洗浄手順（技術、消毒工程の回数、等）を製品と製造工程の個別の特性に対応させること。必要な洗浄/消毒工程について、その頻度を含めて決定するためにリスク評価結果を用いること。最低限、バッチ間で適切な洗浄/除染を行うこと。洗浄/除染工程は10.2章で述べられたようにバリデートすること。
(vii) Other suitable technical measures, such as the dedication of certain parts of equipment (e.g. filters) to a given type of product with a specific risk profile.	(vii) ある部分の設備（例えば、フィルター）を特定のリスクプロファイルを持った一定のタイプの製品に専用とするというような、他の適切な技術的対策
(viii) Other suitable organizational measures, such as keeping specific protective clothing inside areas where products with high-risk of contamination are processed, implementing adequate measures to handling waste, contaminated rinsing water and soiled gowning, or imposing restrictions on the movement of personnel.	(viii) 特定の保護衣を汚染の高リスク製品を加工している区域の中に留めること、廃棄物、汚染された洗浄水及び汚れた作業着の取り扱いについて適切な対策を実施すること、或いは作業者の動きに制限を加える、というような他の適切な組織的対策。
9.36. The control strategy is multifaceted and should address all the potential risks, including therefore measures at the level of the facilities, equipment and personnel, controls on starting and raw materials, implementation of effective sterilisation and sanitisations procedures, and adequate monitoring systems. The totality of the measures applied should assure the absence of contamination of the products manufactured within the manufacturing site. Sole reliance should not be placed on any terminal process or finished product test.	9.36. 管理戦略は多面的で、施設、設備及び作業員のレベルでの対策、出発物質及び原料の管理、効果的な滅菌及び消毒手順の実施、及び適切なモニタリングシステムを含めて可能性がある全てのリスクについて焦点をあてること。適用された対策を総合したものが、その製造所内で製造された製品に汚染が無いことを保証するものであるべきである。如何なる最終工程或いは最終製品の試験に対しても依存し切らないこと。
9.37. The effectiveness of the measures implemented should be reviewed periodically according to set procedures. This assessment should lead to corrective and preventive actions being taken as	9.37. 実施した対策の効果を決められた手順に従って定期的に見直すこと。この評価を、必要な場合に是正処置及び予防措置につなげること。
9.38. Accidental spillages, especially of live organisms, must be dealt with quickly and safely. Qualified decontamination measures should be available taking into consideration the organism used in production, as well as the risks attached to the relevant biological materials.	9.38. 事故による漏えい、特に生きている微生物の漏えいは迅速にかつ安全に対処すること。製造で使用されている微生物に付随するリスクと共に、その微生物について考慮した適格性確認された除染処置が使えるようになっていくこと。
9.5. Aseptic manufacturing	9.5. 無菌製造
9.5.1. General principles	9.5.1. 一般原則
9.39. The majority of ATMPs cannot be terminally sterilised. In such cases, the manufacturing process should be conducted aseptically (i.e. under conditions which prevent microbial contamination). In particular, this requires that, for any manufacturing activity that may expose the product to a risk of contamination, the following measures should be	9.39. ATMPの大多数は最終滅菌が出来ない。そのような場合、製造工程は無菌的に実施すること（即ち微生物汚染を防止する条件下で）。特に、これには製品を汚染に暴露する可能性がある製造作業については以下の対策を実施することが求められる。
9.40. (a) Manufacturing should take place in clean areas of appropriate environmental cleanliness level. Specifically:	9.40. (a) 製造は適切な清浄度レベルの環境の清浄区域で行うこと。具体的には以下のような点である：
9.41. Production in a closed system, in an isolator or positive pressure isolators; a background clean area of grade D is acceptable.	9.41. クローズドシステム、アイソレータ内、或いは陽圧のアイソレータ内での製造；周囲の清浄区域はグレードDでも許容される。

9.42. Isolators should be introduced only after appropriate validation. Validation should take into account all critical factors of isolator technology, for example the quality of the air inside and outside (background) the isolator, disinfection regime of the isolator, the transfer process, and the isolator's integrity.	9.42. アイソレータは適切なバリデーションを実施した後のみ導入すること。バリデーションにはアイソレータ技術の全ての重要要因を考慮に入れること、例えば、アイソレータ内部及び周辺(背景)区域の空気の状態、アイソレータの除染処方、搬送過程、及びアイソレータの完全性、である。
9.43. Monitoring should be carried out routinely and should include frequent leak testing of the isolator and glove/sleeve system. The transfer of materials into and out of the isolator is one of the greatest potential sources of contamination and appropriate control measures should be put in place.	9.43. モニタリングを日常的に実施し、頻繁なアイソレータ及びグローブ/スリーブのシステムのリーク試験を含めること。アイソレータ内にモノを搬入する、または搬出する作業は汚染の一番の原因になるため、適切な管理対策をとること
9.44. When materials are added/withdrawn from the closed system without an aseptic connection (e.g. use of sterile connectors, use of filters), the system can no longer be considered closed.	9.44. 原材料がクローズドシステムから無菌接続(例えば滅菌済みコネクターの使用、フィルターの使用)無しに出入れされたならば、そのシステムはもはやクローズドとみなされない。
9.45. In exceptional circumstances and provided that it is duly justified (e.g. manufacturing of the ATMP takes place in the operating theatre and it is not possible to move the production to an outside clean room because the time between the donation and administration of the product is very short and the patient is also in the operating theatre waiting for administration of the ATMP), closed systems may be placed in a controlled but non-classified environment. The conditions of the operating theatre where the manufacturing activity takes place should be adequate and sufficient to ensure the quality and safety of the product. It is stressed that this is only acceptable in exceptional cases and that the product should not be exposed at any moment to the environment (e.g. supporting data from leak testing and pressure check of the equipment). Additionally, it should be demonstrated that the expected clinical benefit for the patient outweighs the risks linked to	9.45. 例外的な状況において、それが然るべく妥当性を示されるならば(例えばATMPの製造が手術室で行われ、出発物質提供と製品の投与の時間が非常に短く、患者が手術室でATMPの投与のために待機しているために製造を外部のクリーンルームに移すことが不可能な場合)クローズドシステムを管理区域であるがクラス管理を行っていない環境に置いてよい。製造作業を行う手術室の条件は製品の品質と安全性を保証する為に適切であり充分なものであること。これは例外的にのみ許容され、製品が一瞬でも環境に暴露されてはならない(例えばリーク試験と設備の圧力チェックの裏付けデータ)ということが強調される。更に、患者に対して期待される臨床的利益がクラス管理された周辺区域が存在しないことのリスクを上回ることを示すこと。
9.46. Production in an open system: In general, when the product is exposed to the environment (e.g. working under laminar air flow), a critical clean area of grade A with a background clean area of grade B is required for aseptic preparation and filling.	9.46 開放システムでの製造:一般的に、製品が環境に暴露される場合(例えばラミナーフロー下での作業)、グレードBの周辺区域を持つグレードAの重要区域が無菌調製及び充填の為に必要である。
9.47. The following principles also apply: —Preparation of solutions which are to be sterile filtered during the process can be done in a clean area of grade C. —For the manufacturing process of viral vectors, the following considerations apply: —The expansion phase before the sterilising filtration can be performed in a critical clean area of grade A with a background clean —The sterilising filtration and filling needs to be performed in a critical clean area of grade A with a background clean area of grade B, unless a closed system with sterile connectors is used.	9.47. 以下の原則も適用される: —工程中でろ過滅菌される溶液の調製はグレードCの清浄区域で行うことができる。 —ウイルスベクターの製造に関しては以下の考慮すべき点が適用される。 —ろ過滅菌前の増殖段階はグレードCの周辺区域のグレードAの重要区域において実施することができる。 —ろ過滅菌及び充填は、無菌接続を設置したクローズドシステムを用いない限りはグレードBの清浄区域を周辺区域とするグレードAの重要区域で行う必要がある。
9.48. In the case of investigational ATMPs used in very early phase/proof of concept trials, alternative approaches may be possible under the conditions explained in Section 2.3.4.	9.48. 非常に初期/コンセプトの証明の段階で使用される治験用ATMPの場合、2.3.4章で述べられている条件の下での代替アプローチも可能である。
9.49. The use of technologies such as e.g. processing inside sterile disposable kits, incubation in closed flasks, bags or fermenters in a grade C environment may be acceptable if adequate control measures are implemented to avoid the risk of cross-contamination (e.g. appropriate control of materials, personnel flows and cleanliness). Particular attention should be paid if the materials are subsequently moved to a clean area of higher grade.	9.49. 例えば滅菌したディスポーザブルキット内での加工、クローズドのフラスコ、バッグ、培養機内での培養、のような技術をグレードCの中で使用することは、交差汚染のリスクを避けるために適切な管理対策が実施されるならば(例えば原材料、作業員の動線と清浄度を適切に管理)許容可能であろう。原材料がその後より高い清浄度の区域に移されるならば特別な注意を払うこと。
9.50. (b) Materials, equipment and other articles that are introduced in a clean area should not introduce contamination. To this end, the use of double-ended sterilisers sealed into a wall or other effective procedures (e.g. H2O2 locks) should be used.	9.50. (b) 清浄区域に持ち込む原材料、設備及び他の物は、汚染を持ち込まないこと。この観点から、壁にシールして埋め込んだ両側にドアがついたもの或いは他の効果的な手順(例えば過酸化水素エアロック)の滅菌機を用いること。
9.51. Sterilisation of articles and materials elsewhere is acceptable provided that the sterilisation process is validated and there are multiple wrappings (if possible, in numbers equal to or above the number of stages of entry to the clean area), and enter through an airlock with the appropriate surface sanitization precautions. Unless culture media is delivered ready-to-use (i.e. already sterilised by the supplier), it is recommended that media is sterilised in situ.	9.51. 異なった場所での物品、原材料の滅菌は、滅菌工程がバリデートされており、多重包装(可能な場合、清浄区域に搬入するための段階と同じかそれ以上の数)されていて、適切な表面の衛生面の注意がされているならば許容される。培地が使用可能状態(即ち、供給業者により滅菌済み)で配送されるのでない限り、培地はその場で滅菌することが推奨される。
9.52. When sterilisation of articles, materials or equipment is not possible, a strictly controlled process should be implemented to minimise the risks (e.g. treatment of biopsy with antibiotics, sterile filtration of raw materials, appropriate disinfection of materials). The effectiveness of the process should be checked at appropriate	9.52. 物品、原材料、或いは設備の滅菌が不可能な場合、リスクを最小とするための厳密に管理された工程(例えば、バイオプシーした組織を抗生物質で処理、原料のろ過滅菌、原材料の適切な消毒)を実施すること。その工程の有効性を適切な間隔でチェックすること。
9.53. (c) Addition of materials or cultures to fermenters and other vessels and sampling should be carried out under carefully controlled conditions to prevent contamination. Care should be taken to ensure that vessels are correctly connected when addition or sampling takes place. In-line sterilising filters for routine addition of gases, media, acids or alkalis, anti-foaming agents, etc. to bioreactors should be used	9.53. (c) 原料或いは培養物の培養器、その他の容器への添加及びサンプリングは汚染を防止するために注意深く管理した条件で実施すること。添加或いはサンプリングを行う際は容器が正しく接続されていることを保証すべく注意を払うこと。可能な場合、バイリアクターにガス、培地、酸或いはアルカリ、消泡剤等をルーチンに添加する為にインラインの滅菌用フィルターを用いること。
9.54. The conditions for sample collection, additions and transfers involving replication competent vectors or materials from infected donors should prevent the release of viral/infected material.	9.54. 複製能のあるベクター或いは物質の感染ドナーからのサンプル採取、添加及び移送のための条件はウイルス/感染を受けた物質の放出を防止するものであること。
9.5.2. Aseptic processing validation	9.5.2. 無菌加工のバリデーション

<p>9.55. The validation of aseptic processing should include a process simulation test. The aseptic process simulation test is the performance of the manufacturing process using a sterile microbiological growth medium and/or placebo (e.g. culture media of cells which is demonstrated to support the growth of bacteria) to test whether the manufacturing procedures are adequate to prevent contamination during production. Results and conclusions should be recorded. The process simulation test should follow as closely as possible the routine manufacturing process and it should be conducted in the same locations where the production occurs. The process simulation should focus on all operations carried out by operators involving open process steps. All potential interventions and challenges</p>	<p>9.55. 無菌加工のバリデーションは培地充填試験を含むこと。無菌工程の培地充填試験は、製造手順が製造中の汚染を防止するために適切であるか試験する為に無菌の培地及び/又はプラセボ(例えばバクテリアの生育を促進することが示されている細胞培養の培地)を用いた製造工程の実演である。結果と結論を記録すること。培地充填試験はルーチンの製造工程にできる限り忠実に従い、製造を行う場所と同一の場所で実施すること。培地充填試験は開放工程を含めて作業員によって行われる全ての操作に焦点を当てること。工程への全ての可能性がある介入及びチャレンジ(例えば徹夜作業)を考慮すること。</p>
<p>9.56. An appropriate simulated model (e.g. use of alternative tools to the manufacturing kit ("mock materials") may be acceptable provided that this is duly justified.</p>	<p>9.56. 適切な模擬のモデル(例えば製造キットに対する代替ツール(模擬品))の使用が、適切に妥当性を示せば許容されるであろう。</p>
<p>9.57. Alternative approaches may also be developed for steps that take a long time. The simulation of reduced times for certain activities (e.g. centrifugation, incubation) should be justified having regard to the risks. In some cases, it may also be acceptable to split the process into key stages which are simulated separately provided that the transitions between each stage are also evaluated. When a closed system is used for the manufacturing of an ATMP, the process simulation should focus on the steps related to the connections to the closed system.</p>	<p>9.57. 長時間を要する工程に関しては代替アプローチを開発してもよい。ある種の作業(例えば遠心分離、培養)について時間を短縮したシミュレーションを行う場合はリスクを考慮して妥当性を示すこと。ある場合には、工程を主要な段階に分けて別々にシミュレートすることが、各段階の移行についても評価されるならば許容されるであろう。クローズドシステムがATMPの製造に用いられる場合、培地充填はクローズドシステムの接続に関連する工程に焦点を当てること。</p>
<p>9.58. In case of manufacturing of various types of ATMPs, consideration can be given to the matrix and/or bracketing approach. Under a bracketing approach, only samples on the extremes of certain design factors would undergo a full process simulation. This approach can be accepted if the handling of different products is similar (same equipment and processing steps). Under a matrix approach, it may be possible to combine media fills for different ATMPs sharing similar processing steps, provided that the worst case is covered by the matrix approach. The use of bracketing and matrixing together should</p>	<p>9.58. 種々のタイプのATMPを製造する場合には、マトリックス及び/又はブラケットングアプローチを考慮することが可能である。ブラケットングアプローチにおいては、或る工程設計要素の最極端の条件のサンプルのみで全工程のシミュレーションを行うであろう。このアプローチは異なる製品の取り扱いが似ている(同じ設備及び工程)ならば許容されるであろう。マトリックスアプローチにおいては、ワーストケースがマトリックスアプローチにより包含されるならば、同様な加工工程を共有する異なるATMPについて培地充填をまとめて行うことが可能であろう。ブラケットング及びマトリックスを共に用いるためには、適切に妥当性を示すこと。</p>
<p>9.59. Filled containers should be inverted to ensure the media/placebo touches all parts of the container/closure and should be incubated. The selection of the incubation duration and temperature should be justified and appropriate for the process being simulated and the selected media/placebo.</p>	<p>9.59. 充填済みの容器は容器・栓の全ての部分が培地/プラセボに接触することを保証するために反転して培養すること。培養時間と温度の選定は、シミュレートした工程と選定した培地/プラセボに対して適切で、妥当であることを示すこと。</p>
<p>9.60. All contaminants from the filled containers should be identified. The results should be assessed, in particular in relation to the overall quality of the product and the suitability of the production process. The target should be zero growth. Any growth detected should be investigated. If the growth detected is indicative of potential systemic failure, the potential impact on batches manufactured since the last successful media fill simulation test should be assessed and adequate corrective and preventive actions should be taken.</p>	<p>9.60. 充填した容器から検出された汚染は全て同定すること。結果は特に製品の全般的品質と製造工程の適切性に関して評価すること。目標は微生物の生育がゼロであることである。検出された如何なる微生物の生育も究明すること。検出された生育がシステムのほころびを示しているならば、前回培地充填で問題なかった時に降に製造されたバッチに対する影響を評価し、適切な是正処置及び予防措置を取ること。</p>
<p>9.61. Process simulation test to support initial validation should be performed with three consecutive satisfactory simulation tests per production process.</p>	<p>9.61. 初期バリデーションを裏付ける培地充填は製造工程毎に3回連続して問題なく実施出来たものであること。</p>
<p>9.62. Process simulation (one run) should be repeated periodically to provide ongoing assurance of the ability of the process and the staff to ensuring aseptic manufacturing. The frequency should be determined based on a risk assessment but should generally not be lower than once every six months (for each production process).</p>	<p>9.62. 培地充填(1回)は無菌製造の保証の為に工程と作業員の能力の継続的保証を提供する為に定期的に反復すること。頻度はリスク評価に基づいて決定するが、一般的に(製造工程毎に)6か月に1回より少ないこと。</p>
<p>9.63. However, in the case of infrequent production (i.e. if the interval between the production of two batches is more than six months), it is acceptable that the process simulation test is done just before the manufacturing of the next batch, provided that the results of the process simulation test are available prior to the starting of production. Nevertheless, in cases of long periods of inactivity (i.e. over one year), the validation should be restarted of production should be done with three</p>	<p>9.63. しかし、まれな製造の場合(即ち2つのバッチの間隔が6か月より長い場合)、培地充填の結果が製造の開始前に得られるならば、培地充填を次のバッチの製造の直前に実施することが許容される。しかし、休止期間がより長い場合(即ち1年以上)製造開始前のバリデーションは3回で実施すること。</p>
<p>9.64. When considering the frequency of the simulation test, the manufacturer is required to consider also the relevance of the media fill test for the training of operators and their ability to operate in an aseptic environment (see Section 3.2).</p>	<p>9.64. 培地充填の頻度を考慮する際に、製造業者は作業者の訓練と無菌環境での作業能力との関連も考慮することが求められる。(3.2章を参照)</p>
<p>9.65. A process simulation should also be conducted in cases when there is any significant change to the process (e.g. modification of HVAC system, equipment, etc). In this case, three runs are required.</p>	<p>9.65. 培地充填は工程に対して有意の変更(例えばHVACシステム、設備、等の変更)が行われた際にも実施すること。この場合3回の実施が必要である。</p>
<p>9.5.3. Sterilisation</p>	<p>9.5.3. 滅菌</p>
<p>9.66. The sterilisation processes applied should be suitable having regard to the specific characteristics of the product. In particular, where the sterilisation of the starting materials (e.g. chemical matrixes) and raw materials and excipients is required, it should be ensured that the sterilisation process applied (e.g. heat, irradiation, filtration, or chemical inactivation) is effective in terms of removing the contaminants while preserving the activity of starting/raw materials</p>	<p>9.66. 適用される滅菌工程は、製品特有の特性を考慮して適切なものであること。特に、出発物質(例えば化学的マトリックス)、原料および添加剤の滅菌が必要な場合、適用される滅菌工程(例えば、熱、照射、ろ過、或いは化学的不活化)が、汚染物質を除去する点で有効であるが、一方では出発物質/原料及び添加剤の活性を損なわないことを保証すること。</p>
<p>9.67. The sterilisation process(es) applied should be validated. Particular attention should be paid when the adopted sterilisation method is not in accordance with the European Pharmacopoeia. Additional guidance on sterilisation methods can be found in Annex 1 of the Part 1 of the Good Manufacturing Practice Guidelines published in</p>	<p>9.67. 適用される滅菌工程はバリデートされたものであること。適用される滅菌工程が欧州薬局方従っていない場合特に注意を払うこと。滅菌法に関する更なるガイダンスはEudralex ポリウム4において発行されたGMPガイドラインのパート1のアネックス1において見ることができる。</p>

9.68. Solutions or liquids that cannot be sterilised in the final container should be filtered through a sterile filter of nominal pore size of 0.22 micron (or less), or with at least equivalent micro-organism retaining properties, into a previously sterilised container.	9.68. 最終容器中で滅菌できない溶液或いは液体は、公称孔径0.22ミクロン(或いはそれ以下)、或いは少なくとも同等の微生物阻止特性の滅菌用フィルターでろ過し、予め滅菌した容器に入れること。
9.69. The filter should not have a negative impact on the product (e.g. by removing components or by releasing substances into it). The integrity of the sterilising filter should be verified before use, in case it is suspected that the filter may have been damaged by processing, and should also be confirmed by on-line testing immediately after use by an appropriate method (e.g. bubble point, diffusive flow, water intrusion or pressure hold test). If filter integrity cannot be tested (e.g. small size batches), an alternative approach may be applied, which should be based on a risk-assessment. The same filter should not be used for different batches. Additionally, the same filter should not be used for more than one working day, unless such use has been validated.	9.69. フィルターは製品に好ましくない影響を及ぼさないものであること(例えば、成分を(吸着して)除去したり、物質を製品に放出する)。滅菌用フィルターの完全性を使用前に検証し、加工においてフィルターが破損の可能性が疑われる場合は、使用直後にもオンライン試験で適切な方法により確認すること(例えばバブルポイント、ディフュージョンフロー、水侵入或いはプレッシャーホールド試験)。フィルター完全性を試験することが出来ない場合(例えばバッチサイズが小さい場合)リスク評価に基づいた代替アプローチを適用しても良い。同じフィルターを異なったバッチに使用しないこと。更に、同じフィルターを1作業日を越えて使用することがバリデートされていない限り、そのような使用を行わないこと。
9.6. Other operating principles	9.6. 他の動作原理の作業
9.70. Critical quality parameters (as identified in the marketing authorisation/clinical trial authorisation) should be monitored at appropriate intervals. When technically possible, continuous monitoring of key process parameters is expected (e.g. in bioreactors). Any deviations should be recorded and investigated, and the measures taken should also be documented.	9.70. (販売承認/治験承認において特定されている)重要品質パラメータは適切な間隔でモニターすること。技術的に可能な場合、主要な工程パラメータの連続モニタリングを行うことが望ましい(例えばバイオリアクター)。如何なる逸脱も記録し究明すること、そして取られた処置も記録すること。
9.71. Any necessary environmental controls (see Section 4.3.3) should be carried out and recorded.	9.71. 必要な環境管理(4.3.3章を参照)はいずれも実施し、記録すること。
9.72. Where chromatography equipment is used, a suitable control strategy for matrices, the housings and associated equipment (adapted to the risks) should be implemented when used in campaign manufacture and in multi-product environments. The re-use of the same matrix at different stages of processing is discouraged. Any such re-usage should be supported by appropriate validation data. Acceptance criteria, operating conditions, regeneration methods, life span, and sanitization or sterilization methods of chromatography	9.72. クロマト設備が用いられている場合で、キャンペーン生産で複数製品を扱う状況においては、カラムの充填剤、ハウジング、及び付随設備に関して(リスクに対応して)適切な管理戦略を実施すること。同じ充填剤を異なった加工段階で使用することは望ましくない。そのような再使用は如何なる場合もバリデーションデータによる裏付けがあること。クロマトカラムの合格基準、操作条件、再生方法、可使時間、及び消毒或いは滅菌法を規定すること。
9.73. Where ionizing radiation is used in the manufacturing of ATMPs, Annex 12 of the Part I of the Good Manufacturing Practice Guidelines published in Volume 4 of Eudralex should be consulted for further guidance.	9.73. ATMPの製造にイオン化放射線が使用される場合、更なるガイダンスとしてGMPガイドラインのPart IのAnnex12を参照すること。
9.7. Packaging	9.7. 包装
9.74. The suitability of primary packaging materials should be ensured having regard to the characteristics of the product and the storage conditions (e.g. products that should be stored at ultra-low temperature). The specifications provided for in the marketing authorisation or the clinical trial authorisation should be complied with.	9.74. 一次包装材料の適切性を製品特性と保存条件を考慮して保証すること(例えば極低温で保存すべき製品)。販売承認或いは治験承認において規定されている規格を遵守すること。
9.75. The level of documentation regarding the demonstration of suitability of the primary packaging material should be adapted to the phase of development. For production of authorised ATMPs, selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of primary packaging materials should be documented.	9.75. 一次包装材料の適切性を示すための文書化の水準は開発の段階に対応させること。承認されたATMPの製造に関しては、一次包装材料の供給業者の選定、適格性確認、承認及び適格性確認の維持管理について文書化すること。
9.76. ATMPs should be suitably packaged to maintain the quality of the product during storage, handling, and shipping. Particular attention should be paid to the closure of containers so as to ensure the integrity and quality of the product. For authorised ATMPs, the closure procedures should be validated and the effectiveness should be verified at appropriate intervals. Validation with surrogate materials is acceptable when materials are scarce.	9.76. ATMPは、保存、取り扱い、輸送中に製品品質を保持するために適切に包装すること。製品の完全性及び品質を保証する為に容器の栓に特別な注意を払うこと。承認されたATMPに関しては、施栓工程をバリデートすること、又、その有効性を適切な間隔で検証すること。原料が希少な場合、代用品を用いたバリデーションが許容される。
9.77. Checks should be made to ensure that any electronic code readers, label counters or similar devices are operating correctly. Labels should be compatible with transport and storage conditions (e.g. ultra-low temperatures).	9.77. 何らかの電子的コード読み取り装置、ラベル計数機或いは同様な機器が正しく動作していることを保証する為にチェックを行うこと。ラベルは輸送及び保存条件(例えば極低温)に適応するものであること。
9.78. Prior to product labelling operations, the work area and any equipment used should be clean and free from any product, material or document that is not required for the current operation. Precautions should be taken to avoid mix-ups of products and to protect the product from the risk of contamination.	9.78. 製品の表示作業に先立って、作業区域及び使用する如何なる設備も清潔で、その時の作業に必要な如何なる製品、原材料、或いは文書も存在しないこと。製品の混同を防止し、製品を汚染のリスクから保護するための予防措置を取ること。
Additional requirements for investigational	ATMPs 治験用ATMPに関する追加の要求事項
9.79. Packaging and labelling of investigational ATMPs are likely to be more complex and more liable to errors which are also harder to detect than for authorised medicinal products, particularly when "blinded" products with similar appearance are used. Therefore, special precautions should be taken.	9.79. 治験用のATMPの包装及び表示は販売承認された医薬品に対して、特に外観が似ている盲検用製品が使用される場合に、より複雑でより検出し難いエラーを犯し易い。従って、特別な注意を払うこと。
9.80. During packaging of investigational ATMPs, it may be necessary to handle different products on the same packaging line at the same time. The risk of product mix-up must be minimised by using appropriate procedures and/or specialised equipment as appropriate and relevant staff training.	9.80. 治験用のATMPの包装中は、異なった製品を同じ包装ラインで同時に取り扱う必要がある可能性がある。製品の混同のリスクを適切な手順及び/又は必要に応じて特別の設備を用い、関連するスタッフの教育訓練により最小限としなければならない。
9.81. Labelling of investigational ATMPs should comply with the requirements of Regulation (EU) No 536/2014. If it becomes necessary to change the expiry date, an additional label should be affixed to the investigational ATMP. This additional label should state the new expiry date and repeat the batch number. It may be superimposed on the old expiry date, but for quality control reasons, not on the original batch	9.81. 治験用のATMPの表示は、Regulation (EU) No 536/2014(治験実施国、地域の法規制)の要求事項を遵守すること。使用期限を変更する必要がある場合は、追加表示を治験用のATMPに貼付すること。追加表示には、新しい使用期限を表示し、再度バッチナンバーを表示すること。古い使用期限の上に表示を貼り重ねることがあるかもしれないが、品質管理の観点から、もとのバッチナンバーの上に貼り重ねないこと。

9.82. Re-packaging and re-labelling operation should be performed by appropriately trained staff in accordance specific standard operating procedures and should be checked by a second person.	9.82. 再包装、再表示の作業はそのためのSOPIに従って適切に教育訓練されたスタッフにより実施し、二人目の者によるチェックを受けること。
9.83. Where products are blinded, the blinding system should be described in the Product Specification File (see Section 6.2). Where the manufacturer has been delegated the responsibility for generation of randomisation codes, the manufacturer should enable that unblinding information is available to the appropriate responsible investigator site personnel before investigational medicinal products are supplied. Special precautions should be taken to avoid unintentional unblinding due to changes in appearance between different batches of packaging	9.83. 製品が盲検用の場合、盲検システムを製品規格ファイル(6.2章参照)に記載すること。製造業者が無作為化コードの作成の権限を与えられた場合、その製造業者は治験用医薬品を供給する前に治験施設の適切な責任者に盲検解除の情報を提供可能にしておくこと。包装材料のバッチ間で外観が変更されたことによって意図せずに盲検解除してしまう事を避けるため特別の注意を払うこと。
9.8. Finished products	9.8. 最終製品
9.84. As a general principle, finished products should be held in quarantine until their release under conditions established by the manufacturer in accordance with the terms of the marketing authorization or the clinical trial authorisation. It is acknowledged, however, that due to the short shelf-life, physical or administrative quarantine of ATMPs may not always be possible. The release of products before completion of all quality control tests is addressed	9.84. 一般原則として、最終製品は、販売承認あるいは治験承認の要件に従って製造業者により確立された条件で出荷可否判定がされるまで、判定待ちの状態に保たなければならない。しかし、有効期間が短いことにより、物理的或いは管理手段によるATMPの判定待ちは常に可能であるとは限らないことが認められている。全ての品質管理試験が完了する前に製品の出荷可否判定を行うことについては11.3.2章で焦点を当てられている。
9.85. Filled containers of parenteral products should be inspected individually for extraneous contamination or other defects. When the inspection is done visually, it should be done under suitable conditions of illumination and background.	9.85. 注射用製品の充填された容器は異物の汚染或いは他の欠陥について個々に検査すること。目視で検査する際には照度と背景について適切な条件下で実施すること。
9.86. Any defect detected should be recorded and investigated. The requirements laid down in Section 14.1 are also applicable in case of defects detected at this stage.	9.86. 検出された如何なる欠陥についても記録し究明すること。この段階で検出された欠陥の場合、14.1章で規定された要求事項もまた適用される。
9.87. Finished products should be stored under adequate conditions to preserve the quality of the product and to prevent mix-ups. Particular attention should be paid to implementing appropriate measures to prevent mix-ups of autologous products and other dedicated products (i.e. products intended for specific patients).	9.87. 最終製品は製品品質を保持し混同を防止するために適切な条件の下で保管すること。自家製品及び他の専用製品(即ち特定の患者向けの製品)の混同を防止するための適切な対策を実施する為に特別な注意を払うこと。
9.9. Rejected, recovered and returned materials	9.9. 不合格品、再加工品、及び返品
9.88. Rejected materials should be clearly marked as such and stored separately in restricted areas (e.g. locked). Starting and raw materials should either be returned to the suppliers or, removed from the production environment. Whatever action is taken, it should be approved and recorded by authorised personnel.	9.88. 不合格品はその旨明確に印をつけ、分別して制限された区域(例えば施錠した区域)に保管すること。不合格の出発物質及び原料は供給業者に返却するか、製造環境から除去するかのいずれかとする。どのような対応が取られたとしても、権限を有する者に承認を得るとともに記録すること。
9.89. The reprocessing of rejected products should be exceptional. For authorised ATMPs, reprocessing is only permissible if this possibility is foreseen in the marketing authorisation. In the case of investigational ATMPs, the competent authorities should be informed when, exceptionally, there is reprocessing.	9.89. 不合格品の再加工は例外とすること。承認されたATMPIに関しては、再加工はこの可能性が販売承認において予見された場合のみ許容できる。治験用ATMPの場合、例外的に再加工があった場合、管轄当局に報告すること。
9.90. Additionally, the use of reprocessed materials is only possible if the quality of the final product is not affected and the specifications are met. The need for additional testing of any finished product which has been reprocessed, or into which a reprocessed product has been incorporated, should be evaluated by the person responsible for quality control. Records should be kept of the reprocessing. Certification by the QP is required before the product is released.	9.90. 更に、再加工した物の使用は最終製品の品質が影響されず、規格に適合している場合のみ可能である。再加工されたか或いは再加工された製品が含まれる最終製品の追加の試験の必要性は品質管理に責任を有する者により評価されること。再加工の記録を保存すること。製品が出荷判定される前にQPIによる証明が必要である。
9.91. Returned products, which have left the control of the manufacturer, should be marked as such and be segregated so that they are not available for further clinical use, unless without doubt their quality is satisfactory after they have been critically assessed by the person responsible for quality control.	9.91. 製造業者の管理下にある返品はその旨印を付け、品質管理に責任を有する者により批判的に評価された後に疑いもなく品質に問題ないのでない限り更なる臨床使用に使用可能としないよう隔離すること。
10. Qualification and validation	10. 適格性確認及びバリデーション
10.1. Qualification of premises and equipment	10.1. 構造設備の適格性確認
10.1.1. General principles	10.1.1. 一般原則
10.10. Premises and equipment used in the manufacture of ATMPs should be qualified. Through the qualification of premises and equipment, it is established that the premises and equipment are adequate for the intended operations.	10.10. ATMPの製造に使用される構造設備は適格性確認を行うこと。構造設備の適格性確認を通じて構造設備が意図した作業に適切であることが確認される。
10.11. Decisions on the scope and extent of the qualification should be based on a riskassessment, which should be documented. The following should be considered when defining the strategy to the qualification of premises and equipment:	10.11. 適格性確認の範囲と程度について決定するにあたっては、文書化されたリスク評価に基づくこと。構造設備の適格性確認の戦略を決定するには以下の点を考慮すること:
10.12. (a) Clean areas should be qualified in accordance with ISO 14644-1 and re-qualified at appropriate intervals in accordance with ISO 14644-2. In particular, periodic classification testing (in accordance with ISO 14664-1) is expected annually but the frequency can be extended based on risk assessment, the extent of the monitoring system and data that are consistently in compliance with acceptance limits or levels defined in the monitoring plan.	10.12. (a) 清浄区域はISO 14644-1に従って適格性確認を行い、再確認をISO 14644-2に従って適切な間隔で実施すること。特に、(ISO 14644-1に従った)定期的な清浄度クラス確認の試験は年次で実施することが求められる、しかし、頻度はリスク評価及び、モニタリングシステムとそのデータがモニタリング計画に規定された限度或いは基準に一貫して適合している程度に基づき延長することが可能である。
10.13. (b) If computerized systems are used, their validation should be proportionate to the impact thereof on the quality of the product. For computerised systems supporting critical processes, provisions should be made to ensure continuity in the event of a system breakdown (e.g. a manual or alternative system).	10.13. (b) コンピュータ化システムが用いられている場合、それらのバリデーションは製品品質への影響に比例したものであること。重要工程をサポートしているコンピュータ化システムに関しては、システムがダウンした場合の継続性(例えば手動或いは代替システム)を保証する規定を作成しておくこと。

10.14. (c) For investigational ATMPs, it is expected that at least the suitability of the air quality system (in accordance with ISO 14644-1 and ISO 14664-2) and the suitability of the premises to adequately control the risk of microbial and nonviable particle contamination is verified. Any other aspect of the premises that is critical having regard to the specific risks of the intended manufacturing process should be qualified (e.g. containment measures when viral replicating vectors are used). Critical equipment should be qualified also.	10.14. (c) 治験用ATMPについては、少なくとも空気の品質に関するシステムの適切性 (ISO 14644-1及びISO 14644-2に従って) 及び微生物および微粒子汚染のリスクを適切に管理する事に関する建物の適切性について検証することが求められる。意図する製造工程の特定のリスクを考慮して重要な施設その他の如何なる側面 (例えば、ウイルスの複製用のベクターが用いられている場合の封じ込め対策) についても適格性確認を行うこと。重要設備についても適格性確認を行うこと。
10.15. Before starting the manufacturing of a new type of ATMP in premises that have already been qualified, the manufacturer should assess if there is a need for re-qualification having regard to the specific risks and characteristics of the new manufacturing process/new product. For example, if the premises have been qualified for open processing and a closed system is introduced, it can be assumed that the (existing) qualification of the premises covers a worst case scenario and therefore no requalification is needed. In contrast, when the premises have been qualified for a simple manufacturing process and a more complex process is introduced that e.g. may require an additional level of containment, requalification is required. Likewise, if there is a significant change in the lay out of the premises, there should be an assessment whether requalification is required.	10.15. 適格性確認済みの建物で新たなタイプのATMPの製造を開始する前に、製造業者は新たな製造工程/新たな製品の特定のリスク及び特性について再適格性確認の必要があるか評価すること。例えば、建物が開放系の加工について適格性確認されていて、クローズドシステムを導入するとしたら、建物の既存の適格性確認がファーストケースの状況をカバーしているとみなすことができ、従って適格性の再確認は必要ない。これに対して、建物が単純な製造工程について適格性確認されていて、より複雑な工程が導入される場合、例えば追加のレベルの封じ込めが必要であるような場合、適格性の再確認が必要である。同様に、建物の有意なレイアウトの変更があった場合適格性再確認の必要性について評価を行うこと。
10.16. Facilities and equipment should be re-evaluated at appropriate intervals to confirm that they remain suitable for the intended	10.16. 構造設備は、意図する作業に引き続き適切であるか確認するため、適切な間隔で再評価を行うこと。
10.1.2. Steps of the qualification process	10.1.2. 適格性確認を進める段階
Setting the user requirement specifications:	ユーザー要求規格の設定
10.17. The manufacturer, or— as appropriate— the sponsor or marketing authorisation holder should define the specifications for the premises and equipment. The user requirement specifications should ensure that the critical quality attributes of the product and the identified risks linked to the manufacturing processes are adequately addressed (e.g. measures to avoid cross-contamination in a multi-product facility). The suitability of the materials of the parts of the equipment that come into contact with the product should be also addressed as part of the user requirement specifications.	10.17. 製造業者、或いは該当する場合、治験依頼者或いは販売承認保持者は構造設備の規格を明確にすること。ユーザー要求規格は製品の重要品質特性と特定された製造工程関連のリスクが適切に焦点を当てられていること (例えば、複数製品製造施設における交差汚染防止対策) を保証するものであること。製品と接触する設備の部品の材質の適切性も又、ユーザー要求規格の一部として焦点を当てること。
Design qualification (DQ):	設計時適格性確認 (DQ)
10.18. The compliance of the user requirement specifications with GMP should be demonstrated and documented.	10.18. ユーザー要求規格のGMP適合性を明示し、文書化すること。
Verifying compliance with the user requirement specifications:	ユーザー要求規格への適合性検証:
10.19. The manufacturer or— as appropriate— the sponsor or marketing authorisation holder should verify that the premises/equipment comply with the user specifications and are in line with GMP requirements. Typically, this involves the following steps:	10.19. 製造業者、或いは該当する場合、治験依頼者或いは販売承認保持者は、建物/設備がユーザー要求規格に適合しており、GMP要求事項に従っていることを検証すること。典型的にはこれは以下の段階を含む:
Installation Qualification (IQ): As a minimum, it should be verified that:	10.20. (a) 据え付け適格性確認 (IQ): 最低限以下を検証すること:
(i) components, equipment, pipe work and other installations have been installed in conformity with the user specifications,	(i) 構成部分、設備、配管及び他の装置がユーザー規格に適合して据え付けられていること
(ii) operating and maintenance instructions are provided (as appropriate), and	(ii) 操作及びメンテナンス説明書が (適宜) 提供されている、そして
(iii) instruments are appropriately calibrated and —where applicable— associated alarms are functional.	(iii) 計器が適切にキャリブレートされており、-該当する場合-付属のアラームが機能する。
10.21. (b) Operational Qualification (OQ): The suitability of the premises and equipment to operate as designed (including under “worst case” conditions) should be tested.	10.21. (b) 運転適格性確認 (OQ): 構造設備が設計通り (ファーストケースの条件を含めて) 運転することに対する適切性を試験すること。
10.22. (c) Performance Qualification (PQ): The suitability of the premises and equipment to operate consistently in accordance with the requirements of the intended manufacturing process (assuming worst case conditions) should be tested. A test with surrogate materials or simulated product is acceptable.	10.22. (c) 稼働性能の確認 (PQ): 構造設備が意図する製造工程の要求事項 (ファーストケースの条件を想定して) に従って一貫して稼働することを試験すること。代用品或いは模擬製品による試験が許容される。
10.23. Any deviations identified should be addressed before moving to the next qualification step. However, it is acknowledged that, in some cases, it may be appropriate to concurrently perform IQ, OQ and PQ. It may also be acceptable to perform the process validation concurrently	10.23. 特定された如何なる逸脱も次の適格性確認の段階に進む前に焦点を当てること。ある場合にはIQ,OQ,PQを同時に実施することが適切である場合もある。工程バリデーションをPQと同時に実施することも許容され得る。
10.24. Where functionality of the equipment is not affected by transport and installation, the documentation review and some tests could be performed at the vendor’s site (e.g. through factory acceptance testing), without the need to repeat the relevant elements of IQ/OQ at the manufacturer’s site.	10.24. 設備の機能が輸送や据付により影響されない場合、IQ/OQの該当する要素を製造業者の製造所で繰り返し行う必要なしに、納入業者の報告書の照査を行い、或る試験を納入業者の製造所で (例えば、工場出荷試験により) 実施しても良い。
10.25. Likewise, when validating several identical pieces of equipment, it is acceptable for the manufacturer to establish a suitable testing strategy based on an evaluation of the risks.	10.25. 同様に、同じ設備のいくつかをバリデートしている場合、リスク評価に基づいて適切な試験戦略を立てることが許容される。
Documentation:	文書化
10.26. A report should be written summarizing the results and conclusions reached. When qualification documentation is supplied by a third party (e.g. vendor, installers), the ATMP manufacturer or —as appropriate— the sponsor or marketing authorisation holder should assess whether the documentation provided is sufficient, or if additional tests should be performed at the site to confirm suitability of the equipment (e.g. when information gaps exist having regard to the intended manufacturing process, if the equipment is to be used differently than as intended by the manufacturer of the equipment,	10.26. 結果と達した結論をまとめた報告書を作成すること。適格性確認の文書が第三者 (例えば、供給業者、設置業者) から供給される場合は、ATMP製造業者或いは-該当する場合-治験依頼者或いは販売承認保持者は供給された文書が充分か、又、設備の適切性を確認するため追加の試験をその製造所で行うべきかについて評価すること。(例えば、意図した製造工程に関して情報が欠けている部分がある場合、設備の製造業者が意図していたのとは異なる使い方をする場合、等)
10.27. Where the qualification of the premises/equipment is outsourced to a third party, the principles laid down in Section 13 also apply.	10.27. 建物/設備の適格性確認を第三者に委託する場合、13章に規定されている原則もまた適用される。
10.2. Cleaning validation	10.2. 洗浄バリデーション

10.28. The cleaning procedures applied to re-usable tools and parts of equipment that enter into contact with the product should be validated.	10.28. 繰り返し使用する製品接触の道具類及び設備の部品に適用する洗浄手順はバリデートすること。
10.29. Cleaning validation is the documented evidence that a given cleaning procedure effectively and reproducibly removes contaminants, residues from previous product, and cleaning agents below a pre-defined threshold. There may be more than one way to perform cleaning validation. The objective is to demonstrate that the cleaning process consistently meets the predefined acceptance criteria. The risk of microbial and endotoxin contamination should be duly assessed.	10.29. 洗浄バリデーションはある洗浄手順が効果的且つ再現性をもって汚染物質、前の製品からの残留物、及び洗浄剤の残留を除去することの文書化されたエビデンスである。洗浄バリデーションを実施するための方法は1つ以上あるであろう。目的は、洗浄工程が一貫して予め規定された許容基準に適合することである。微生物及びエンドトキシン汚染のリスクも適切に評価すること。
10.30. The following considerations apply when designing the cleaning validation strategy:	10.30. 以下の点が洗浄バリデーションの戦略を設計する際に適用される:
—Factors that influence the effectiveness of the cleaning process (e.g. operators, rinsing times, cleaning equipment and amounts of cleaning agents used) should be identified. If variable factors have been identified, the worst case situations should be used as the basis for cleaning validation studies.	—洗浄工程の効果に影響する要因(例えば、作業員、洗浄時間、洗浄器具、及び使用する洗浄剤の量)を特定すること。若し変動要因が特定されたならば、ワーストケースの状況を洗浄バリデーション評価の基本として用いること。
—The influence of the time between manufacture and cleaning, and between cleaning and use should be taken into account to define dirty and clean hold times for the cleaning process.	—製造に使用してから洗浄まで、そして洗浄してから次に使用するまでの時間の影響を、洗浄工程のダーティーホールドタイムとクリーンホールドタイムを規定するために考慮すること。
—When justified due to the scarcity of the starting materials, simulating agents may be used.	—出発物質が希少であることにより、妥当性を示した場合、シミュレートした試薬を使用してもよい。
10.31. Cleaning procedures for closely related ATMPs do not need to be individually validated. A single validation study which considers the worst case scenario is acceptable.	10.31. 近似したATMPの洗浄手順は個別にバリデートする必要はない。ワーストケースと考えられる1つのバリデーション試験で許容できる。
10.32. Cleaning validation should be described in a document, which should cover:	10.32. 洗浄バリデーションは以下をカバーする文書に記載すること:
(i) Detailed cleaning procedure for each piece of equipment: Grouping approaches are acceptable if appropriately justified (e.g. cleaning of processing vessels of the same design but with different capacity). Where similar types of equipment are grouped together, a justification of the specific equipment selected for cleaning validation is expected. The selection of the equipment should be representative of the worst case scenario (for example, the higher capacity vessel).	(i) 個々の設備ごとの詳細な洗浄手順: 適切に妥当性を示した場合グループ化のアプローチが許容される(例えば、同じ設計の容量違いの加工設備の洗浄)。同様なタイプの設備を互いにグループ化した場合、洗浄バリデーションのために選定した特定の設備が妥当であることの説明が求められる。設備の選定はワーストケース(例えば最大容量の容器)を代表するものであること。
(ii) Sampling procedures: Sampling may be carried out by swabbing and/or rinsing or by other means depending on the production equipment. The sampling materials and method should not influence the result. For swabs, sampling should be from locations identified as “worst case”. Recovery should be shown to be possible from all product contact materials sampled in the equipment with all the	(ii) サンプリング手順: サンプリングは、製造設備によってスワブ法及び/又はリンス液の採取或いはその他の手段で行って良い。サンプリング用具と方法は結果に影響しないものであること。スワブ法については、サンプリングはワーストケースであると特定された部位から行うこと。設備内のすべての製品接触材料に関して、用いた全てのサンプリング法について回収率を提示できること。
(iii) Validated analytical methods to be used.	(iii) 用いる分析法はバリデートされたものであること。
(iv) Acceptance criteria, including the scientific rationale for setting the specific limits.	(iv) 個々の限度を設定するための科学的妥当性を含む許容基準。
10.33. The cleaning procedure should be performed an appropriate number of times based on a risk assessment and meet the acceptance criteria in order to prove that the cleaning method is validated (usually three consecutive batches as a minimum). Cleaning validation may be reduced or not required if only disposables are used in the	10.33. 洗浄方法がバリデートされたことを証明するためにリスク評価に基づき適切な回数洗浄手順を実施すること(通常少なくとも連続した3バッチ)。製造工程にディスポーザブル設備のみが使用されている場合は洗浄バリデーションは減らすか不要としても良い。
10.34. A visual check for cleanliness is an important part of the acceptance criteria for cleaning validation. However, it is not generally acceptable for this criterion alone to be used. Repeated cleaning and retesting until acceptable residue results are obtained is not considered an acceptable approach either.	10.34. 清潔度の目視チェックは洗浄バリデーションの許容基準の重要な部分である。しかし、一般的にこの基準のみを用いることは許容されない。残留物チェックの結果が合格となるまで洗浄と試験を繰り返すこともまた許容されるアプローチとはみなされない。
Approach for investigational ATMPs	治験用ATMPについてのアプローチ
10.35. For investigational ATMPs, cleaning verification is acceptable. In such cases, there should be sufficient data from the verification to support a conclusion that the equipment is clean and available for further use.	10.35. 治験用ATMPに関しては、洗浄ベリフィケーションが許容される。その場合、設備が清潔で、その後使用するために利用可能であるという結論を裏付けるための十分なベリフィケーションからのデータがあること。
10.3. Process validation	10.3. 工程バリデーション
10.36. Process validation is the documented evidence that the manufacturing process can consistently produce a result within specific parameters. While it is acknowledged that some degree of variability of the finished product due to the characteristics of the starting materials is intrinsic to ATMPs, the aim of the process validation for ATMPs is to demonstrate that the finished product characteristics are within a given range (in compliance with the terms of the marketing	10.36. 工程バリデーションは、製造工程が一貫して特定のパラメータの範囲内の結果を生ずることを文書化したエビデンスである。出発物質の特性に基づく最終製品のある程度の変動はATMPに内在する特性であると認められているが、ATMPの工程バリデーションの目的は、最終製品の特性が決められた範囲内である(販売承認の条件に適合している)ことを証明することである。
10.37. The strategy to process validation should be laid down in a document (“validation protocol”). The protocol should define (and justify as appropriate) the critical process parameters, critical quality attributes and the associated acceptance criteria based on development data or documented process knowledge. The approach retained should be justified. As appropriate, the protocol should identify other (non-critical) attributes and parameters which should be investigated or monitored during the validation activity, and the reasons	10.37. 工程バリデーションの戦略は文書に定めること(バリデーションプロトコール)。そのプロトコールは、開発データ或いは文書化された工程知識に基づいた重要工程パラメータ、重要品質特性、及びそれらに伴う許容基準(及び必要に応じて妥当性の説明)を明確にすること。則ったアプローチの妥当性を示すこと。場合により、プロトコールにはバリデーション時に検討するか、モニターすべきその他の(重要でない)特性およびパラメータについても特定し、それらを入れた理由を示すこと。
10.38. The following should also be specified in the protocol:	10.38. 以下も又プロトコールに示すこと:
(i) List of the equipment/facilities to be used (including measuring/monitoring/recording equipment) together with the calibration status.	(i) (測定/モニタリング/記録 機器を含めて)使用する設備/施設のキャリブレーション状態を伴ったリスト。
(ii) List of analytical methods and how they are to be validated, as appropriate.	(ii) 分析法のリスト及び該当する場合それらがどのようにバリデートされるのか。
(iii) Proposed in-process controls with acceptance criteria and the reason(s) why each in-process control is selected.	(iii) 許容基準を含めた、予定している工程内管理、及びそれぞれの工程内管理を選定した理由。

(iv) Where required, additional testing to be carried out with acceptance criteria.	(iv) 必要な場合、実施すべき追加の試験とその許容基準。
(v) Sampling plan and the rationale behind it.	(v) サンプル計画及びその裏付けとなる根拠。
(vi) Methods for recording and evaluating results.	(vi) 記録法及び結果の評価法。
(vii) Process for release and certification of batches (if applicable).	(vii) (該当する場合)バッチの出荷可否判定および証明の手順。
(viii) Specifications for the finished product (as provided for in the marketing authorisation).	(viii) 最終製品の規格(販売承認において規定されている通り)。
10.39. It is generally accepted that, as a minimum, three consecutive batches manufactured under routine conditions constitute a validation of the process. An alternative number of batches may be justified taking into account whether standard methods of manufacture are used, whether similar products or processes are already used at the site, the variability of starting material (autologous v. allogenic), clinical indication (rare disease: only few batches will be produced).	10.39. ルーチンの条件下で製造した最低連続した3バッチが工程のバリデーションを構成する事が一般的に認められている。標準の製造法を用いるか否か、当該製造所で類似の製品或いは工程が既に使用されているか否か、出発物質の変動性(自家対同種)、臨床適応(希少疾患:少数バッチのみ製造される)を考慮して代替バッチ数でバリデーションを実施することの妥当性を示しても良い。
10.40. The limited availability of the cells/tissues which is typical for most ATMPs requires the development of pragmatic approaches. The approach to process validation should take into account the quantities of tissue/cells available and should focus on gaining maximum experience of the process from each batch processed. Reduced process validation should, where possible, be offset by additional in-process testing to demonstrate consistency of production:	10.40. 多くのATMPにおいて細胞/組織の入手可能性が限定されていることが典型的であることにより、現実的アプローチを開発することを必要とする。工程バリデーションのアプローチは入手可能な組織/細胞の量を考慮し、加工した各バッチから最大の経験を得ることに焦点を当てること。縮小した工程バリデーションにおいては可能な場合は製造の一貫性を示すための追加の工程内試験により埋め合わせることを。
Validation with surrogate materials	代用品を用いたバリデーション
10.41. The use of surrogate material may be acceptable when there is shortage of the starting materials (e.g. autologous ATMPs, allogeneic in a matched-donor scenario, allogeneic where there is no expansion of cells to MCB). The representativeness of surrogate starting material should be evaluated, including –for example– donor age, use of materials from healthy donors, anatomical source (e.g. femur vs. iliac crest) or other different characteristics (e.g. use of representative cell-types or use of cells at a higher passage number than that foreseen in the product specifications).	10.41. 出発物質が不足している場合代用品の使用が許容される(例えば、自家ATMP、適合ドナーによる同種品、MCBへの拡大培養を伴わない同種品)。代用出発物質が代表していることの妥当性を、例えばドナーの年齢、健康なドナーからの出発物質の使用、解剖学的供給源(例えば大腿骨に対して腸骨稜)或いは他の異なった特性(例えば、代表するタイプの細胞の使用或いは製品規格において予見されるよりも継代数の多い細胞の使用)を含めて評価すること。
10.42. Where possible, consideration should be given to complementing the use of surrogate materials with samples from the actual starting materials for key aspects of the manufacturing process. For instance, in the case of an ATMP based on modification of autologous cells to treat a genetic disorder, process validation using the autologous cells (affected by the condition) may be limited to those parts of the process that focus on the genetic modification itself. Other aspects could be validated using a representative surrogate cell type.	10.42. 可能な場合、製造工程の主要な面に関して実際の出発物質のサンプルを含む代用品を用いることにより補足することも考慮すること。例えば、遺伝疾患治療用の自家細胞の改変に基づいたATMPの場合、自家細胞(病状に影響を受けた細胞)を用いたバリデーションは遺伝子の改変そのものに焦点を当てた工程の部分に限定して良い。工程のその他の部分は代用のタイプの細胞を用いてバリデートすることが出来る。
Concurrent validation approaches	コンカレントバリデーションのアプローチ
10.43. Due to the limited availability of the starting materials and/or where there is a strong benefit-risk ratio for the patient, a concurrent validation may be acceptable. The decision to carry out concurrent validation should be justified and a protocol should be defined. Regular reviews of data from the manufacture of batches should be subsequently used to confirm that the manufacturing process is able to ensure that the specifications in the marketing authorization are	10.43. 出発物質の入手が限定されている事及び/又は患者にとって強いベネフィット/リスク比がある場合、コンカレントバリデーションが許容される。コンカレントバリデーションを実施するための決定については妥当性を示し、プロトコールで規定すること。バリデーション後のルーチンのバッチの製造からのデータの定例の照査を、製造工程が販売承認の規格が遵守されていることを保証し得るものであることを確認するために用いること。
10.44. Where a concurrent validation approach has been adopted, there should be sufficient data to support the conclusion that the batch meets the defined criteria. The results and conclusion should be formally documented and available to the QP prior to the certification	10.44. コンカレントバリデーションのアプローチを適用した場合、バッチが規定した基準に適合したという結論を裏付ける十分なデータがあること。結果と結論は正式に文書化し、バッチ証明を行うにあたってQPIに入手可能となっていること。
Validation Strategy for closely related products	密接に関連した製品のバリデーション戦略
10.45. Where the same manufacturing platform is used for a number of closely related products (e.g. genetically modified cells where viral vectors are manufactured according to the same manufacturing process), the extent of validation work for each new product should be based on a justified and documented risk assessment of the process. This should take into account the extent of process knowledge, including existing relevant process validation work, for each significant step in the process. Thus, in so far as the other manufacturing steps remain the same, it may be possible to limit the validation to only the steps that are new to the process.	10.45. 同じ製造基盤が複数の密接に関連した製品に用いられている場合(例えば同じ製造工程に従ってウイルスベクターが製造された遺伝子改変細胞)、各新製品についてのバリデーション作業の程度は、妥当性を示し文書化された工程のリスク評価に基づくこと。これには工程の重要な段階毎の既存の関連する工程バリデーションを含めた工程知識の程度を考慮すること。他の製造工程が同じである限り、バリデーションをその工程にとって新たな部分のみに限定して実施することが可能である。
Investigational ATMPs	治験用ATMP
10.46. The manufacturing process for investigational ATMPs is not expected to be validated but appropriate monitoring and control measures should be implemented to ensure compliance with the requirements in the clinical trial authorisation. Additionally, it is expected that the aseptic processes (and, where applicable, sterilising processes) have been validated.	10.46. 治験用ATMPの製造工程はバリデートされていることは求められないが、治験承認での要求事項に適合していることを保証する為の適切なモニタリング及び管理対策を実施すること。更に、無菌操作(及び該当する場合、滅菌工程)はバリデートされていることが求められる。
10.47. Process validation/evaluation data should be collected throughout the development. It is noted that for the clinical trial to be used in support of a marketing authorisation application it is important to demonstrate that the manufacturing process of the investigational ATMP ensures consistent production.	10.47. 工程バリデーション/評価のデータを開発を通じて収集すること。販売承認申請を裏付ける為に用いられる臨床試験に関しては、治験用ATMPの製造工程は一貫した製造を保証することを示すことが重要である。
10.4. Validation of test methods	10.4. 試験方法のバリデーション
10.48. The validation of analytical methods is intended to ensure the suitability of the analytical methods for the intended purpose. Analytical procedures, which are either described in the European Pharmacopoeia, the pharmacopoeia of a Member State, or are linked to a product specific monograph, and are performed according to the monograph, are normally considered as validated. In such cases, the suitability of the validated test for the intended purpose should be	10.48. 分析方法のバリデーションは、分析方法の意図した目的に対する適切性を保証することを意図している。欧州薬局方、EUのメンバー国の薬局方に記載されているか、或いは製品特定のモノグラフに連結しているかのいずれかであり、モノグラフに従って実施される分析手順は通常バリデートされていると考えられる。そのような場合、バリデートされている試験の意図した目的への適切性を検証すること。

10.49. All analytical methods should be validated at the stage of marketing authorisation application.	10.49. 全ての分析方法は販売承認申請の段階ではバリデートされていること。
Investigational ATMPs	治験用ATMP
10.50. During clinical development a gradual approach can be applied:	10.50. 臨床開発の間は漸進アプローチを適用することが出来る:
• First-in-man and exploratory clinical trials: Sterility and microbial assays should be validated. In addition, other assays that are intended to ensure patient's safety should also be validated (e.g. when retroviral vectors are used, the analytical methods for testing for replication competent retrovirus should be validated).	• ヒトに初めて使用する臨床試験及び探査的臨床試験:無菌試験及び微生物アッセイをバリデートすること。更に、他の患者の安全性を保証することを意図した他のアッセイも又バリデートすること(例えばレトロウイルスのベクターが用いられる場合、複製能があるレトロウイルスの試験のための分析法をバリデートすること)。
• Throughout the clinical development, the suitability of analytical methods used to measure critical quality attributes (e.g. inactivation/removal of virus and/or other impurities of biological origin) should be established but full validation is not required. Potency assays are expected to be validated prior to pivotal clinical trials.	• 臨床開発を通じて重要品質特性を測定する為に使用する分析方法の適切性(例えば、ウイルス及び/又は生物由来の他の不純物の不活化/除去)を確立すること、しかしフルバリデーションは要求されない。力価のアッセイは有効性安全性を示すためのピボタル試験より前にバリデートされること。
• Pivotal clinical trials: Validation of analytical methods for batch release and stability testing is expected.	• 有効性安全性を示すためのピボタル試験:バッチの出荷可否判定および安定性試験用の分析方法のバリデーションが求められる。
10.5. Validation of transport conditions	10.5. 輸送条件のバリデーション
10.51. Transport conditions may have a crucial impact on the quality of ATMPs. The transport conditions should be defined in writing.	10.51. 輸送条件はATMPの品質に決定的な影響を与える可能性がある。輸送条件は文書で規定すること。
10.52. The adequacy of the defined transport conditions (e.g. temperature, type of container, etc.) should be demonstrated.	10.52. 規定された輸送条件(例えば、温度、容器のタイプ、等)の適切性を示すこと。
10.53. Compliance with the defined transport conditions falls outside the responsibility of the manufacturer (unless such responsibility is assumed by means of contract). Such compliance is outside the scope	10.53. 規定された輸送条件の遵守は製造業者の責任の範囲外になる(そのような責任が契約によって製造業者に帰せられない限り)。そのような遵守はGMPの範囲外である。
11. Qualified person and batch release	11. QP及びバッチの出荷可否判定
11.1. General principles	一般原則
11.10. Each manufacturing site of ATMPs in the EEA must have at least one Qualified Person ("QP"). It is not excluded that two or more sites may have the same QP, provided that this does not impair the ability of the QP to provide his services to each of the sites in a continuous fashion.	11.10. EEA内の各ATMP製造所は少なくとも1名のQPがいること。2以上の製造所が同一のQPを置くことは、それがQPの業務を各製造所において継続して行うことに支障を来たさなければ排除されない。
11.11. Without prejudice to Section 11.5, batches of ATMPs should only be released for sale, supply to the market, or for use in clinical trial after certification by a QP. Until a batch is released, it should remain at the site of manufacture or be shipped under quarantine to another authorised site. Safeguards to ensure that uncertified batches are not released should be in place. These safeguards may be physical (via the use of segregation and labelling) or electronic (via the use of computerized systems). When uncertified batches are moved from one authorised site to another, the safeguards to prevent premature	11.11. 11.5章に影響を与えることなしに、ATMPのバッチはQPにより証明された後にもみ販売、市場への供給、臨床試験での使用のために出荷可の判定を行うこと。バッチが出荷可の判定をされる迄は、製造所に留めるか、他の承認された事業場に判定待ちの状態で輸送すること。証明されていないバッチが出荷可の判定をされないことを保証する安全措置があること。これらの安全措置は物理的(隔離と表示の使用による)或いは電子的(コンピュータ化システムによる)なもので良い。証明されていないバッチが或る承認された事業場から他に移される際には手順が完了する前に出荷判定されることを防止する安全措置が機能していること。
11.2. Qualified person	11.2. QP
11.12. In addition to having the qualification requirements provided for under Article 49 of Directive 2001/83, QPs responsible for ATMPs should have training and experience relevant to the specific characteristics of these products, including cell and tissue biology, biotechnological techniques, cell processing, characterization and potency testing. QPs should have detailed knowledge of the type of ATMP and manufacturing steps for which they are taking responsibility.	11.12. Directive 2001/83の第49条に規定されている適格性に関する要求事項を満たしていることに加えて、ATMPに責任を有するQPは細胞及び組織の生物学、バイオテクノロジーの技術、細胞の加工、特性解析、及び力価試験を含むATMP製品の特定の特性に関する教育訓練と経験を有すること。QPは彼らが責任を有しているATMPのタイプと製造工程に関する詳細な知識を有していること。
11.13. The QP's main responsibility is to verify and certify that each batch produced in the EU has been manufactured and checked in accordance with:	11.13. QPの主要な責務は、EU内で製造された各バッチが以下に従って製造され、チェックされたことを検証し、証明することである:
(i) the requirements of the marketing authorisation/clinical trial authorisation,	(i) 販売承認/臨床試験承認の要求事項
(ii) relevant regulations governing the manufacture of medicinal products, including GMP, and	(ii) GMPを含めて医薬品の製造を規制している関連法規制
(iii) relevant product specifications in the destination country (in the case of exports).	(iii) (輸出の場合)仕向け先国での関連する製品規格
11.14. QPs should have access to:	11.14. QPは以下にアクセス可能であること:
(i) the necessary details of the marketing authorisation/clinical trial authorisation to assess if the relevant requirements have been complied with, and	(i) 関連する要求事項が遵守されているかを評価するための、販売/治験承認の内容についての評価に必要なだけの詳細、そして
(ii) relevant data about the entire manufacturing process of the ATMP, including importation activities if any.	(ii) 輸入がある場合はそれに関する業務も含めて、ATMPの製造工程全体に関するデータ
Imported ATMPs	輸入ATMP
11.15. In case of imports of investigational ATMPs from third countries, the QP should ensure that the quality of the batch is in accordance with the terms of the clinical trial authorisation (including compliance with the terms of the Product Specification File) and that it has been manufactured in accordance with quality standards at least equivalent to the GMP requirements applied in the EU.	11.15. 第3国からの治験用ATMPの輸入の場合、QPはそのバッチの品質が治験承認の条件に従っており(製品規格ファイルの条件の遵守を含めて)、それがEUにおいて適用されるGMPの要求事項と少なくとも同等の品質基準に従って製造されたことを保証すること。
11.16. In case of imports of authorised ATMPs from third countries, the QP should ensure that the quality of the batch is in accordance with the terms of the marketing authorisation, including by means of a full qualitative and quantitative analysis of the active substance(s) as well as any other necessary checks.21 However, it is acknowledged that for ATMPs it is not always possible to separate the active substance from the finished product. The re-testing strategy should be in accordance with the terms of the marketing authorisation.	11.16. 承認されたATMPを第3国から輸入する場合、QPはバッチの品質が、他に必要な何らかのチェックと共に活性物質の全項目の定性的及び定量的分析によることを含めて、販売承認の条件に従っていることを保証すること。しかし、ATMPに関しては、最終製品から活性物質を分離することは必ずしも可能とは限らないことが認められている。再試験戦略は販売承認の条件に従ったものであること。

11.17. Additionally, it may be justified to rely on testing performed in the third country in cases where the limited amount of material available (e.g. autologous products) or the short shelf-life impedes double release testing. In such cases, the testing in the third country should be conducted in GMP-certified facilities (in the case of authorised ATMPs) or under GMP conditions equivalent to those applicable in the EU (in the case of investigational ATMPs).	11.17. 更に、物が限られた量しか得られない場合(例えば自家製品)或いは有効期間が短く2重の出荷試験を行うことに障害がある場合、第3国で実施された試験に依存することを正当化して良いであろう。そのような場合、第3国での試験はGMP証明を受けた施設(承認されたATMPの場合)或いはEUで適用されるものと同等のGMP条件の下で(治験用ATMPの場合)実施されること。
11.18. When the QP wishes to rely on testing of samples taken in a third country, transport and storage conditions should be adequate, so as to ensure the samples taken in the third country are still representative of the batch.	11.18. QPが第3国で採取されたサンプルについて行った試験に依存することを望んだ場合、輸送及び保管条件は、第3国で採取されたサンプルがバッチを代表している事を保証する為に適切であること。
11.19. In all cases, the conditions of storage and transport should be checked before certifying any batch; these conditions must be in accordance with the terms of the marketing authorisation/clinical trials authorisation.	11.19. 全ての場合において、バッチの証明を行う前に保管及び輸送条件をチェックすること;これらの条件は販売承認/治験承認の条件に従うこと。
Relying on GMP assessments by third parties e.g. audits	第三者によるGMP評価、例えば監査、への依存
11.20. In some cases the QP may rely on audits conducted by third parties attesting the general compliance with GMP in sites involved in the manufacture of the product. In these cases, there should be a clear delimitation of responsibilities and the general requirements in Section 13 also apply.	11.20. ある場合にはQPは、第3者が実施し、製品製造に関与した製造所のGMPへの全般的適合を証明した監査に依存しても良い。この場合、責任範囲を明確に定めること、そして13章の要求事項もまた適用される。
11.21. The QP should have access to all documentation which facilitates review of the audit outcome and continued reliance on the outsourced activity.	11.21. QPは監査の結果を照査するため、及び外注した業務に対して継続して信頼するために有用な全ての文書にアクセスできること。
Involvement of more than one QP	一名以上のQPの関与
11.22. The QP who performs certification of the finished product batch may assume full responsibility for all stages of manufacture of the batch, or this responsibility may be shared with other QPs who have confirmed compliance of specific steps in the manufacture and control	11.22. 最終製品バッチの証明を行ったQPはそのバッチの製造の全段階に全責任を負っても良い、又、この責任はバッチの製造及び管理の特定の段階の適合性を確認した他の(複数の)QPと分担してもよい。
11.23. If a site only undertakes partial manufacturing operations, the QP at that site must (as a minimum) confirm that the operations undertaken by the site have been performed in accordance with GMP and the terms of the written agreement detailing the operations for which the site is responsible.	11.23. 或る製造所が製造作業の一部のみ実施した場合、当該製造所のQPは(最低限)その製造所で実施した作業がGMPと当該製造所が責任を有する作業について詳細を記載した文書化された契約の条件に適合して実施されたことを確認しなければならない。
11.24. Where more than one QP is involved in the assessment of one batch, the division of responsibilities amongst QPs in relation to compliance of the finished batch (including details on the responsibility for assessment of any deviations) should be clearly laid down in writing.	11.24. 一バッチの評価に1名より多いQPが関与した場合、それらのQP間の最終製品バッチの適合性に関する責任の分担(何らかの逸脱があった場合の評価の責任についての詳細を含めて)を文書にて明確に規定しておくこと。
11.25. The QP should have access to any documentation relevant to the task for which they are talking responsibility.	11.25. QPは彼らが責任を負っている責務に関連したどのような文書にもアクセスできること。
11.3. Batch release	11.3. バッチの出荷可否判定
11.3.1. Batch release process	11.3.1. バッチの出荷可否判定の手順
11.26. The process of batch release includes the following steps:	11.26. バッチの出荷可否判定の手順は以下の段階を含む:
11.27. (a) <u>Checking that the manufacture and testing of the batch has been done in accordance with applicable requirements, including that:</u>	<u>そのバッチの製造及び試験が以下を含む該当する要求に従って行なわれたことをチェックする:</u>
(i) all manufacturing steps (including controls and testing) have been done in accordance with the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	(i) 全ての製造工程(管理及び試験を含めて)が販売承認/治験承認に従って行なわれた、
(ii) the specifications for the raw materials, starting materials (including matrixes or devices that are a component of the ATMP) and packaging materials comply with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	(ii) 原料,出発物質(ATMPのコンポーネントであるマトリックス或いは医療機器を含めて)及び包装材料が販売承認/臨床試験承認の要件に適合している、
(iii) in case of autologous products (or donor-matched scenario), the match between the origin of the starting material and the recipient has been verified (information on the origin of the cells/tissues should be checked).	(iii) 自家製品の場合(或いは適合ドナーからの製品の場合)、起源の出発物質と授与を受ける患者との適合性について検証されている(細胞/組織の起源の情報をチェックすること)、
(iv) the excipients used in the manufacturing of the finished product are of suitable quality and that they have been manufactured under adequate conditions.	(iv) 最終製品の製造に使用されている添加剤が適切な品質であり、それらが適切な条件で製造されたこと、
(v) for combined ATMPs, the medical device(s) used comply with the relevant general safety and performance requirements provided for under the EU legislation on medical devices, and are adequate for the use in the combined ATMP.	(v) 併用のATMPでは使用している医療機器がEUの医療機器に関する法規制の下で規定されている安全性及び稼働性能の一般要求事項に適合していること、及び併用ATMPに使用するために適切であること、
(vi) where applicable, the viral and microbial safety and TSE status of all materials used in batch manufacture is compliant with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	(vi) 該当する場合、バッチの製造に使用された全ての原材料のウイルス、微生物に関する安全性及びTSE安全性の状態が販売承認/治験承認の要件に適合していること、
(vii) all required in-process controls and checks (including environmental monitoring) have been made and appropriate records	(vii) 必要な全ての工程内管理及び工程チェック(環境モニタリングを含めて)が行われ、適切な記録が存在する、
(viii) finished product quality control test data complies with the relevant specifications.	(viii) 最終製品の品質管理試験データが関連する規格に適合している、
(ix) on-going stability data continues to support certification.	(ix) 継続的安定性確認のデータがバッチ証明を継続して裏付けている、
(x) the impact of any deviation to product manufacturing or testing has been evaluated and any additional checks and tests are complete.	(x) 製品の製造或いは試験における如何なる逸脱についてもその影響が評価され、何らかの追加のチェック及び試験が行われたならばそれらが完了している、
(xi) all investigations related to the batch being certified has been completed and supports the certification of the batch.	(xi) 証明しようとしているバッチに関連した全ての究明が完了し、そのバッチの証明を裏付けている、
(xii) the self-inspection programme is active.	(xii) 自己点検プログラムが稼働している、
(xiii) appropriate arrangements for storage and transport exist, and	(xiii) 保管及び輸送のための適切な手配が存在する、そして
(xiv) the presence of the safety features referred to in Article 54 of Directive 2001/83/EC have been verified, where applicable.	(xiv) 該当する場合、Directive 2001/83/ECの54条を参照した安全面の機能の存在を検証している。

11.28. While the QP has responsibility for ensuring that the above verifications are done, these tasks may be delegated to appropriately trained personnel or third parties.	11.28. QPは上記の検証が実施されたことを保証する責任を有するが、これらの責任は適切に教育訓練された従業員或いは第三者に代理をさせても良い。
11.29. In the case of investigational ATMPs, the amount of relevant information available will depend on the stage of development (e.g. medical devices used in an investigational combined ATMP may be in an investigational phase as well and, in such cases, the role of the QP is to ensure that the quality specifications set by the manufacturer are respected). For investigational ATMPs, the assessment of the QP should be based on all available data and information relevant to the quality of the investigational ATMP.	11.29. 治験用ATMPの場合は、入手できる関連した情報の量は開発の段階に依存しているであろう(例えば、併用の治験用ATMPに用いられている医療機器も治験段階にある可能性がある、そのような場合、QPの役割は製造業者によって設定された品質規格が尊重されることを保証することである。)治験用ATMPに関しては、QPの評価は治験用ATMPの品質に関する入手可能な全てのデータと情報に基づくこと。
11.30. (b) Certification of the finished product batch by the QP. The QP must certify that each production batch has been manufactured and checked in accordance with the requirements of the marketing authorisation/clinical trial authorisation, and all other relevant regulatory requirements, including GMP.	11.30. (b)QPによる最終製品のバッチの証明。QPは製造した各バッチが販売承認/治験承認及びGMPを含めて他の全ての法規制の要件に従って製造され、チェックされたことを証明しなければならない。
11.31. The certification should be recorded by the QP in a register or equivalent document provided for that purpose, which must be kept up to date. The register or equivalent document must remain at the disposal of the competent authority for one year after expiry of the batch to which it relates or at least five years after certification of the batch by the QP, whichever is the longest.	11.31. バッチ証明はQPにより記録簿或いはその目的で規定された同等の文書に記録し、最新の状態に保たなければならない。記録簿或いは同等の文書は管轄当局の方針次第であるが、そのバッチが関係するバッチの有効期限から1年後或いはQPによるそのバッチの証明後少なくとも5年のどちらか長い方の間保存しなければならない。
11.32. For investigational ATMPs, the certification must be kept for at least five years after the completion or formal discontinuation of the last clinical trial in which the batch was used.	11.32. 治験用ATMPについては、バッチ証明はそのバッチが使用された最後の臨床試験の完了あるいは正式な中止から少なくとも5年保存しなければならない。
11.33. (c) Assigning the release status to the batch. This is the step that effectively releases the batch for sale, export, or (in case of an investigational ATMP) use in a clinical study.	11.33. (c) バッチへの出荷可否判定の状態の指定。これはバッチを販売、輸出、或いは(治験用ATMPの場合)臨床試験に使用するために効果的に出荷可否判定を行う手順である。
11.34. The notification by a QP to the releasing site that certification has taken place should be formal and unambiguous.	11.34. QPによる出荷可否判定を行う製造所に対するバッチ証明が実施された旨の通知は、正式のもので明確なものであること。
Additional considerations for investigational ATMPs	治験用ATMPに関するその他の考慮すべき点
11.35. Investigational ATMPs should remain under the control of the sponsor until after completion of a two-step procedure: certification by the QP and release by the sponsor for use in a clinical trial. The process of release of the product for use in the clinical site should be agreed between the sponsor and the manufacturer taking into account the shelf-life of the product. Both steps should be documented as	11.35. 治験用ATMPは2段階の手順が完了するまで治験依頼者の管理下に置くこと: QPによる証明そして治験依頼者による臨床試験に使用するための出荷可否の判定。製品の臨床施設での使用のための出荷可否判定の手順は製品の有効期間を考慮に入れて治験依頼者と製造業者の間で合意すること。両段階とも適切に文書化されること。
11.36. Transfers of the investigational ATMPs from one trial site to another should remain the exception. When they occur, the QP –in agreement with the sponsor– should establish the specific conditions under which the transfers should take place.	11.36. 治験用ATMPの或る臨床試験施設から他の施設への移送は例外とすること。そのようなことが発生した場合、QPは-治験依頼者と同意して-移送のための特定の条件を確立すること。
11.3.2. Batch release prior to obtaining the results of quality control	11.3.2. 品質管理試験の結果を得る前のバッチの出荷可否判定
11.37. Due to short shelf-life, some ATMPs may have to be released before completion of all quality control tests. In this case, it is possible to organise the procedure for batch certification and release in various stages, for example:	11.37. 有効期間が短い為に、或るATMPは全ての品質管理試験が完了する前に出荷可否判定を行わなければならない場合がある。この場合、バッチ証明及び出荷可否判定の手順を種々の段階で組むことがあり得る、例えば:
11.38. – Assessment by a designated person(s) of the batch processing records, results from environmental monitoring (where available) and the available analytical results for review in preparation for the initial certification by the QP, which allows release for administration.	11.38. 指定された者による、バッチ加工記録、環境モニタリングの記録(入手できる場合)、入手可能な分析記録の、管理上の出荷可否判定を行えるようにするための、QPによる初期のバッチ証明に備えるための照査としての評価。
11.39. – Assessment of the final analytical tests and other information available for final certification by the QP.	11.39. 最終的分析試験及びQPによる最終的なバッチ証明の為に入手可能な他の情報の評価。
11.40. The delegation of tasks to the designated person(s) and the description of the batch certification and release procedure should be laid down in writing.	11.40. 指定された者の責務の代理及びバッチ証明と出荷可否判定の手順は文書で制定すること。
11.41. A procedure should be in place to describe the measures to be taken (including liaison with clinical staff) where out of specification test results are obtained after the release of the product.	11.41. 製品の出荷可否の判定の後にOOSの結果が得られた場合に取るべき対策(臨床スタッフとの連絡を含めて)を記述した手順があること。
11.42. It is acknowledged that, in the case of ATMPs, out of specification products are not always attributable to failures in the manufacturing process (e.g. idiopathic factors of the patient). All instances of out of specification products should be investigated and, where a failure in the manufacturing process is identified, the relevant corrective and/or preventive actions taken to prevent recurrence documented. In case of recurrent deviations, the need for changes to the manufacturing process should be assessed.	11.42. ATMPの場合、規格外の製品は必ずしも製造工程での失敗によるものでないことが認められている(例えば患者の自然発生した病的状態による要因)。全ての規格外製品の事例は究明を行い、製造工程において失敗が認められた場合は、取られた関連する是正処置及び予防措置を文書化すること。反復する逸脱の場合は製造工程の変更の必要性について評価すること。
11.3.3. Batch release process in cases of decentralised manufacturing	11.3.3. 分散した製造の場合のバッチの出荷可否判定
11.43. The manufacturing process is key for the quality, as well as the safety and efficacy attributes of ATMPs and it is therefore particularly important to ensure that the manufacturing process and control methods applied are in accordance with the marketing/clinical trial authorisation and that GMP is respected. The process of batch certification and batch release, as well as the role of the QP is an	11.43. 製造工程はATMPの安全性及び有効性の特性と共に品質に関して要となる、従って、適用される製造工程と管理方法が販売承認/治験承認及びGMPに従っていることを保証することが特に重要である。QPの役割と共にバッチ証明とバッチの出荷可否判定の手順はこの為に本質的な段階である。
11.44. There may be cases where manufacturing of the ATMP needs to take place in sites close to the patient (e.g. ATMPs with short shelf-life, clinical advantage of using fresh cells as opposed to freezing the starting materials/finished product, etc.). In such cases, manufacturing of the ATMPs may need to be decentralised to multiple sites so as to reach to patients across the EU (“decentralised manufacturing”). This scenario may occur both in the context of authorised ATMPs as well as in the context of investigational ATMPs.	11.44. ATMPの製造が患者に近い製造所で行われる必要がある場合がある(例えば、有効期間が短いATMP、出発物質/最終製品の凍結を行うことを避けて新鮮な細胞を使用することの臨床上の優位性、等)。そのような場合、ATMPの製造をEU全体の患者に届けるために複数の製造所に分散させる必要があるであろう(分散した製造)。この状況は治験用ATMPにおいてと共に、承認されたATMPにおいても起こる。

11.45. The batch certification and release process becomes particularly important in the case of ATMPs manufactured under a decentralised system as manufacturing in multiple sites increases the risk of variability for the product. In particular, through the batch certification and release process it must be ensured that each batch released at any of the sites has been manufactured and checked in accordance with the requirements of the marketing authorisation/clinical trial authorisation and other relevant regulatory requirements including compliance with GMP. To this effect, the following aspects should be	11.45. 複数の製造所での製造は製品のバラツキのリスクを増すため、分散システムで製造されたATMPの場合バッチ証明及び出荷可否判定の手順が特に重要となる。特にどの製造所で製造されたバッチでも各バッチが販売承認/治験承認及びGMPへの適合を含めて他の関連する法規制の要求事項に従って製造され、チェックされていることを、バッチ証明と出荷可否判定手順を通じて保証しなければならない。この為に以下の面について考慮すること:
11.46. (a) A "central site", which should be established in the EU, should be identified. The central site is responsible for the oversight of the decentralised sites. To this end, the central site assumes, as a minimum, the following tasks:	11.46. (a) EU内に設立された中央製造所を特定すること。中央製造所は分散製造所の監視責任がある。この点で、中央製造所は少なくとも以下の責務が課せられている:
(i) ensuring that those involved in the batch certification and release process are adequately qualified and trained for their tasks, and	(i) バッチ証明と出荷可否判定に従事する者が彼らの責務に関して適切に適格性確認され教育訓練されていることを保証すること、及び
(ii) performing audits to confirm that the batch certification and release process (as described in SOP) is complied with.	(ii) バッチ証明と出荷可否判定の手順が(SOPに記載された通りに)遵守されていることを確認するために監査を実施すること。
11.47. The marketing authorisation holder/sponsor may be the central site in cases when the marketing authorisation holder/sponsor also assumes the role of manufacturer.	11.47. 販売承認保持者/治験依頼者が製造業者の役割を担っている場合は販売承認保持者/治験依頼者が中央製造所であろう。
11.48. (b) There should be a written contract/technical agreement between the central site and the decentralised sites establishing the responsibilities of each party, including the responsibility of the QP.	11.48. (b) 中央製造所と分散製造所の間に、QPの責任を含めて、それぞれの製造所の責任を定めた文書化された契約/技術取決めがあること。
11.49. (c) The steps of the batch certification and release process should be laid down in writing (SOP). The responsibilities of each of the sites/actors involved should be clearly explained. There should be no gaps or unexplained overlaps in the responsibilities of the personnel concerned. The process should also be explained, as appropriate, in the context of the marketing authorisation application/clinical trial	11.49. (c) バッチ証明と出荷可否判定の手順は文書(SOP)で制定すること。関与する各製造所/関連する職務を果たす者の各々の責任を明確に記載すること。該当する者の責任に隙間或いは説明できない重複が無いこと。手順は適宜販売承認/治験承認に関連して記載すること。
11.50. (d) A QP established in the EU should have ultimately responsibility for the batch certification. However, it should be possible for the QP of the central site to rely on data/information that is transmitted to him by qualified and trained personnel at the	11.50. (d) EU内で指名されたQPがバッチ証明に最終責任を有すること。しかし、中央製造所のQPが分散製造所の適格性確認され、教育訓練された者から彼/彼女に送られたデータ/情報によって責任を果たすことが可能である。
11.51. (e) If a deviation occurs at the decentralised sites, it should be approved in writing by a responsible person (after having assessed the impact thereof on quality, safety and efficacy), with the involvement of the QP as appropriate. Deviations should be investigated with a view to identify the root cause and to implement corrective and preventive measures as appropriate. Any instances of quality defects, deviations or non-conformity should be immediately reported to the central site.	11.51. (e) 分散製造所で逸脱が発生した場合、適宜QPが関与し、責任者により書面で承認を得ること(それが品質、安全性、有効性に及ぼす影響を評価した後に)。逸脱は根本原因を特定する観点から究明し、必要に応じて是正処置及び予防措置を実施すること。何らかの品質の欠陥が発生した場合は、逸脱、不適合を直ちに中央製造所に報告すること。
11.4. Handling of unplanned deviations	11.4. 計画外の逸脱の処理
As long as the specifications for the finished product are met, a QP may confirm compliance/certify a batch where an unexpected deviation related to the manufacturing process and/or the analytical control methods has occurred provided that:	最終製品が規格に適合している限りQPは、以下の場合は製造工程及び/又は分析、品質管理法に関連した予期しない逸脱が発生したバッチの適合/証明を承認しても良い:
(i) there is an in-depth assessment of the impact of the deviation which supports a conclusion that the occurrence does not have a negative effect on quality, safety or efficacy of the product, and	(i) 逸脱の発生が製品の品質、安全性、或いは有効性に好ましくない影響を与えないことを裏付ける結論について掘り下げた評価がされている、そして
(ii) the need for inclusion of the affected batch/batches in the on-going stability programme has been evaluated, where appropriate.	(ii) 必要な場合、影響を受けたバッチ/複数バッチを継続的安定性モニタリングプログラムに入れる必要性について評価されている
11.5. Administration of out of specification products	11.5. 規格外製品の管理
11.53. Exceptionally, the administration of the cells/tissues that are contained in a cell/tissue based ATMP that is out of specification may be necessary for the patient. Where the administration of the product is necessary to avoid an immediate significant hazard to the patient and taking into account the alternative options for the patient and the consequences of not receiving the cells/tissues contained in the product, the supply of the product to the treating physician is justified.	11.53. 例外的に、細胞/組織を基にしたATMPに含まれる細胞/組織で規格外のものの投与が患者に必要な場合がある。当面の有意の危険性を避けるためと、患者に対する代替の選択肢、そしてその製品に含まれる細胞/組織を投与しない場合の帰結を考慮してその製品の投与が必要な場合、製品の主治医への供給は妥当とされる。
11.54. When the request of the treating physician is received, the manufacturer should provide the treating physician with its evaluation of the risks and notify the physician that the out of specification product is being supplied to the physician at his/her request. The confirmation of the treating physician to accept the product should be recorded by the manufacturer. In a clinical trial setting, the manufacturer should immediately notify the sponsor of such events. In turn, the sponsor should inform the relevant competent authority. For marketed products, the marketing authorisation holder and the supervisory authority for the site of the batch release should be	11.54. 主治医の要望を受けた際に、製造業者は主治医にリスクの評価結果を知らせ、規格外の製品を主治医の要望に依って供給しようとしていることを通知すること。主治医がその製品を受け入れることの確認を製造業者は記録すること。臨床試験の中での治療という状況においては、製造業者は直ちに治験依頼者にその件を通知すること。一方、治験依頼者は管轄当局に報告すること。市販されている製品に関しては、販売承認保持者及びバッチの出荷可否判定を行う製造所を管轄する当局に報告すること。
12. Quality control	12. 品質管理
12.1. General principles	12.1. 一般原則
12.10. Quality control ("QC") is intended to ensure that the necessary and relevant tests are carried out, and that materials are not released for use, nor products released for sale or supply, until their quality has been judged satisfactory. Quality control is not confined to laboratory operations, but must be involved in all decisions which may affect the quality of the product.	12.10. 品質管理(QC)は、必要な試験及び関連する試験が実施され、品質が満足するものであると判定されるまでは原材料が使用可の判定をされないこと、また、製品が販売或いは供給のために出荷可の判定をされないことを保証することを意図している。品質管理は試験室業務に限定されるものではなく、製品品質に影響する可能性がある全ての決定に関与しなければならない。
12.11. The person responsible for quality control should ensure that the premises and equipment where quality control operations are carried out are appropriate and maintained under suitable conditions and that the personnel working under his/her responsibility is adequately trained. In-process controls may be carried out within the production area provided they do not carry any risk for the product.	12.11. 品質管理の責任者は品質管理の業務が実施されている建物及び設備が適切で、業務に適した状態に維持管理され、配下の従業員が適切に教育訓練されていることを保証すること。工程内管理は製品にリスクをもたらさない限り製造区域において実施して良い。

12.12. The person responsible for quality control supervises all quality control procedures. In particular, it assumes responsibility for the following tasks:	12.12. 品質管理の責任者は全ての品質管理手順を監督する。特に以下の責務を負う:
(i) Approval of specifications, sampling instructions, test methods and other quality control procedures.	(i) 規格、サンプリング指図、試験法及び他の品質管理手順の承認。
(ii) Approval of conditions for outsourced testing.	(ii) 外注試験の条件の承認。
(iii) Control of raw materials, starting materials, medical devices that are used in combined ATMPs, packaging materials, intermediate, bulk and finished products (including approval or rejection thereof). In case of autologous products or allogeneic products in a donor-match scenario, the match between the origin of the starting material and the recipient should be verified (information on the origin of the cells/tissues should be checked).	(iii) 原料、出発物質、併用ATMPIに使用されている医療機器、包装材料、中間製品、バルク及び最終製品の管理(それらの事項の承認及び却下を含む)。自家製品或いはドナー適合の同種製品の場合、出発物質の起源と投与を受ける患者との適合を検証すること(細胞/組織の起源に関する情報をチェックすること)。
Where, exceptionally, there is release of expired materials for use in the manufacturing process, the person responsible for quality control should ensure the quality thereof through appropriate retesting.	例外的に、期限切れの原材料を製造工程で使用する為に使用可の判定をする場合、品質管理の責任者はそれらの品質を適切な再試験により保証すること。
(iv) Supervision of the control of the reference and/or retention samples of materials and products, as appropriate.	(iv) 原材料及び製品について参考品及び/又は保存サンプルが必要な場合それらの管理の監督
(v) Ensuring that all necessary testing is carried out and the associated records are evaluated.	(v) 必要な全ての試験が実施され、それに伴う記録が評価されることを保証する。
(vi) Ensuring the monitoring of the stability of the products.	(vi) 製品の安定性モニタリングを保証する。
(vii) Participation in investigations related to the quality of the product.	(vii) 製品品質に関係する究明に参加する。
12.13. Appropriate records in connection with the above-referred activities should be kept. Written procedures should be put in place in connection with the activities listed in (iii) to (vi).	12.13. 上記の業務に関連する適切な記録を保管すること。(iii)~(vi)に列挙されている業務に関する文書化された手順があること。
12.14. Quality control personnel should have access to production areas for sampling and investigation as appropriate. All documents that are needed for the assessment of quality control (e.g. description of procedures or records from the manufacturing process and testing) should also be accessible.	12.14. 品質管理の担当者は場合によりサンプリング及び究明の為に製造区域にアクセスできるようになっていること。品質管理の評価の為に必要な全ての文書(例えば製造工程及び試験についての手順或いは記録について記載したもの)についてもアクセス可能であること。
12.2. Sampling	12.2. サンプリング
12.2.1. General principles	12.2.1. 一般原則
12.15. Samples should be representative of the batch of materials or products from which they are taken. Bulk containers from which samples have been drawn should be identified. In case of samples of sterile materials or samples that are taken during processing activities, identification of the sample should be done by other appropriate means.	12.15. サンプルは採取した原材料及び製品のバッチを代表するものであること。サンプルを抜き取ったバルク容器を特定すること。無菌原料或いは加工中に採取したサンプルの場合、サンプルの識別は他の適切な手段によること。
12.16. The sample taking should be done and recorded in accordance with written procedures that describe the method of sampling, including the amount of sample to be taken, precautions to be observed, storage conditions, etc. Containers should bear a label indicating, as a minimum, the content, batch number and date of sampling. When containers are too small, the use of bar-codes or other means that permit access to this information should be considered.	12.16. サンプル採取は、採取すべきサンプル量を含めたサンプリング方法、留意すべき注意事項、保管条件、等を記載した文書化された手順に従って行ない、記録すること。サンプル容器は最低、内容物、バッチナンバー、及びサンプリング日を示したラベルを付すこと。容器が小さすぎる場合、バーコード或いは他にこの情報にアクセスできる手段を考慮すること。
12.2.2. Retention of samples	12.2.2. サンプルの保存
12.17. Samples are generally retained for analytical purposes should the need arise during the shelf life of the batch concerned (reference samples) and for identification purposes (retention sample of a fully packaged unit from a batch of finished product). The reference sample and the retention sample may be identical in some cases (i.e. a fully packaged unit).	12.17. 一般的に、サンプルを該当するバッチの有効期間中に必要が生じた場合の分析用の目的(参考品)と、確認の目的(最終製品からの完全に包装された単位製剤の保存サンプル)で保存する。場合によって(即ち、完全に包装された単位製剤の場合)参考品と保存サンプルは同じで良い。
12.18. As a general principle, a reference sample should be of sufficient size to permit the carrying out on at least two occasions of the full analytical controls on the batch foreseen in the marketing authorisation/clinical trial authorisation. However, it is acknowledged that this may not always be feasible due to scarcity of the materials or limited size of the batches (e.g. autologous products, allogeneic products in a matched donor scenario, products for ultra-rare diseases, products for use in first-in-man clinical trial with a very small scale)	12.18. 原則的に、参考品は販売承認/治験承認での全項目試験を少なくとも2回実施するために十分な量であること。しかし、原材料が少量であることや、バッチサイズが限定されているためにこれが常に可能であるとは限らないことが認められている(例えば、自家製品、適合ドナーによる同種製品、超希少疾患のための製品、非常に小スケールでの製造によるヒトに初めて使用する臨床試験のための製造)。
12.19. The retention sample should be contained in its finished primary packaging or in packaging composed of the same material as the primary container in which the product is marketed.	12.19. 保存サンプルは最終製品の一次包装あるいは市販製品の一次容器と同じ材質から成る包装に入れられていること。
12.20. Samples should normally be stored under the conditions foreseen in the product information. However, for products/materials with a short shelf-life, it should be carefully considered if other storage conditions that maximise stability can be used (see below).	12.20. サンプルは通常製品情報に見られる条件で保存すること。しかし有効期間が短い製品/原材料に関しては、安定性を最大限に出来る条件を用いることが可能であるか注意深く検討すること(下記を参照)。
12.21. The sampling plan should be documented. The sampling plan should be adapted to the specific characteristics of the product. In designing the sampling strategy, the manufacturer should take into account the risks, the practical limitations that may exist, and possible mitigation measures (e.g. increased reliance on in-process testing). The sampling strategy of the manufacturer should be duly justified.	12.21. サンプリング計画は文書化すること。サンプリング計画は製品の特性に適応させること。サンプリング戦略を設計する際には製造業者はリスク、存在する可能性がある実際上の制約、そして可能性がある軽減策(例えば、工程内試験への依存度を高める)を考慮すること。製造業者のサンプリング戦略は適切に妥当性を示すこと。
12.22. In particular, the following considerations apply:	12.22. 特に、以下の配慮が適用される:
12.23. Samples of raw materials: Reference samples of critical raw materials (e.g. cytokines, growth factors, enzymes, sera) are important to investigate possible quality problems with the product. The assessment whether a specific raw materials is critical should be done by the manufacturer (or, as appropriate, by the sponsor or marketing authorisation holder) having regard to the specific risks and possible mitigation measures (e.g. increased QC controls). The decisions taken should be documented. Samples of critical raw materials should be retained during the shelflife of the relevant raw materials.	12.23. 原料のサンプル: 重要原料の参考品(例えば、サイトカイン、成長因子、酵素、血清)は製品で品質問題が発生した場合に究明のため重要である。特定の原料が重要であるか否かの評価は製造業者(或いは、場合により、治験依頼者或いは販売承認保持者)により特定のリスクおよび取り得る軽減策(例えば、QC管理の強化)を考慮に入れて行われること。行われた決定については文書化すること。重要原料のサンプルは当該原料の有効期間の間保存すること。

12.24. <u>Samples of the starting materials</u> should generally be kept for two years after the batch release. However, it is acknowledged that the retention of samples may be challenging due to scarcity of the materials. Due to this intrinsic limitation, it is justified not to keep reference samples of the cells/tissues used as starting materials in the case of autologous ATMPs and certain allogeneic ATMPs (matched donor scenario). In other cases where the scarcity of the materials is also a concern, the sampling strategy may be adapted provided that this is justified and appropriate mitigation measures are implemented.	12.24. 出発物質のサンプルは、通常バッチの出荷可否判定の後2年間保存すること。しかし、その物質が希少であることからサンプルの保存は難問であることが認められている。この内在する制約のため、自家ATMPおよびある種の同種ATMP(適合ドナーの場合)の場合、出発物質として使用された細胞/組織の参考品を保存しないことが正当化される。原料の希少性が懸念されるその他の場合、サンプリング戦略は、これが正当化され、適切な低減策が実施されるならばそのサンプリング戦略を希少性に適応させても良い。
12.25. <u>Samples of active substances and intermediate products</u> should generally be kept for two years after the batch release. However, it is acknowledged that for ATMPs it is not always possible to separate the sampling of the starting materials, active substance, intermediate and finished product. The considerations regarding scarcity of starting materials apply –adapted as necessary– to the expectations on the retention of samples of active substances and intermediate products.	12.25. 活性物質及び中間製品のサンプルは通常バッチの出荷可否判定の後2年間保存すること。しかしATMPに関しては出発物質、活性物質、中間製品および最終製品のサンプリングを別々に行うことが常に可能とは限らないことが認められている。出発物質が希少であることについて配慮された内容が必要に応じて修正を加えて活性物質と中間製品のサンプルの保存に関して求められる内容に適用される。
12.26. <u>Samples of primary packaging material</u> : Samples of primary packaging material should generally be retained for the duration of the shelf-life of the finished product concerned. The retention of samples of primary packaging material may not be necessary in certain cases, having regard to the risks of the materials and/or other relevant consideration (e.g. increased QC controls, primary packaging material is certified as a medical device). A decision not to keep samples of primary packaging materials should be duly justified and documented.	12.26. 1次包装材料のサンプル: 1次包装材料のサンプルは通常関連する最終製品の有効期間の間保存すること。ある場合は、その材料のリスク及び/又は他の関連する点(例えば、QCの管理が強化されている事、1次容器が医療機器として証明されている)を考慮して1次包装材料のサンプルは必要ないであろう。1次包装材料のサンプルを保存しないという決定は適切に妥当であることを示し、文書化すること。
12.27. <u>A sample of a fully packaged unit (retention sample)</u> should be kept per batch for at least one year after the expiry date. A retention sample is, however, not expected in the case of autologous products or allogeneic products in a matched donor scenario as the unit produced with the patient's tissues/cells constitutes should be administered to the patient. When it is not possible to keep a retention sample, photographs or copies of the label are acceptable for inclusion in the	12.27. 完全に包装された単位製剤のサンプル(保存サンプル)をバッチ毎に有効期限後少なくとも1年保存すること。保存サンプルは、しかし、自家製品或いはドナー適合の同種製品の場合は患者の組織/細胞の構成物から製造された単位が患者に投与されるため求められない。保存サンプルを保存することが出来ない場合、ラベルの写真或いはコピーをバッチレコードに含めることが許容される。
12.28. The retention period of samples of starting materials, active substance and intermediate product should be adapted to the stability and shelf-life of the product and, therefore, shorter periods may be justified. In cases of short shelf-life, the manufacturer should consider if the retention of the sample under conditions that prolong the shelf-life (such as cryopreservation) is representative for the intended purpose. For instance, cryopreservation of fresh-cells may render the sample inadequate for characterisation purposes but the sample may be adequate for sterility or viral safety controls (the volume of the samples can be reduced according to the intended purpose). When the cryostorage of a sample is considered inadequate for the intended purpose, the manufacturer should consider alternative approaches (e.g. sample of intermediate product such as differentiated cells).	12.28. 出発物質、活性物質、及び中間製品のサンプルの保存期間は製品の安定性及び有効期間に合わせるべきであり、従ってより短い期間も正当化して良い。有効期間が短い場合、製造業者はサンプルの保存を有効期間を延長する条件下(凍結保存のような)で保存することが意図する目的を代表するか考慮すること。例えば、新鮮な細胞の凍結保存はサンプルを特性解析の目的に対しては不適としてしまうが、そのサンプルは無菌試験或いはウイルス安全性の管理のためには適切であろう(サンプル量は意図する目的によって減らすことが出来る)。サンプルの凍結保存が意図する目的に対して不適と考えられる場合、製造業者は代替アプローチを考慮すること(例えば、分化細胞のような中間製品のサンプル)。
12.3. Testing	12.3. 試験
12.29. Testing is important to ensure that each batch meets the relevant specifications. Inprocess controls testing should be performed at appropriate stages of production to control those conditions that are important for the quality of the product.	12.29. 試験は各バッチが関連する規格に適合していることを保証するために重要である。工程内管理試験を、製造の適切な段階において、製品品質に重要な条件を管理する為に実施すること。
12.30. Testing of critical raw materials, starting materials, active substance/intermediates/finished products, and stability testing should be performed in accordance with the terms defined in the marketing authorisation/clinical trial authorisation.	12.30. 重要原料、出発物質、活性物質/中間製品/最終製品の試験、及び安定性試験を販売承認/治験承認で規定された条件に従って実施すること。
12.31. Testing methods should be validated and reference materials should be established (where available) for qualification and routine testing. For investigational ATMPs, the level of validation should be commensurate with the development phase and the criticality of the test results considering the risks for the patient (see Section 10.4).	12.31. 試験法をバリデートし、適格性確認及び日常試験のための標準品(入手可能な場合)を確立すること。治験用ATMPIに関しては、バリデーションのレベルは開発の段階と患者のリスクを考慮した試験結果の重要性に相応したものであること。(10.4章を参照)
12.32. The following records should be kept in connection with the tests performed:	12.32. 実施した試験に関して以下の記録を保存すること:
(i) Name of the material or product and, where applicable, dosage form.	(i) 原材料或いは製品の名称、該当する場合剤形。
(ii) Batch number and, where appropriate, the manufacturer and/or supplier.	(ii) バッチナンバー及び、該当する場合、製造業者及び/又は供給業者。
(iii) References to the relevant specifications and testing procedures.	(iii) 関連する規格及び試験手順への参照。
(iv) Test results, including observations and calculations, and reference to any certificates of analysis.	(iv) 観察した事項及び計算を含めた試験結果、及び試験成績書への参照。
(v) Dates of testing.	(v) 試験日。
(vi) Initials of the persons who performed the testing (or another suitable identification system).	(vi) 試験実施者のイニシャル(或いは他の適切な識別システム)。
(vii) Initials of the persons who verified the testing and the calculations, where appropriate (or another suitable identification system).	(vii) 該当する場合、試験及び計算を検証した者のイニシャル(又は他の適切な識別システム)
(viii) A clear statement of approval or rejection (or other status decision) and the dated signature of the responsible person.	(viii) 合格或いは不合格の明確な記述(或いは他の状態の決定)及び責任者の日付入りの署名。
(ix) Reference to the equipment used.	(ix) 使用した設備への参照。
12.33. Materials, reagents, culture media and reference standards used for QC tests should be of appropriate quality and used according to instructions. Where necessary, identity verification and/or testing should be considered upon receipt or before use.	12.33. 品質管理試験に使用した物質、試薬、培地、及び標準品は適切な品質であること、そして指図に従って使用すること。必要な場合、受領時或いは使用前に同定の検証及び/又は試験を考慮すること。
Technical transfer of testing methods	試験法の技術移管
12.34. The transfer of testing methods from one laboratory (transferring laboratory) to another laboratory (receiving laboratory) should be described in a detailed protocol.	12.34. 試験法の、或る試験室(移管試験室)から他の試験室(受領試験室)への移管は詳細なプロトコルに記載すること。

12.35. The transfer protocol should include, among others, the following parameters:	12.35. 移管プロトコールはこれらに限定されないが以下のパラメータを含むこと:
(i) Identification of the testing to be performed and the relevant test method(s) undergoing transfer.	(i) 移管を行なおうとしている試験及び関連する試験法の特定。
(ii) Identification of any additional training requirements.	(ii) 何らかの追加の教育訓練の必要性についての特定。
(iii) Identification of standards and samples to be tested.	(iii) 試験すべき標準品及びサンプルの特定。
(iv) Identification of any special transport and storage conditions of test items.	(iv) 試験品について何らかの特別な輸送及び保管条件の特定。
(v) The acceptance criteria.	(v) 許容基準。
12.36. Deviations from the protocol should be investigated prior to closure of the technical transfer process. The technical transfer report should document the comparative outcome of the process and should identify areas requiring further test method revalidation, if applicable.	12.36. プロトコールからの逸脱は技術移管のプロセスが完了する前に究明すること。技術移管報告はそのプロセスの比較結果を文書化し、該当する場合異なる試験法再バリデーションが必要な分野を特定すること。
12.4. On-going stability program	12.4. 継続的安定性プログラム
12.37. After the marketing authorisation is granted, a program should be implemented to verify that, under the relevant storage conditions (as foreseen in the marketing authorisation), the product remains within the specifications during the shelf-life (so called- "on-going stability program"). The methodology in the on-going stability programme can differ from the approach followed to obtain the stability data submitted in the marketing authorisation application (e.g. different frequency of testing), provided that it is justified.	12.37. 販売承認が得られた後、該当する保存条件(販売承認において見ることが出来る)の下で製品が有効期間を通じて規格内に留まることを検証するためのプログラム(いわゆる「継続的安定性プログラム」)を実施すること。継続的安定性プログラムの方法は、妥当性を示した場合、販売承認申請において提出した安定性データを取得するために従ったアプローチと異なる(例えば試験頻度が異なる)ことは可能である。
12.38. The on-going stability studies should generally be performed on the finished product (i.e. as released by the manufacturer). When intermediates can be stored for extended periods of time, consideration should be given to include in the stability program those batches that have been manufactured from materials stored for longer periods of time. Stability studies on the reconstituted product are performed during product development and need not be monitored on an on-going basis. The use of surrogate materials (i.e. material derived from healthy volunteers) is acceptable in case of autologous products (or matched donor scenario) where the batch needs to be administered in its	12.38. 継続的安定性試験は通常最終製品について実施すること(即ち、製造業者により出荷可の判定をされたものとして)。中間製品の保存期間を延長し得る場合、その期間延長した中間製品から製造されたバッチを安定性プログラムに入れることを考慮すること。再調製された製品の安定性試験は製品開発の間に実施され、継続的プログラムにおいてモニターする必要はない。代用品(即ち健康ボランティアから製造された物質)を使用することは、バッチ全体を患者に投与する必要がある自家製品(或いは適合ドナーからの製品)の場合許容可能である。
12.39. The number of batches and frequency of testing should be adequate to allow for trend analysis. It is generally expected that at least one batch of the product is included per year in the stability program, unless none are produced in a given year or a different frequency is otherwise justified. Out of specifications and significant atypical trends should be investigated and their possible impact on the batches on the market should be assessed and reported to the competent authorities as appropriate.	12.39. バッチ数及び試験頻度は傾向分析を行えるよう適切であること。通常、その年に製造が無かったか、他の頻度が別途正当化されることがない限り、少なくとも年1バッチの製品を含めることが求められる。規格外及び有意な非正常の傾向は究明し、それらが市場にある製品に及ぼす可能性がある影響について評価し、必要な場合管轄当局に報告すること。
13. Outsourced activities	13. 外注した業務
13.1. General principles	13.1. 一般原則
13.10. Activities that are outsourced to a third party (including consultancy work) should be governed by a written contract that establishes the responsibilities of each party. As appropriate, the role and responsibilities in the event of detection of quality defects should be clearly established in the contract, as well as -where applicable- the obligations of each party regarding traceability.	13.10. 第三者に外注した業務(コンサルタントへの依頼を含め)はそれぞれの側の責任を定めた文書化した契約により管理すること。該当する場合、トレーサビリティに関するそれぞれの側の責務と共に、場合により品質異常を検出した際の役割と義務を契約に明確に規定すること。
13.2. Obligations of the contract giver	13.2. 委託者の義務
13.11. Prior to outsourcing any activity, the manufacturer, or - as appropriate- the sponsor or marketing authorisation holder ("contract giver") should assess the suitability of the contractor ("contract acceptor") to carry out the outsourced activities in accordance with the terms of the marketing authorisation/clinical trial authorisation and other applicable regulations, including compliance with GMP.	13.11. 如何なる業務についても外注する前に製造業者或いは-該当する場合-治験依頼者或いは販売承認保持者(委託者)は販売承認/治験承認及びGMP適合を含めた他の適用される法規制の条件に従って外注された業務を遂行する外注業者(受託者)の適切性を評価すること。
13.12. Exceptionally, when the outsourced activity is a highly specialised test (e.g. karyotype test), it is acceptable that the contract acceptor is not GMP-certified, provided that it complies with suitable quality standards relevant to the outsourced activity (e.g. ISO) and that	13.12. 例外的に、外注された業務が高度に専門化された試験の場合(例えば核形試験)受託者が外注された業務に関連した適切な品質基準(例えばISO)に適合しており、これが適切に妥当性を示されるならば、GMP証明を受けていないことは許容される。
13.13. The contract giver should provide the contract acceptor with detailed information on the product/manufacturing process, as well as any other data that is necessary to carry out the contracted operations correctly.	13.13. 委託者は受託者に外注された業務を正しく実施する為に必要な他の如何なるデータも、それと共に製品/製造工程に関する詳細な情報を供給すること。
13.14. The contract giver should review and assess the records and the results related to the outsourced activities.	13.14. 委託者は外注された業務に関連する記録と結果を照査し評価すること。
13.3. Obligations of the contract acceptor	13.3. 受託者の義務
13.15. The contract acceptor should take all necessary measures (e.g. adequate premises, equipment, trained personnel, etc.) to carry out satisfactorily the outsourced activities. Special consideration should be given to the prevention of cross-contamination and to maintaining traceability.	13.15. 受託者は外注された業務を実施する為に必要な全ての対策を取ること(例えば、適切な建物、設備、教育訓練された従業員、等)。交差汚染の防止とトレーサビリティの維持に特別な配慮をすること。
13.16. The contract acceptor should not introduce changes in the process, premises, equipment, test methods, specifications or any other element related to the outsourced activity without the prior approval of the contract giver.	13.16. 受託者は工程、建物、設備、試験法、規格或いは外注された業務に関する他の如何なる要素についても事前の委託者の承認無しに変更を行わないこと。
13.17. All records related to the outsourced activities as well as reference samples should either be transferred to the contract giver or, in the alternative, the contract giver should be granted access to them.	13.17. 参考品とともに外注された業務に関する全ての記録は委託者に渡すか或いはその代わりとして委託者がそれらにアクセス出来るようにすること。
13.18. Subcontract to a third party is not permissible without the approval of the contract giver.	13.18. 第三者への下請けは委託者の承認なしには許容されない。

13.19. The contract acceptor should permit audits/inspections by the contract giver and the competent authorities in connection with the outsourced activities.	13.19. 受託者は外注された業務に関して委託者及び管轄当局による監査/査察を許諾すること。
14. Quality defects and product recalls	14. 品質異常及び製品回収
14.1. Quality defects	14.1. 品質異常
14.10. A system should be put in place to ensure that all quality related complaints, whether received orally or in writing, are recorded and that they are thoroughly investigated. Personnel responsible for managing complaint and quality defect investigations should be independent from marketing and sales departments unless otherwise justified. If the QP involved in the certification of the concerned batch(es) does not participate in the investigation, it should be informed in a timely	14.10. 全ての品質に関する苦情が、口頭で受けたか文書で受けたかに拘わらず、記録され、それらが徹底的に究明されることを保証するシステムがなければならない。苦情および品質異常の究明を管理することに責任を有する従業員は他に正当性を示さない限り、販売及び営業部門から独立していること。若し問題のバッチの証明に関与しているQPが究明に参加していないならば、タイムリーに報告を受けるようになっていること。
14.11. Operating procedures should be developed describing the actions to be taken upon the receipt of a complaint, addressing in particular the identification of the potential root cause(s) of the quality defect, the assessment of the risk(s) posed by the quality defect, the need for appropriate corrective or preventive measures, the assessment of the impact that any recall action may have on the availability of the medicinal product to patients, and the internal and external communications that should be made. Where the root cause cannot be ascertained, the most probable reasons should be identified.	14.11. 苦情を受けた際に取りるべき対応、特に、品質異常について可能性がある根本原因の特定、品質異常によりもたらされるリスクの評価、適切な是正処置及び予防措置の必要性、回収の実行が患者に対する医薬品の入手可能性に及ぼす影響の評価、及び行うべき内部及び外部との連絡、に焦点を当てて記載した処理手順を作成すること。根本原因を確認できなかった場合、最も可能性がある原因を特定すること。
14.12. If additional donor (human or animal) health information becomes available after procurement, which affects product quality, an analysis of the risk(s) and of the need for corrective or prevented measures is also required.	14.12. 調達後に製品品質に影響する追加のドナー（ヒト或いは動物）健康情報が入手可能となった場合、リスク分析と是正処置及び予防措置の必要性の分析が要求される。
14.13. When a quality defect is discovered or suspected in a batch, consideration should be given to the need of checking other batches (or, as appropriate, other products) in order to determine if they are also affected.	14.13. あるバッチに品質異常が発見されるか或いは疑われる場合、他のバッチ（或いは場合により他の製品）についても影響を受けてないか判断する為のチェックの必要性を考慮すること。
14.14. Quality defect investigations should include a review of previous quality defect reports or any other relevant information for any indication of specific or recurring problems.	14.14. 品質基準の究明には以前の品質異常報告の照査或いは単発の問題なのか反復する問題なのかを何らかの形で示す他の関連する情報の照査を含むこと。
14.15. The priority during an investigation should be to ensure that appropriate risk management measures are taken to ensure patients safety. All decisions and measures adopted should be documented. The effectiveness of the corrective and/or preventive measures implemented should be monitored.	14.15. 究明における優先順位は患者の安全性を確保する為に適切にリスク管理対策が取られることを保証するものであること。適用された全ての決定及び対策は文書化すること。実施された是正処置及び予防措置の有効性をモニターすること。
14.16. Quality defect records should be retained and used to evaluate the possible existence of recurring problems. Competent authorities should be informed in a timely manner in case of a confirmed quality defect (faulty manufacture, product deterioration, detection of falsification, non-compliance with the marketing authorisation or Product Specification File, or any other serious quality problems) with an ATMP which may result in the recall of the product or an abnormal restriction in the supply. Unplanned deviations as described in Section	14.16. 品質異常の記録を保存し、反復する問題の存在の可能性について評価するために用いること。結果として製品回収或いは供給の異常な制限となり得るATMPの品質異常が確認された場合（製造の失敗、製品の劣化、虚偽の検出、販売承認或いは製品規格書に違反、或いは他の何らかの重篤な品質問題）管轄当局にタイムリーに通知すること。11.4章に記載されているような計画外の逸脱は通知しないこと。
14.17. Where the ATMP is manufactured by an entity that is not the marketing authorisation holder/sponsor, the role and responsibilities of the manufacturer, the marketing authorisation holder/sponsor and any other relevant third parties in relation to assessment, decision-making, dissemination of information, and implementation of risk reducing actions should be laid down in writing.	14.17. ATMPが販売承認保持者/治験依頼者でない法人により製造される場合、製造業者、販売承認保持者/治験依頼者及び評価、決定、情報の配布、及びリスク低減策の実施に関係する如何なる他の第3者についてもその役割と責任を文書で制定しておくこと。
Additional considerations for investigational	ATMPs 治験用ATMPに關し追加で考慮すべき点
14.18. Where blinding of investigational medicinal products is required by the protocol of a clinical trial, the manufacturer should implement a procedure for the rapid unblinding of blinded products where this is necessary for a prompt recall. The manufacturer should ensure that the procedure discloses the identity of the blinded product only in so far as it is necessary.	14.18. 臨床試験のプロトコルにより治験薬の盲検化が必要な場合、製造業者は迅速な回収が必要な場合に盲検化された製品の迅速な盲検用キーの開示のための手順を実施すること。製造業者は盲検化された製品の識別情報の開示を行う手順は必要な場合のみに限定することを保証すること。
14.2. Product recalls and other risk-reducing actions	14.2. 製品回収及び他のリスク低減策
14.19. Measures to address quality defects should be proportionate to the risks and the priority should be the protection of patients. Whenever possible, the actions to be taken should be discussed with the concerned competent authorities in advance.	14.19. 品質異常に焦点を当てた対応はリスクに比例したものであり、優先するのは患者の保護である。可能な限り、取るべき対策は事前に管轄当局と議論すること。
14.20. There should be established written procedures for the recall of products, including how a recall should be initiated, who should be informed in the event of a recall (including relevant authorities and clinical sites), and how the recalled material should be treated. The procedure should foresee the reconciliation between the delivered and the recovered quantities and the recording of the progress until closure. The documented destruction of a defective product at the clinical site is an acceptable alternative to the return of the product. Recalled products should be clearly identified and segregated.	14.20. 回収をどのように開始すべきか、回収の際に誰に報告すべきか（関連する当局及び臨床機関を含めて）、そして回収した製品をどのように扱ったかを含めた製品回収の文書化された手順を確立すること。その手順は出荷量と回収された量の収支計算がされ、最終するまでの進行が記録されるものでなければならない。臨床機関で不良品の破棄を行い文書化することは製品の返却に対する許容できる代替である。回収された製品は明確に識別し隔離すること。
14.21. It should be ensured that recall operations can be initiated promptly and at any time. In certain cases and with a view to protect public health, it may be necessary to recall products prior to establishing the root cause or the full extent of the quality defect.	14.21. 回収作業を迅速かつ何時でも開始出来ることを保証すること。或る場合は、そして公共の健康を守るためという観点から、根本原因或いは品質異常の程度の全体像を確認する前に製品を回収する必要があるであろう。

14.22. In order to test the robustness of the recall procedure, in the case of authorised ATMPs, consideration should be given to the possibility of performing mock-recall actions. However, it is acknowledged that a mock-recall action may not be appropriate in certain settings (e.g. autologous ATMPs, allogeneic ATMPs in a matched donor scenario, ATMPs where the time between manufacturing and administration of the product to the patient is very	14.22. 承認されたATMPの場合、回収手順の頑健性を試験する為に、模擬回収作業実施の可能性について考慮すること。しかし、模擬回収作業は或る状況では適切ではないことが認められている(例えば、自家ATMP、ドナー適合での同種ATMP、製造と製品の患者への投与の時間が非常に短いATMP)。
14.23. All concerned competent authorities should be informed prior to the initiation of a recall operation unless urgent action is required to protect public health.	14.23. 緊急の対応が公共の健康を保護する為に必要という状況でない限り回収作業を開始する前に全ての関連する管轄当局に報告すること。
14.24. An action plan should be established for cases where the product cannot be recalled because it has already been administered to the patient(s).	14.24. 製品が既に患者に投与されているために回収できない場合のためのアクションプランを確立すること。
14.25. In addition to recalls, there are other risk-reducing actions that may be considered to manage the risks presented by quality defects, such as the transmission of appropriate information to healthcare professionals.	14.25. 品質異常によりもたらされるリスクを管理する為に、例えば、適切な情報の医療専門家への伝達のような、回収に加えて考慮出来る他のリスク低減策がある。
Additional considerations for investigational ATMPs.	ATMPs.ATMPIに関して追加で考慮すべき事項
14.26. Procedures for retrieving investigational ATMPs and documenting this retrieval should be agreed by the sponsor in collaboration with the manufacturer, where different. The manufacturer, investigator and the sponsor's representative need to understand their obligations under the retrieval procedure. To facilitate recall, a detailed inventory of the shipments made by the manufacturer should be	14.26. 治験依頼者と製造業者が異なる場合、治験用ATMPの回収及びこれを文書化する手順は治験依頼者と製造業者で同意しておくこと。製造業者、治験医師、及び治験依頼者の代理人は回収手順の下での義務を理解する必要がある。回収を効果的にするために製造業者により作成された出荷一覧を維持すること。
15. Environmental control measures for ATMPs containing or consisting of GMOs	15. 遺伝子組換え生物(GMO)を含むか、それにより構成されるATMPIに関する環境管理対策
15.10. The handling of ATMPs containing or consisting of GMOs may pose a risk for the environment, requiring the implementation of additional control measures. As a first step, an assessment of the risks should be performed taking into account the risk of the isolated ATMP, as well as the risk in case of expansion inside a permissive cell host. The risk assessment should result in a categorization of the products as having a negligible, low, moderate or high risk for the environment.	15.10. 遺伝子組換え生物を含むか、それにより構成されるATMPの取り扱い環境にリスクをもたらす可能性があり、更なる管理対策の実施を必要とする。第一段階として許容宿主細胞内での増殖の場合のリスクと共に単離されたATMPのリスクを考慮してリスクの評価を実施すること。リスク評価の結果として製品の環境に対するリスクを、無視し得る、低、中程度或いは高に分類すること。
15.11. Containment measures should be established according to the risk of the product that is handled, including measures regarding the design of the premises, organizational and technical measures, and measures regarding the treatment of residues.	15.11. 取り扱う製品のリスクに依って、建物の設計に関する対策、組織的及び技術的対策、及び残渣の処理に関する対策を含めた汚染対策を確立すること。
15.12. Where replication limited viral vectors are used, measures should be in place to prevent the introduction of wild-type viruses, which may lead to the formation of replication competent recombinant vectors. The handling of viral vectors should take place in a segregated area and in a biological safety cabinet or an isolator.	15.12. 複製制限されたウイルスが使用されている場合、複製能を有する組換えベクターの生成に至る可能性がある野生株ウイルスの混入を防止する対策がされていること。ウイルスベクターの取り扱いは隔離された区域で、生物学的安全キャビネット或いはアイソレータ内で行われること。
15.13. Appropriate decontamination measures should be implemented when personnel or materials move from an area containing GMOs to an area not containing GMOs or between areas containing different GMOs. Unidirectional flows should be considered where possible.	15.13. ヒト或いは物が遺伝子組換え生物を含む区域から遺伝子組換え生物を含まない区域、或いは異なった遺伝子組換え生物を含む区域の間で移動する場合、適切な除染対策を実施すること。可能な場合一方通行の動線を考慮すること。
15.14. Emergency plans (adapted to the level of risk) should also be in place covering the actions to be taken in case of accidental release into the environment. The plan should foresee measures/procedures for containment, protection of personnel, cleaning, decontamination, waste management, as well as the notification to the local competent authorities and, where appropriate, the emergency services.	15.14. 誤って環境に放出した場合に取るべき対策を包含した緊急対策計画(リスクのレベルに対応した)も又存在すること。その計画は、現地管轄当局及び該当する場合救急組織への通知と共に、封じ込めの対策/手順、作業員の保護、洗浄、除染、廃棄物管理、等を規定したものであること。
15.15. In the case of authorised ATMPs, the risk assessment, the containment measures and the emergency plan(s) should be part of the Risk Management Plan.	15.15. 承認されたATMPの場合、リスク評価、封じ込め対策、及び緊急対策計画はRisk Management Planの一部であること。
15.16. This Section is without prejudice to the requirements that may be applicable to investigational ATMPs under Directive 2001/18/EC and Directive 2009/41/EC24.	15.16. 本章はDirective 2001/18/EC 及び Directive 2009/41/EC24の下での治験用ATMPに適用されるであろう要求事項に影響することなく適用される。
16. Reconstitution of product after batch release	16. バッチの出荷後の製品の再調製
16.1. Reconstitution activities	16.1. 再調製作業
16.10. Reconstitution activities can be performed at the administration site (e.g. in hospital pharmacies) outside a GMP environment.	16.10. 再調製作業は投与施設(例えば病院内の薬局において)GMP環境の範囲外で実施され得る。
16.11. For the purposes of these Guidelines, the term "reconstitution" covers activities required after batch release and prior to the administration of the ATMP to the patient, and which cannot be considered as a manufacturing step.25 No activity that entails substantial manipulation can, however, be considered reconstitution (e.g. cultivation). Substantial manipulations should be conducted under	16.11. 本ガイドラインの目的のため、「再調製」の用語はバッチの出荷後、ATMPを患者に投与する前に必要とされ、製造工程としてはみなされない作業を意味する。しかし、実質的操作を伴う作業(例えば培養)は再調製とはみなされない。実質的操作はGMPの下で実施すること。
16.12. The following are examples of reconstitution activities relevant for ATMPs. It is stressed that these examples cannot be extrapolated to medicinal products other than ATMPs:	16.12. 以下はATMPに関する再調製作業の例である。これらの例はATMP以外の医薬品に外挿することはできないことを留意すること:
• Thawing, washing, buffer exchange, centrifugation steps necessary to remove preservation solution (e.g. DMSO), removal of process related impurities (residual amount of preservation solution, dead cells) including filtering.	• 解凍、洗浄、緩衝液の交換、保存液(例えばDMSO)を除去するために必要な遠心分離、ろ過を含む工程関連不純物(保存液、死滅細胞の残留)の除去。
• (Re)suspension, dissolution or dilution with solvent/buffer, dispersion.	• 溶媒/緩衝液、分散液による(再)懸濁、溶解、或いは希釈。
• Mixing the product with patient's own cells, with an adjuvant and/or with other substances added for the purposes of administration (including matrixes). However, the mixing of a gene therapy vector with autologous cells is a manufacturing activity that should be	• 製品と、患者自身の細胞、補助剤、及び/又は他の投与の目的で添加される物質(マトリックスを含む)との混合。しかし、遺伝子治療のベクターを自家細胞と混合することは製造作業でありGMPの下で実施すること。
• Splitting the product and use in separate doses, adaptation of dose (e.g. cell count).	• 製品を分割し、区分した投与に使用すること、投与量(例えば細胞数)の調整

<p>Loading into delivery systems/surgical devices, transfer to an infusion bag/syringe.</p>	<p>薬剤投与システム/手術用具への載荷、輸液バッグ/シリンジへの移し替え。</p>
<p>16.13. The above steps can only be part of the reconstitution process if it is appropriately justified that these steps cannot be performed as part of the manufacturing process before batch release without negative impact on the product. Additionally, the above activities can only be considered "reconstitution" when they are carried out at administration site (i.e.it is not acceptable to have these steps outsourced to a third party that is not GMP compliant).</p>	<p>16.13. 上記の作業は、製品に好ましくない影響を与えずにバッチの出荷前に製造工程の一部として実施することが出来ないという事を適切に妥当性の説明を行った場合のみ再調製の一部とすることが出来る。更に、上記の作業は投与施設において実施された場合にのみ再調製とみなされる(即ち、これらの作業をGMP適合でない第三者に外注することは許容されない)。</p>
<p>16.2. Obligations of the ATMP manufacturer in connection with reconstitution activities</p>	<p>16.2. 再調製作業に関連したATMP製造業者の義務</p>
<p>16.14. The manufacturer, or –as appropriate– the sponsor or marketing authorisation holder– should describe the reconstitution process, including equipment to be used and requirements at the site of administration. The instructions should be detailed and clear enough so as to avoid negative impacts on the quality of the product (e.g. when the reconstitution involves thawing, the waiting period at room temperature, the rate of temperature change during thawing, use of water bath, etc. should be described).</p>	<p>16.14. 製造業者或いは該当する場合–治験依頼者或いは販売承認保持者は使用する設備及び投与施設での要求事項を含めて再調製作業について記載すること。その指図は製品品質に好ましくない影響を与えないために十分に詳細で明確であること(例えば、再調製に解凍を含む場合、室温で待機する時間、解凍時の温度変化速度、水浴の使用、等を記載すること)。</p>
<p>16.15. Likewise, when the reconstitution requires the use of solvents and/or other materials these should be specified or, as appropriate, provided.</p>	<p>16.15. 同様に、再調製に溶媒及び/又は他の物質を使用する必要がある場合、これらを特定し、場合により供給すること。</p>
<p>16.16. In the case of authorised ATMPs, the manufacturer should validate the reconstitution processes to be followed from the point of batch release to the moment of administration to the patient; i.e. through appropriate studies it should be demonstrated that the specified reconstitution process is sufficiently robust and consistent so that the product can be administered without negative impact on quality/safety/efficacy profile of the ATMP.</p>	<p>16.16. 承認されたATMPの場合、製造業者はバッチの出荷可否判定の時点から患者に投与する時点までの間に従うべき再調製の工程をバリデートすること、即ち、適切な試験により、特定された再調製工程がそのATMPの品質/安全性/有効性のプロファイルに好ましくない影響を与えずに患者に投与できるように、十分に頑健で一貫している事を示すこと。</p>
<p>16.17. The compliance of the administration site with the defined reconstitution process falls outside the responsibility of the manufacturer and is also outside the scope of GMP.</p>	<p>16.17. 特定された再調製工程への、投与を行う施設による遵守は製造業者の責任の範囲外であり、又、GMPの適用範囲外である。</p>
<p>17. Automated production of ATMPs</p>	<p>17. ATMPの自動化された製造</p>
<p>17.1. General principles</p>	<p>17.1. 一般原則</p>
<p>17.10. If the output of an automated production system (hereafter referred to as "automated equipment") meets the definition of ATMP, the requirements of the Regulation (EU) No 1394/2007 apply. Accordingly, in the case of authorised ATMPs or ATMPs used in a clinical trial setting, GMP requirements (as laid down in these</p>	<p>17.10. 自動化された製造システム(以後自動化された設備という)の生産したものがATMPの定義に適合する場合、Regulation (EU) No 1394/2007(製造所の存在現地のATMPに関する法規制)の要求事項が適用される。従って、承認されたATMP或いは臨床試験で使用されるATMPの場合GMPの要求事項(本ガイドラインで規定されているような)</p>
<p>17.11. The use of automated equipment may ease compliance with certain GMP requirements and may also bring certain advantages in respect to product's quality. This Section outlines some specific aspects relevant to the use of this technology for the manufacture of ATMPs but, unless stated otherwise, the remaining Sections of these Guidelines are also applicable.</p>	<p>17.11. 自動化された設備の使用はある種のGMP要求事項の遵守を容易にする場合があり、製品品質に対するある種の優位性をもたらすであろう。本章はATMPの製造に関するこの技術の使用に関する特定の状況について概説するが、他に記載がない限り、本ガイドラインの他の章もまた適用される。</p>
<p>17.2. Automated equipment</p>	<p>17.2. 自動化された設備</p>
<p>17.12. The ATMP manufacturer is responsible for the quality of the ATMP and, therefore, has to ensure the suitability of the automated equipment for the specific intended purpose.</p>	<p>17.12. ATMP製造業者はATMPの品質に責任を有する、従って、自動化された設備の特定の意図した目的への適切性を保証すること。</p>
<p>17.13. While the level of effort to demonstrate suitability may be reduced when the automated equipment is certified for the intended use according to the EU medical device legislation (CE mark), it is stressed that the CE mark may not be relevant (i.e. automated equipment that does not qualify as medical device) and that, in any case, the CE mark does not suffice to demonstrate suitability as</p>	<p>17.13. 適切性を示すための努力は、自動化された設備が意図する用途に関してEUの医療機器の法規制(CEマーク)に従って認証されている場合は低減されるが、CEマークは妥当ではないであろうという事が強調される(即ち、自動化された設備は医療機器として適格ではない)そして、いずれにしても、CEマークは本ガイドラインで必要とされる適切性を示すためには十分でない。</p>
<p>17.14. Of particular relevance are the following obligations of the ATMP manufacturer:</p>	<p>17.14. 特に関連する点は以下のATMP製造業者の義務である:</p>
<p>17.15. – <u>Qualification of the equipment</u>: The qualification process as described in Section 10.1 applies. The user requirement specifications should be clear, unambiguous and detailed enough to ensure the suitability of the automated equipment for the intended operations.</p>	<p>17.15. –<u>設備の適格性確認</u>: 10.1章に記載されている適格性確認のプロセスが適用される。ユーザー要求規格は、自動化された設備の意図した作業に関する適切性を保証する為に十分に明確で、曖昧でなく、かつ詳細であること。</p>
<p>17.16. In turn, the amount of information received from the manufacturer of the automated equipment should be sufficient for the ATMP manufacturer to fully understand the functioning of the automated equipment and to identify the steps critical for the quality, safety and efficacy of the product. Additional tests and operating procedures should be developed by the ATMP manufacturer where appropriate (e.g. in case of information gaps in the information provided by the manufacturer of the automated equipment, or deviations from the operating instructions supplied).</p>	<p>17.16. 一方、自動化された設備の製造業者から受領した情報の量はATMP製造業者にとって、自動化された設備の機能を完全に理解し、製品の品質、安全性及び有効性の為に重要な段階を特定する為に十分であること。場合により(例えば自動化された設備の製造業者から提供された情報に欠けている部分がある場合、或いは提供された操作指図からの逸脱がある場合)、ATMP製造業者によって追加の試験及び操作手順が作成されること。</p>
<p>17.17. The automated equipment should not be used outside the recommendations of its manufacturer/supplier, unless the new operating mode has been fully validated.</p>	<p>17.17. 自動化された設備は、新たな運転様式が完全にバリデートされない限り、その製造業者/供給業者の推奨範囲外で使用しないこと。</p>
<p>17.18. – <u>Standard operating procedures</u> should be developed. SOPs should be clear and detailed enough to ensure that the operators understand the manufacturing process and the associated risks. SOPs should also ensure that any deviation can be rapidly identified and that appropriate measures are taken.</p>	<p>17.18. –<u>SOPを作成すること</u>。SOPは作業員が製造工程とそれに伴うリスクを理解することを保証する為に十分に明確で詳細であること。SOPは又、如何なる逸脱も迅速に特定され、適切な対策が取られることを保証するものであること。</p>
<p>17.19. – <u>Adequate maintenance</u>: Maintenance of the automated equipment to ensure optimal conditions of use and to avoid unintended deviations/instances of malfunctioning is essential.</p>	<p>17.19.–<u>適切なメンテナンス</u>: 最適な使用条件を保証し、製造の意図しない逸脱/事態を避けるために、自動化された設備のメンテナンスは必須である。</p>

17.20. A program of services/calibration at regular intervals required to ensure the good performance of the automated equipment should be described by the manufacturer thereof. In turn, the ATMP manufacturer should ensure that the maintenance program is performed. As appropriate, the split of responsibilities between the manufacturer of the automated equipment and the manufacturer of	17.20. 自動化された設備の良好な稼働を保証する為に必要な一定間隔での点検/キャリブレーションのプログラムをその製造業者が記述すること。一方、ATMP製造業者はメンテナンスプログラムが実施されることを保証すること。場合により、自動化された設備の製造業者とATMPの製造業者の責任分担を文書で規定すること。
17.21. - Aseptic processing: The automated equipment should only be used under conditions that ensure aseptic processing (e.g. validation of cleaning processes, sterilisation of multiple-use materials that are in contact with the product, adequate checks of the integrity of the equipment, for example, by means of pressure-hold test or leak testing, etc.).	17.21. - 無菌操作: 自動化された設備は無菌操作を保証する条件下でのみ使用すること(例えば、洗浄工程のバリデーション、製品と接触する繰り返し使用の部材の滅菌、例えばプレッシャーホールド試験或いはリーク試験等による設備の完全性についての適切なチェック)。
17.22. - Batch and traceability records should be kept.	17.22. - バッチレコード及びトレーサビリティの記録を保管すること。
17.3. Personnel	17.3. 従業員
17.23. Personnel involved in production should be adequately trained and the associated risks of the process should be duly understood (including risks to the efficacy of the product).	17.23. 製造に関わる従業員は適切に教育訓練を受け、工程に伴うリスクを適切に理解していること(製品の有効性に対するリスクを含めて)。
17.4. 建物	17.4. 建物
17.24. As explained in Section 9.5.1, the room where a closed system is used should be of at least grade D. The transfer of the material into/from the equipment is a critical step and a validated procedure should be put in place to preserve the product from the risk of	17.24. 9.5.1章において述べられたように、クローズドシステムが使用されている部屋は最低限グレードDであること。原材料の設備への出し入れは重要工程であり、製品を汚染のリスクから守るためにバリデートされた手順があること。
17.25. Section 9.5.1 also explains the conditions under which, exceptionally, closed systems may be placed in a controlled but non-classified environment.	17.25. 9.5.1章はまた、例外的にクローズドシステムを、管理されてはいるがガラス管理ではない環境に設置しても良いことを述べている。
17.5. Production and process validation	17.5. 製造及び工程バリデーション
17.26. The definition of the moment when the manufacturing process starts and finishes should be defined and the role and responsibilities of all actors involved at the different time points should be clearly	17.26. 製造工程がどの時点で開始され、終了するのかを明確にし、種々の時点で関与する全ての作業者の役割と責任を明確に確立すること。
17.27. Possibilities for in-process controls may be limited by the continuous closed processing. In such cases, continuous monitoring of critical process parameters and other input parameters that affect product quality (as identified in the marketing authorisation/clinical trial authorisation) should be performed if technically possible. When continuous monitoring is not technically possible, monitoring at appropriate intervals having regard to the criticality of the parameter and the risks is required. Data on process parameters should be kept as part of the batch records.	17.27. 工程内管理の可能性は連続したクローズドシステムによる加工においては限定されている。そのような場合、技術的に可能であれば、重要工程パラメータ及び(販売承認/治験承認で特定されている)他の製品品質に影響する入力パラメータの連続モニタリングを実施すること。連続モニタリングが技術的に可能でない場合、パラメータの重要度とリスクの重篤度を考慮した上で適切な間隔でモニタリングすることが求められる。工程パラメータのデータはバッチレコードの一部として保存すること。
17.28. Validation of aseptic processing by media fill simulation should also be performed. The bi-annual frequency is recommended but it could be adapted having regard to the risks (see Section 9.5.2).	17.28. 無菌操作の培地充填によるバリデーションも実施すること。年2回の頻度が求められるが、リスクを考慮して調整することが可能である。(9.5.2章を参照)
17.6. Qualified Person and Batch Certification	17.6. QP 及びバッチ証明
17.29. Batch certification is a fundamental requirement for all medicinal products, including ATMPs that are manufactured using automated equipment.	17.29. バッチ証明は、自動化された設備を用いて製造されたATMPを含めてすべての医薬製品について基本的な要求事項である。
Glossary	用語
1. Advanced Therapy Medicinal Product ("ATMP"): gene therapy medicinal products, somatic cell therapy medicinal products and tissue engineered products as defined in Article 2 of the ATMP Regulation.	1. ATMP: 遺伝子治療用医薬品、体細胞治療用医薬品、及びATMP Regulationの第2条に規定されている組織工学製品。
2. Animals	2. 動物
— Founder animal: animals from which the source/donor animals are initially bred.	— 初代動物: 起源/ドナー動物がそれから始めに繁殖された動物。
— Specified pathogen free (SPF): Animal materials (e.g. chicken embryos or cell cultures) used for the production or quality control of ATMPs, which are derived from groups (e.g. flocks or herds) of animals free from specified pathogens. Such flocks or herds are defined as animals sharing a common environment and having their own caretakers who have no contact with non-SPF groups.	— SPF: ATMPの製造或いは品質管理に用いられる動物原料(例えばニワトリの胚或いは培養細胞)で、特定病原体を含まない動物の群(例えばflock(主にヒツジ、ヤギ、アヒルの群れ)或いはherd(主に牛の群れ))から由来するもの。そのようなflocks或いは herdsは共通の環境を共有していること、及びSPFでない動物とは接触がない専任の飼育員を有していること。
3. Air-lock: An enclosed space with two or more doors, and which is interposed between two or more rooms, e.g. of differing class of cleanliness, for the purpose of controlling the air-flow between those rooms when they need to be entered. An airlock is designed for and used by either people or goods.	3. エアロック: 2以上のドアを持つ囲まれた空間で、2以上の、例えば異なった清浄度クラスの部屋の間、それらに入室の必要がある際にこれらの部屋の間を空気の流れを管理する目的で設置されているもの。エアロックはヒト用或いは物用のいずれの用途のためにも設計される。
4. Area: An "area" is a space. A specific set of rooms within a building associated with the manufacturing of any one product or multiple products that has a common air handling unit is considered as a single	4. 区域: 「区域」は空間である。建物内の、1製品或いは複数製品の製造に係る特定の一組の部屋で、共通の空調ユニットを持つものは一つの区域とみなされる。
— Clean area: An area designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbiological contamination. Reference for the qualification of the clean rooms and clean air devices can be found in the ISO 14644 series of standards.	— 清浄区域: 微粒子及び微生物汚染を防止する為に設計され、維持され、管理されている区域。クリーンルーム及びクリーンエア設備の適格性確認のための参考資料はISO 14644シリーズの基準において参照できる。
• Critical clean area: an area where the product is exposed to environmental conditions.	• 重要清浄区域: 製品が環境条件に暴露される区域
• Background clean area: environment in the immediate vicinity of the critical clean area.	• 周辺清浄区域: 重要清浄区域に直接隣接している区域
— Contained area: An area constructed and operated in such a manner (and equipped with appropriate air handling and filtration) so as to prevent contamination of the external environment by biological agents from within the area.	— 封じ込め区域: 当該区域内からの生物学的物質による外部区域の汚染を防止するように建設され運転される(そして適切な空調及びフィルターユニットを備えた)区域。

— Segregated area : a segregated area within a manufacturing site requires separate cryostorage, separate production suite with separate HVAC, restrictions on the movement of personnel and equipment (without appropriate decontamination measures) and dedicated equipment reserved solely for the production of one type of product	— 隔離区域 : 製造所内の隔離区域は、区分された凍結保存設備、区分されたHVACを持つ区分された一続きの製造室、従業員及び設備の(適切な除染対策無しの)移動制限、及び或る特定のリスクプロファイルを持った一つのタイプの製品の製造の為に専用化された設備を必要とする。
5. Bulk Product : any product which has completed all processing stages up to, but not including, final packaging.	5. バルク製品 : 最終包装の直前までの全ての加工段階を完了し、最終包装されていない製品。
6. Campaigned manufacture : The manufacture of a series of batches of the same product in sequence in a given period of time followed by strict adherence to preestablished control measures before transfer to another product. Use of the same equipment for distinct products is possible provided that appropriate control measures are applied.	6. キャンペーン製造 : 同一製品の一連のバッチを連続で一定の期間製造し、次いで他の製品に移行する前に事前に確立した管理対策に厳密に従うこと。適切な管理対策が適用されるならば、同じ設備を異なった製品に使用することは可能である。
7. Cell bank	7. セルバンク
— Cell bank system : A cell bank system is a system whereby successive batches of a product are manufactured by culture in cells derived from the same master cell bank. A number of containers from the master cell bank are used to prepare a working cell bank. The cell bank system should be validated for a passage level or number of population doublings beyond that achieved during routine production.	— セルバンクシステム : セルバンクシステムは、製品の一連のバッチが同一のマスターセルバンクに由来する細胞の培養により製造されるシステムである。マスターセルバンクからの或る数の容器がワーキングセルバンクを調製する為に用いられる。セルバンクシステムは継代のレベル或いは倍加数がルーチンの製造において達成されるレベル或いは数を越えた水準までバリデートされること。
— Master cell bank : A culture of (fully characterised) cells distributed into containers in a single operation, processed together in such a manner as to ensure uniformity and stored in such a manner as to ensure stability. The master cell bank is used to derive all working cell	— マスターセルバンク : 単一の操作で複数容器に分配され、均一性を保証する方法で加工され、安定性を保証する方法で保存された(十分に特性解析された)培養細胞。マスターセルバンクは全てのワーキングセルバンクを得るために用いられる。
— Working cell bank : A culture of cells derived from the master cell bank and intended for use in the preparation of production cell cultures.	— ワーキングセルバンク : マスターセルバンクに由来し、製造用培養細胞の調製に用いられる培養細胞。
8. Cell stock : primary cells expanded to a given number of cells to be aliquoted and used as starting material for production of a limited number of lots of a cell-based ATMP.	8. 細胞ストック : 分割して細胞に基づくATMPの限定したロット数の製造の出発物質として使用するための、一定の細胞数まで増殖させた一次細胞。
9. Clean room : A room designed, maintained, and controlled to prevent particle and microbiological contamination of the products. Such a room is assigned and reproducibly meets an appropriate air cleanliness classification.	9. クリーンルーム : 製品の微粒子及び微生物汚染を防止する為に設計され、維持され、管理されている部屋。部屋は清浄度が設定され、常に適切な規格値を満足する。
10. Cleaning validation : See Section 10.2	10. 洗浄バリデーション : 10.2章を参照。
11. Cleaning verification : the gathering of evidence through appropriate analysis after each batch/campaign to show that contaminants, residues of the previous product or cleaning agents have been reduced below a pre-defined threshold.	11. 洗浄ベリフィケーション : 各バッチ/キャンペーン後に汚染物質、前の製品或いは洗剤の残渣が予め決めた閾値以下に低減されている事を示すための、適切な分析を通じたエビデンスの収集。
12. Closed system : A process system designed and operated so as to avoid exposure of the product or material to the room environment. Materials may be introduced to a closed system, but the addition must be done in such a way so as to avoid exposure of the product to the room environment (e.g. by means of sterile connectors or fusion systems). A closed system may need to be opened (e.g. to install a filter or make a connection), but it is returned to a closed state through a sanitization or sterilization step prior to process use.	12. クローズドシステム : 製品或いは原料の部屋の環境への暴露を避ける為に設計され、稼働される加工システム。原料はクローズドシステムに投入される、しかし追加は製品を部屋の環境に暴露することを避けるような方法で行わなければならない(例えば、無菌接続或いは熔融システムによって)。クローズドシステムは開放する必要が生ずるであろう(例えば、フィルターの設置、或いは接続を行う際)、しかし工程に使用する前に殺菌或いは滅菌工程によりクローズドな状態に戻される。
13. Isolator : A decontaminated unit supplied with grade A (ISO 5) or higher air quality that provides uncompromised, continuous isolation of its interior from the external environment (i.e., surrounding cleanroom air and personnel).	13. アイソレータ : グレードA (ISO5) 或いはより高い質の空気を供給される除染されたユニットで、その内部を外部の環境(即ち、周辺のクリーンルーム及び作業員)から障害を受けることなく継続して分離することを提供する。
14. Intermediate : Partly processed material which must undergo further manufacturing steps before it becomes a bulk product.	14. 中間製品 : 中途まで加工された物質で、バルク製品となるまでに更なる製造段階を経なければならないもの。
15. Manufacturing order : document that contains the request of the sponsor to manufacture a given product. The document should be unambiguous and it should refer to the Product Specification File and the relevant clinical trial protocol as appropriate.	15. 製造指示 : 治験依頼者の特定の製品を製造することの要求を含む文書。その文書は明確で製品規格書及び必要に応じて関連する臨床試験プロトコルを参照すること。
16. Product Specification File : a file containing, or referring to files containing, the specifications, instructions and other information necessary for the manufacturing of an investigational medicinal product and to perform batch certification. The specific content thereof is explained in Section 6.2.	16. 製品規格書 : 規格、指図、及び治験薬製造とバッチ証明を実施するために必要なその他の情報を含むか或いは参照するファイル。それに関する特定の内容は6.2章に述べられている。
17. Qualification of premises and equipment : see Section 10.1.	17. 建物及び設備の適格性確認 : 10.1章を参照
18. Qualification of suppliers : Process designed to ensure the suitability of suppliers. Qualification of suppliers may be done through various means, e.g. by means of quality questionnaires, audits, etc).	18. 供給業者の適格性確認 : 供給業者の適切性を保証する為に設計された過程。供給業者の適格性確認は種々の手段で実施して良い、例えば品質に関する質問票、監査、等により。
19. Raw materials : The definition of "raw materials" is provided for in Part IV of the Annex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.	19. 原料 : 原料の定義はAnnex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human useのパートIVに規定されている。
20. Room status :	20. 部屋の状態 :
— At rest : "At rest" state is the condition where all HVAC systems and installations are functioning but without personnel and with equipment static. The particle limits should be achieved after a short "clean up period" of approximately 15-20 minutes after completion of	— 非稼働時 : 「非稼働時」の状態は、全てのHVACのシステム及び装置が稼働しているが作業員が居らず製造設備が停止している状態。作業終了後約15-20分の短いクリーンアップ時間で微粒子の限度値を達成すること。
— In operation : "in operation" state is the condition when all equipment and installations are functioning and personnel are working in accordance with the manufacturing procedure.	— 稼働時 : 「稼働時」の状態は全ての製造設備及び空調装置が稼働し、作業員が製造手順に従って作業している状態である。
21. Seed lot	21. シードロット

<p>—Seed lot system: A seed lot system is a system according to which successive batches of a product are derived from the same master seed lot at a given passage level. For routine production, a working seed lot is prepared from the master seed lot. The final product is derived from the working seed lot and has not undergone more passages from the master seed lot than what has been shown in clinical studies to be satisfactory with respect to safety and efficacy. The origin and the passage history of the master seed lot and the</p>	<p>—シードロットシステム:シードロットシステムは、それによって連続したバッチの製品が同じマスターシードロットから特定の継代レベルで製造されるシステムである。ルーチンの製造の為にマスターシードロットからワーキングシードロットが調製される。最終製品はワーキングシードロットから得られ、マスターシードロットから臨床試験において安全性及び有効性に関して良好であると示されたもの以上の継代を行わない。マスターシードロット及びワーキングシードロットの起源と継代履歴は記録される。</p>
<p>—Master seed lot: A culture of a micro-organism (virus or bacteria) distributed from a single bulk into containers in a single operation in such a manner as to ensure uniformity, to prevent contamination and to ensure stability.</p>	<p>—マスターシードロット:単一のバルクから単一操作で均一性を保証し、汚染を防止し、安定性を保証する方法で(複数)容器に分配された微生物(ウイルス或いはバクテリア)の培養物。</p>
<p>—Working seed lot: A culture of a micro-organism (virus or bacteria) derived from the master seed lot and intended for use in production.</p>	<p>—ワーキングシードロット:マスターシードロットから導かれ、製造において使用することを意図した微生物(ウイルス或いはバクテリア)の培養</p>
<p>22. Substantial manipulation: The criterion of substantial manipulation is laid down in Article 2(1) of Regulation (EC) No 1394/2007. Additional guidance on the application thereof can be found in the CAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont_ent_000296.jsp).</p>	<p>22. 実質的操作:実質的操作の基準はRegulation (EC) No 1394/2007の第2条(1)に制定されている。その適用に関する更なるガイダンスはCAT Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal productsにおいて見ることができる。 (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_cont_ent_000296.jsp).</p>
<p>23. Starting materials: The definition of "starting materials" is provided for in Part IV of the Annex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use.</p>	<p>23. 出発物質:出発物質の定義はAnnex to Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human useのパートIVに規定されている。</p>