

第21回GMP実務担当者研修会発表資料

日本医薬品原薬工業会

GMP委員会

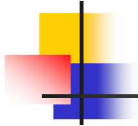
平成23年4月18日

Site Master Fileの作成と活用
～EUガイドラインを中心として～

三井化学株式会社	宮原 匠一郎
アルプス薬品工業株式会社	河合 秀和
大塚化学株式会社	鈴木 健太郎
天野エンザイム株式会社	林 英男

目次

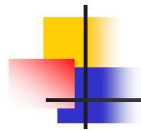
1 . はじめに	4頁
2 . Site Master Fileガイドラインの構成	7頁
3 . Site Master Fileの記載例	
1. 製造業者についての一般的な情報	9頁
2. 製造業者の品質マネジメントシステム 1	5頁
3. 従業員 2	8頁
4. 施設及び設備 3	1頁
5. 文書 4	5頁
6. 製造 4	7頁
7. 品質管理 (QC)	54頁
8. 流通、苦情、製品不良及び回収 5	5頁
9. 自己点検 5	9頁
4 . まとめ	61頁
5 . 最後に	62頁



Site Master Fileの作成と活用 ～EUガイドラインを中心として～

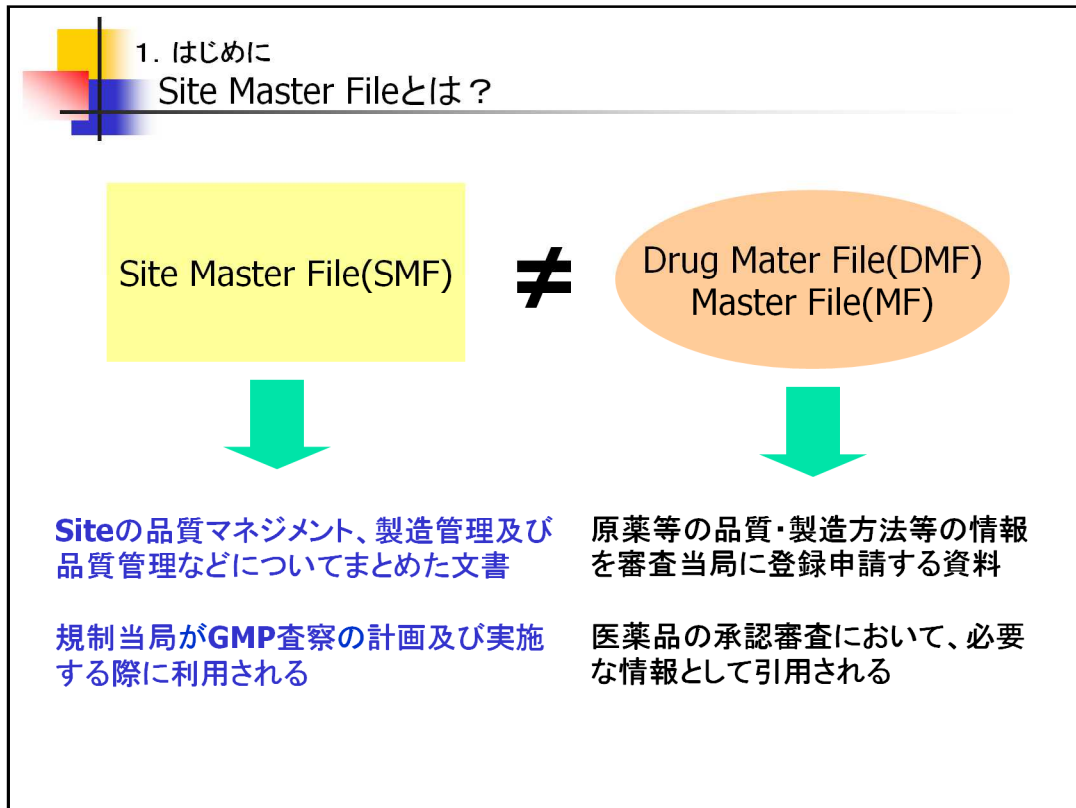
日本医薬品原薬工業会 GMP委員会

三井化学株式会社	宮原 匠一郎
アルプス薬品工業株式会社	河合 秀和
大塚化学株式会社	鈴木 健太郎
天野エンザイム株式会社	林 英男



目次

1. はじめに
2. Site Master Fileガイドラインの構成
3. Site Master Fileの記載例
4. まとめ
5. 最後に



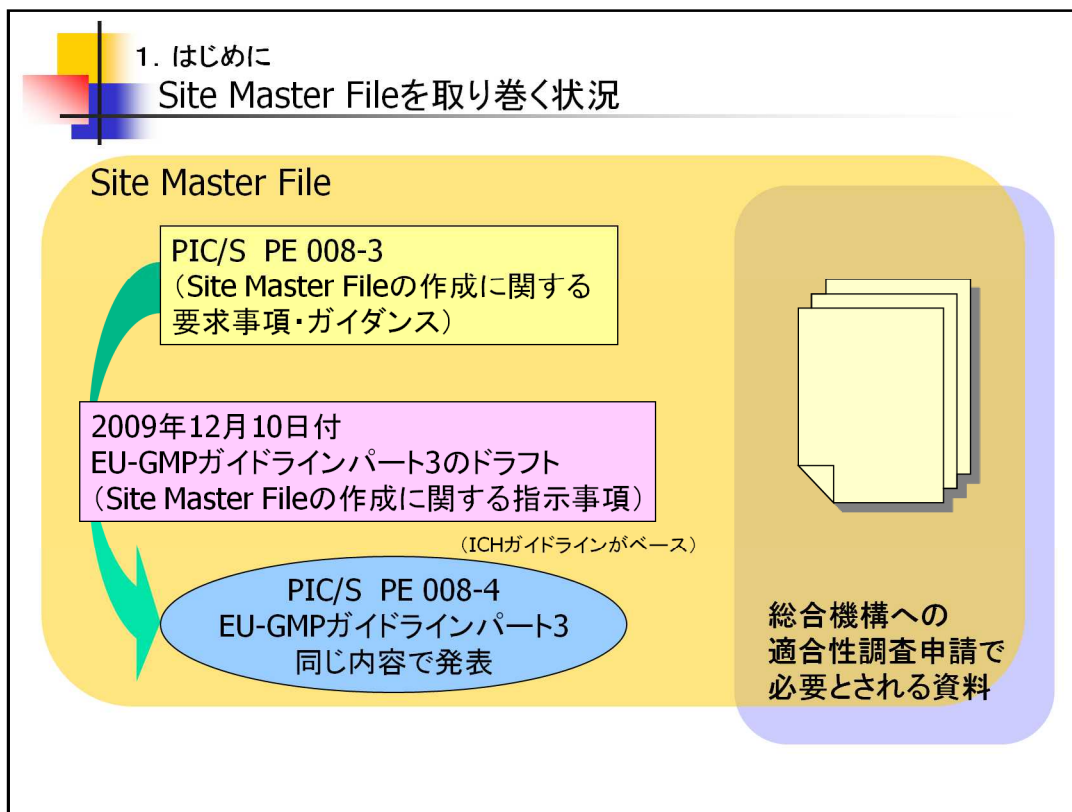
Site Master Fileとは製造業者が作成する、Siteの医薬品製造における品質マネジメント、製造管理及び品質管理などについてまとめた文書のことである。

Site Master Fileの作成における要求事項・ガイダンスについては、PIC/S及びEUから発表されており、Site Master Fileは規制当局がGMP査察の計画及び実施をする際に利用される。

一方、Site Master Fileによく似た言葉でDrug Master FileやMaster Fileがあるが、Site Master Fileとは全くの別物である。

Drug Master FileやMaster Fileは、医薬品の承認審査において必要とされる原薬等の製造方法、規格及び試験方法等々の所定の情報をまとめた資料で、Master File制度を採っている各国の審査当局に登録するものである。

なお、日本においてMaster Fileは、原薬等登録原簿の通称としてよく用いられている。



PIC/SのSite Master Fileの作成に関する要求事項・ガイダンスを参考として作成されたEU-GMPガイドラインパート3 (Site Master Fileの作成に関する指示事項) のドラフト (2009年12月10日付) が発表された。

EU-GMPガイドラインパート3はPIC/S文書に置き換える予定で、最終版を発出する際にはEUとPIC/Sから同時に発表される予定とされていたが、PIC/SからはPE 008-4として2011年1月1日付けで、EU-GMPガイドラインパート3は2011年2月7日*に双方共に同じ内容で発表された。

* : Eudralex (http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)の掲載日

国内においては、定期調査に係る医薬品適合性調査時の提出資料について (平成22年10月25日付事務連絡) が発出されており、総合機構に適合性調査申請する際に必要な資料について記載されている。

事務連絡 (平成22年10月25日 独立行政法人医薬品医療機器機構 品質管理部) の「その他の留意事項」には、

『6. サイトマスターファイルに、調査資料として総合機構が要求した上記内容と同等の記載がある場合には、サイトマスターファイル (英語又は日本語) の提出に代えることで差し支えありません。』

との記載があり、Site Master Fileを作成することにより、提出資料の一部として使用が可能と考えられる。

参考として、EU-GMPガイドラインの要求事項と事務連絡との関連を各スライドのノート部分に記載した。但し、対応項目についてはあくまでも参考であり、留意事項にあるように、総合機構が要求している内容であることを確認する必要がある。

PIC/Sとは、

Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme

“製薬業界の監査に関する協力の枠組みを定める協定”

(平成21年5月26日付、医薬品医療機器総合機構 事務連絡 定期調査に係る医薬品適合性調査申請時の留意点から抜粋)

欧州の各国を中心に薬事行政当局がボランティアに集まり医薬品の製造および品質の確保の基準を作成し整合性を図るとともに、さらに相互査察が進むよう1995年から活動を続けている団体 PIC/Sの目的は、医薬品分野の調和されたGMP基準と査察業務における品質システムの国際的な開発・展開・維持の先導である。

欧州諸国はほとんど加盟、USA 2011年1月より加盟、日本は加盟に向け検討中である。

1. はじめに
Site Master File作成の勧め



Site Master File作成のメリット

- SiteのGMP情報の集約
⇒Site全体のGMP管理状況の総点検の機会

↓

不備を改善する機会に

- 国内外のGMP査察に利用可能
⇒日本もPIC/Sへの加盟を検討しており、総合機構による適合性調査以外にも利用できる場面が増える可能性がある
- 製造販売業者によるGMP監査にて、説明資料として利用可能
⇒社内情報を集める手間の省略

Site Master Fileを作成しておくことのメリットとして、次のことが挙げられる。

SiteのGMP情報を集約できる

GMP情報を集約する作業は、Site全体のGMP管理状況の総点検の機会となる。見出された不備を改善することにより、GMP管理のレベルアップに寄与することができる。

国内外のGMP査察を受ける際に、利用することができる

総合機構によるGMP適合性調査の定期調査における事前提出資料でもSite Master Fileの提出で代用できる項目が多い。

また、日本はPIC/Sへの加盟を検討しており、総合機構による適合性調査以外にも利用できる場面が増える可能性がある。

海外、特に欧州の規制当局による査察が行われる際には、Site Master Fileの提出を要求され、その際に利用できる。

製造販売業者によるGMP監査において、説明資料として利用できる

GMP情報の概要が集約されており、GMP監査の都度、必要な情報を収集する手間を省略することができる。

Site Master Fileを作成しておくことは非常に有用であり、そこで今回、Site Master Fileの記載例について検討した。

2. Site Master Fileガイドラインの構成 序文・目的・範囲(要約)

序文

- ・医薬品製造業者によって準備され、工場の品質マネジメント方針および活動、指定された工場とそこに隣接・近接の建物でその工場に緊密に統合された運営について、製造及び品質管理活動の具体的な情報を含むこと。
- ・規制当局による効率的なGMP査察の計画や実施に役立つ製造業者のGMP関連活動の明確な情報を提供すること。
- ・可能な限り、25から30頁を超えないようにし、Appendixを加えること。
記述の代わりに図面(A4)の使用が好ましく、判読できること。
- ・最新で、現在の活動を表していることを保証するために、適宜更新すること。
版数、有効日を記載すること。Appendixは個別に改訂できる。

目的

規制当局が、GMP査察を計画し、実施する際に有用なSite Master Fileを作成するために医薬品製造業者を指導すること。

範囲

あらゆるタイプの医薬品の製造、包装、表示、試験、再表示および再包装等のすべての種類の製造活動に適用する。規制当局に提供することが義務であるかどうかを確認するために、国の法律の要求を参照すること。

EU-GMPガイドラインパート3には、序文・目的・範囲とSite Master Fileの記載内容が示されている。

序文・目的・範囲の要約についてはスライドで示したが、Site Master Fileの記載内容について、その概要を補足する。

Site Master Fileの記載内容

- | | |
|-------------------------|----------------------|
| 1. 製造業者についての一般的な情報 | 4.1 施設 |
| 1.1 製造業者への連絡に関わる情報 | 4.2 設備 |
| 1.2 規制当局により許可された医薬品製造活動 | 5. 文書 |
| 1.3 工場で実施しているその他の製造活動 | 6. 製造 |
| 2. 製造業者の品質マネジメントシステム | 6.1 製品のタイプ |
| 2.1 製造業者の品質マネジメントシステム | 6.2 プロセスバリデーション |
| 2.2 最終製品の出荷判定手順 | 6.3 原料管理と倉庫 |
| 2.3 供給業者や受託業者の管理 | 7. 品質管理 (QC) |
| 2.4 品質リスクマネジメント (QRM) | 8. 流通, 苦情, 製品不良及び回収 |
| 2.5 製造品質照査 | 8.1 流通 (製造業者の責任範囲まで) |
| 3. 従業員 | 8.2 苦情, 製品不良及び回収 |
| 4. 施設及び設備 | 9. 自己点検 |

Appendix

- | | |
|-----------|--|
| Appendix1 | 有効な製造業許可の写し |
| Appendix2 | 使用される原薬のINN名称又は一般名 (可能であれば) を含む製剤のリスト |
| Appendix3 | 有効なGMP証明の写し |
| Appendix4 | 住所、連絡先を含む委託製造業者及び外部試験機関のリスト、これらの外部委託している活動に関するサプライチェーンのフロー |
| Appendix5 | 組織図 |
| Appendix6 | 物と人の動線、それぞれの製品のタイプ (投与剤形) の一般的な製造フローを含む製造区域の配置図 |
| Appendix7 | 給水システムの概略図 |
| Appendix8 | 使用される主要な製造機器及び試験機器のリスト |

2. Site Master Fileガイドラインの構成

Site Master File作成における留意点

- ① 各質問のすぐ下に回答を数行で書くのが原則。足りない分を補足資料(図、表等)を添付し、効果的に用いる。
- ② 補足資料はひとつの小項目に対して1枚が妥当である。
- ③ 補足資料には大項目との関連がわかるように番号を付与する。(Exhibit 3.1-1, Exhibit 3.1-2 (Appendix3に相当)など。)
- ④ 対象工場の敷地内での製造品目すべてが記載の対象になる(関係会社も含めて)。ただし、詳細な記述(製造フロー等)は調査対象製品に限定する(その旨を記載する)。
- ⑤ 質問への回答は過不足なく的確に記載する。文章よりもキーワードを羅列するのが効果的である。
- ⑥ 記載した内容は根拠となる手順書等を提示できる必要がある。
- ⑦ 実際の提出は本文の後に補足資料をまとめる。

Site Master File作成における留意点を以下にまとめる。

各質問のすぐ下に回答を数行で書くのが原則である。説明しきれない部分になるべく図、表を用いた補足資料で補う。うまく作るとひとつの図、表で複数の質問に答えられる。

補足資料はひとつの小項目に対して1枚が妥当である。

補足資料はわかりやすい番号を付与する。

大項目番号との関連がわかるようにExhibit3.1-1 , Exhibit3.1-2(Appendix3に相当)などのように番号を付与すると良い。

関連会社も含め、対象工場の敷地内での製造品目すべてが記載の対象になる。ただし、製造フロー等の個々の品目に関わる詳細な記述は調査対象製品に限定することで対応することもできる。その際はその旨を明記する。

質問に対しては過不足なく的確に記載する。文章よりもキーワードを羅列すると効果的である。

記載する内容は根拠となる手順書など提示できる必要がある。

実際にSite Master Fileを提出する際は、本文の後にAppendixを含む補足資料をまとめる。

3. Site Master Fileの記載例

1. 製造業者についての一般的な情報

1.1 製造業者への連絡に関わる情報

- 製造業者の名称及び公式な住所

名称: 原薬工業株式会社
住所: 東京都千代田区内神田3-17-5

- 工場、工場に存在する建物及び製造組織の名称と住所

名称: 原薬工業株式会社 東京工場
住所: 東京都千代田区内神田3-17-5

作成のポイント

正確に記載する。

GMP適合性調査事前資料（定期）


1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類

原文

1. GENERAL INFORMATION ON THE MANUFACTURER

1.1 Contact information on the manufacturer

- Name and official address of the manufacturer;
- Names and street addresses of the site, buildings and production units located on the site;



3. Site Master Fileの記載例

1. 製造業者についての一般的な情報

1.1 製造業者への連絡に関わる情報

- 製品の欠陥やリコールを24時間連絡できる連絡担当者の電話番号を含む製造業者の連絡先情報

原薬工業株式会社
 東京都千代田区内神田3-17-5
 担当者:総務部総務課 原薬 太郎
 電話番号:03-1234-……
 FAX番号:03-1234-……
 E-mailアドレス:……〇〇〇@genyakukogyo.co.jp

18:00以降の連絡先:原薬工業株式会社 当直室
 電話番号:03-1234-……

作成のポイント

「24時間連絡できる」連絡担当者の連絡先を含む情報が必要である。

勤務時間外には当直室等に連絡が入っている場合には、その旨を記載する。

GMP適合性調査事前資料（定期）

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類

原文

1. GENERAL INFORMATION ON THE MANUFACTURER

1.1 Contact information on the manufacturer

- Contact information of the manufacturer including 24 hrs telephone number of the contact personnel in the case of product defects or recalls.

3. Site Master Fileの記載例

1. 製造業者についての一般的な情報

1.1 製造業者への連絡に関わる情報

- 工場の識別番号、例えばGPS詳細又は他の地理的位置のシステム、D-U-N-S (Data Universal Numbering System) 番号 (Dun & Bradstreetにより提供される個別の識別番号)

原薬工業株式会社 東京工場のGPS情報の詳細
 世界測地系
 経度: ...° ...'
 緯度: ...° ...'

DUNS No.: ○○○○ ○○○○ ○
 医薬品製造業許可番号: ○○○○ ○○○○

所在地の地図をExhibit 1.1-1として添付する。

作成のポイント

DUNS : The Data Universal Numbering Systemの略。D&Bが開発した9桁の企業識別コードでD&Bが中立機関として独自に付与と管理を行っている。EU/EEA (EEA : 欧州経済領域) 以外に所在する工場のSite Master FileをEU/ EEAの当局に提出する際には、DUNSN_oの記載が必要となる。

DUNSN_oの入手について、詳しくは東京商工リサーチの次のURLを参照頂きたい。
 URL : http://www.tsr-net.co.jp/service/database/national/duns_number/

GPSの情報について、EMA発出のGMP Inspection report – Community format (EMA/INS/GMP/313539/2006 Rev1) には、Inspected site(s)の情報としてGPS座標を記録するようになっているため、記載例としてはGPS座標を記載した。

また、GPS座標だけでは視覚的に所在地がわかりにくいいため、所在地を示す地図 (日本地図と周辺地図) を添付する方が良い。

GMP適合性調査事前資料 (定期)

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類

原文

1. GENERAL INFORMATION ON THE MANUFACTURER

1.1 Contact information on the manufacturer

- Identification number of the site as e.g. GPS details, or any other geographic location system, D-U-N-S (Data Universal Numbering System) Number (a unique identification number provided by Dun & Bradstreet) of the site

3. Site Master Fileの記載例

1. 製造業者についての一般的な情報

1.2 規制当局により許可された医薬品製造活動

- 所轄の規制当局より発行された有効な製造許可証のコピーをAppendix1へ; 可能であればEudraGMPのデータベースを引用のこと。もし規制当局が製造許可証を発行しない場合はその旨を記載すること。

医薬品製造業許可証をExhibit 1.2-1 (Appendix1に相当) とし添付する。

- 承認剤形／活動それぞれについて、海外の規制当局を含む所轄の規制当局によって承認された製造、輸入、輸出、流通及びその他の活動、製造許可でカバーしていない部分の簡潔な記述

医薬品製造業許可を取得し、当該許可のもとでは原薬のみを製造している。

作成のポイント

EudraGMPとはEEAのすべての医薬品製造業者及び他の製造業者に関する情報を含むデータベースである。製造業許可やGMP証明の情報も含んでいる。

詳細については、<http://eudragmp.emea.europa.eu/inspections/displayWelcome.do>を参照頂きたい。

GMP適合性調査事前資料（定期）

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類

原文

1.2 Authorised pharmaceutical manufacturing activities of the site.

- Copy of the valid manufacturing authorisation issued by the relevant Competent Authority in Appendix 1; or when applicable, reference to the EudraGMP database. If the Competent Authority does not issue manufacturing authorizations, this should be stated.
- Brief description of manufacture, import, export, distribution and other activities as authorized by the relevant Competent Authorities including foreign authorities with authorized dosage forms/activities, respectively; where not covered by the manufacturing authorization;

3. Site Master Fileの記載例

1. 製造業者についての一般的な情報

1.2 規制当局により許可された医薬品製造活動

- Appendix 1又はEudraGMPの登録でカバーされていない、工場で現在製造している製品の種類(Appendix 2にリストすること。)

製造品目リストはExhibit 6.1-1 (Appendix 2に相当)参照。

- 所轄の規制当局による過去5年間のGMP査察リスト; 日付、査察を実施した所轄規制当局の名称/国名を含む。可能ならば最新のGMP証明書(Appendix 3)の写し、又はEudraGMPのデータベースの引用

GMP査察リストはExhibit 1.2-2 (Appendix 3に相当)参照。

作成のポイント

Appendix 2として、製品リストを作成し、添付する。

製品リストには製品名のほか、対応するINN名称または一般名も記載する。

当局により実施された過去5年間の査察リストを作成し、添付する。

また、GMP証明があれば、Appendix 3として添付する。

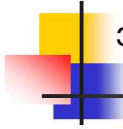
GMP適合性調査事前資料（定期）

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類

原文

1.2 Authorised pharmaceutical manufacturing activities of the site.

- Type of products currently manufactured on-site (list in Appendix 2) where not covered by Appendix 1 or EudraGMP entry;
- List of GMP inspections of the site within the last 5 years; including dates and name/country of the Competent Authority having performed the inspection. A copy of current GMP certificate (Appendix 3) or reference to the EudraGMP database, should be included, if available.



3. Site Master Fileの記載例

1. 製造業者についての一般的な情報

1.3 工場で実施しているその他の製造活動

-あるならば、工場での非医薬品製造の記述；

一般化学品：液晶原料P、樹脂添加剤Q（ISO9001）

作成のポイント

一般化学品や食品添加物等を製造している場合には、その旨明確に記載する。

GMP適合性調査事前資料（定期）

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類

原文

1.3 Any other manufacturing activities carried out on the site

- Description of non-pharmaceutical activities on-site, if any.

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.1 製造業者の品質マネジメントシステム

- 製造業者で実施されている品質マネジメントシステムの簡単な記述と使用している基準の引用

ISO9001(2008年版)品質マネジメントシステムにGMP省令及び原薬GMPのガイドライン(ICHQ7)の要求事項を組み込み、さらにICHQ8,9を参考として品質リスクマネジメントシステムを盛り込み、品質マネジメントシステムを構築し維持している。

- 上級経営陣を含む品質システムの維持に関する責任

上級経営陣は品質方針を確立し、マネジメントレビューを通じて、品質マネジメントシステムの総括管理に対する責任を有する。また、品質保証部長は品質マネジメントシステムに必要なプロセスの確立、実施及び維持が適切に行われるように管理する。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料(定期)


4. GMP 組織図、品質保証体制に関する資料

原文

2. QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF THE MANUFACTURER

2.1 The quality management system of the manufacturer

- Brief description of the quality management systems run by the company and reference to the standards used;
- Responsibilities related to the maintaining of quality system including senior management;



3. Site Master Fileの記載例
2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.1 製造業者の品質マネジメントシステム
- 認証あるいは証明された工場により実施される活動の情報
(認証日と認証された内容、認証団体の名称を含む)

ISO9001(2008年版)
認証取得日:2010年10月1日
認証機関:〇〇〇、審査機関:△△△

作成のポイント

例えば、ISOの認証機関に関する情報を記載する。

GMP適合性調査事前資料(定期)

4. GMP 組織図、品質保証体制に関する資料

原文

2. QUALITY MANAGEMENT SYSTEM OF THE MANUFACTURER

2.1 The quality management system of the manufacturer

- Information of activities for which the site is accredited and certified, including dates and contents of accreditations, names of accrediting bodies.

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者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

- バッチ証明及び出荷判定手順におけるAuthorised Person / Qualified Personの資格要件(教育と職務経験)の詳細な記述

Qualified Personは設置していないが、Authorised Personに相当する者として出荷判定の責任者を設置している。

出荷判定者：薬剤師で実務経験が〇年以上若しくは品質部門での実務経験〇年以上

代行者：同上

- バッチ証明及び出荷判定手順の一般的記述

出荷判定者が出荷の可否を判定し、出荷可と判定されたロットのみが出荷される。出荷判定のフロー図をExhibit2.2-1として添付する。

作成のポイント

出荷判定者の代行者を設置している場合、代行者についても記載する。

Qualified Person (QP) : EUでは販売承認取得者は最低1名のQPの設置が求められており、各製造バッチが販売承認及びその他の関連する規制に従って製造、管理されたことをQPが保証する前に、医薬品の販売または供給ができないこととされている。QPの資格要件が定められており、登録制となっている。

詳しくは、EudraLex Volume 4 Part I Chapter 1 , Directive 2001/83/ECのArticle48,49,51,52を参照頂きたい。

Authorised Person (AP) : QPと同様な職務を行う者として、PIC/S GMPやWHO GMPにおいてAPの設置が求められている。

詳しくは、PIC/S : GUIDE TO GOOD MANUFACTURING PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (PE009-9) , WHO : Annex 4 Good Manufacturing Practices for pharmaceutical products: main principles(WHO Technical Report Series, No. 908, 2003)を参照頂きたい。

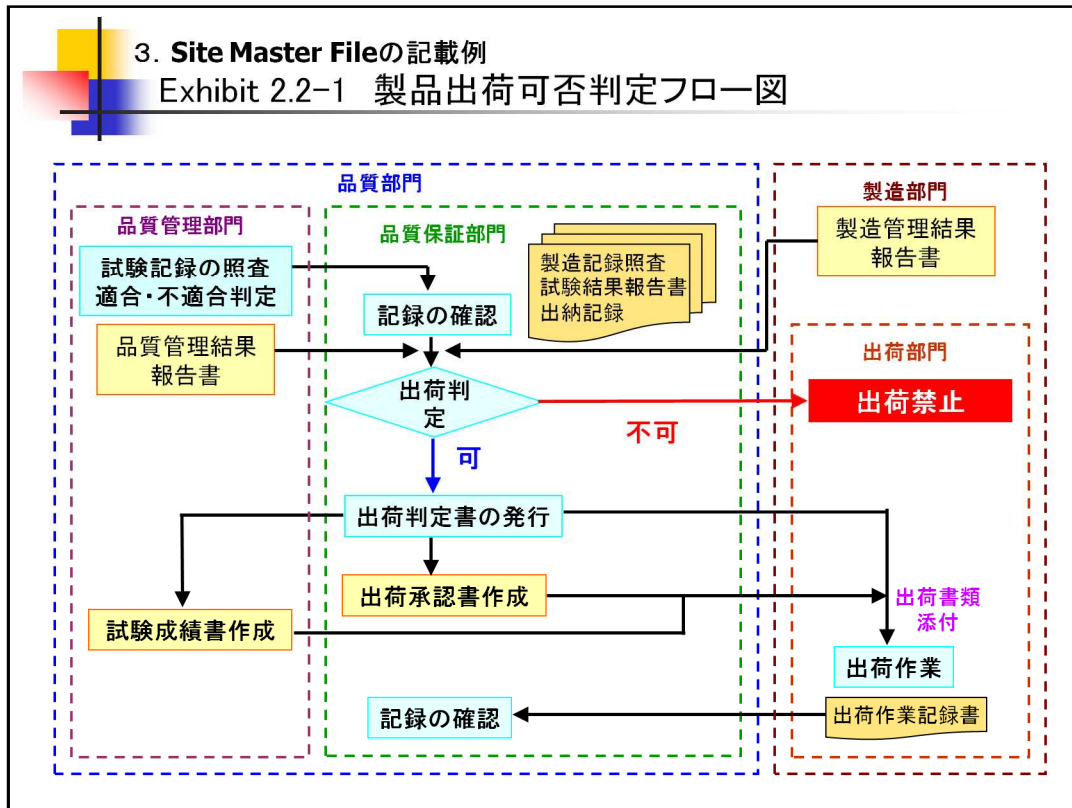
GMP適合性調査事前資料(定期)

9. 製造所からの出荷管理に関する資料

原文

2.2. Release procedure of finished products

- Detailed description of qualification requirements (education and work experience) of the Authorised Person(s) / Qualified Person(s) responsible for batch certification and releasing procedures;
- General description of batch certification and releasing procedure;



作成のポイント

製品の出荷の際には、品質部門において記録書や報告書のチェックを行い、そのロットの品質と手順に間違いがないことを確認し、最終的な出荷の可否を判定する。

この出荷判定は非常に重要な業務であるため、チェックリスト等を用いて必要事項が漏れなく確認できるようにしておく必要がある。

出荷可と判定され、実際に出荷作業が行われる際には、出荷作業（取決め等に定められた積載条件のチェック等）も記録しておくことが望ましい。

参考（GMP省令）

（製造管理）

第十条 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。

（品質管理）

第十一条 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を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。

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。

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。

（製造所からの出荷の管理）

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。

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。

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者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

- 最終製品の区分保管、出荷判定及び販売承認の遵守状況の評価を行うAuthorised Person / Qualified Personの役割
- 複数のAuthorised Person / Qualified Personが関わる場合の取決め

Qualified Personは設置していない。
Authorised Personに相当する者として出荷判定者を設置している。出荷判定者は、製造管理及び品質管理結果を確認し、出荷の可否を判定している。
出荷判定者は1名のみ。

作成のポイント

AP / QPを設置しているならばその旨記載する。

AP / QPを設置していない場合、出荷判定者について記載することで良いと考える。

GMP適合性調査事前資料（定期）

9. 製造所からの出荷管理に関する資料

原文

2.2. Release procedure of finished products

- Role of Authorised Person / Qualified Person in quarantine and release of finished products and in assessment of compliance with the Marketing Authorisation;
- The arrangements between Authorised Persons / Qualified Persons when several Authorised Persons / Qualified Persons are involved;

3. Site Master Fileの記載例
2. 製造業者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
- 管理戦略としてPAT(Process Analytical Technology)及び／
あるいはリアルタイムリリース又はパラメトリックリリースを
採用しているかどうかの記述

PAT、リアルタイムリリース、パラメトリックリリースは採用して
いない。

作成のポイント

PAT（プロセス解析）：工學品質に重大な影響を与える工程管理値を測定することにより製造工程を設計・分析・管理する技術。

リアルタイムリリース：製造工程中から収集される情報に基づき、製品知識と工程理解及び工程管理を通して、目的とする品質の製品であることを保証する出荷システムである。（EMA：Guideline on Real Time Release Testing（formerly Guideline on Parametric Release）Draft）

パラメトリックリリース：パラメトリックリリースはリアルタイムリリース試験の一種である。パラメトリックリリースでは、特定の性質について、原料及び／又は検体の試験を行うよりむしろ工程データ（例えば、温度、圧力、最終滅菌時間、物理化学的指標）に基づいている。（「製剤開発に関するガイドライン」、「品質リスクマネジメントに関するガイドライン」及び「医薬品品質システムに関するガイドライン」に関する質疑応答集（Q&A））

リアルタイムリリース試験：工程内データに基づいて、工程内製品及び／又は最終製品の品質を評価し、その品質が許容されることを保証できること。通常、あらかじめ評価されている物質（中間製品）特性と工程管理との妥当な組み合わせが含まれる。（ICHQ8 R2）

GMP適合性調査事前資料（定期）

9. 製造所からの出荷管理に関する資料

原文

2.2. Release procedure of finished products

- Statement on whether the control strategy employs Process Analytical Technology (PAT) and/or Real Time Release or Parametric Release;

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.3 供給業者や受託業者の管理

- サプライチェーンや外部監査プログラムの体系/知見の簡潔な要約

サプライチェーンにおける各供給業者の重要度のランク付けと、ランクに応じて各業者の適切性を監査プログラムを含めて手順化している。その中で供給業者が適正な原材料等を継続的に供給できる根拠(過去の品質履歴等)があることを評価する仕組みがある。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。


GMP適合性調査事前資料(定期)

- 4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料
- 12. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

原文

2.3 Management of suppliers and contractors

- A brief summary of the establishment/knowledge of supply chain and the external audit program;



3. Site Master Fileの記載例
2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.3 供給業者や受託業者の管理
- 受託業者、原薬製造業者及び他の重要原材供給業者を
採用適格と判断するシステムの簡潔な記載

手順書に基づき、原材料の製品の品質に与える影響度を評価し、監査頻度ならびに監査方法(書面または実地)を決定する。監査を行い、製造業者における製造管理・品質管理が適切であると判断した場合、原材料供給業者として認定する。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料(定期)

- 4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料
- 12. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

原文

2.3 Management of suppliers and contractors

- Brief description of the qualification system of contractors, manufacturers of active pharmaceutical ingredients (API) and other critical materials suppliers;

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.3 供給業者や受託業者の管理

- 製品がTSE (Transmitting animal spongiform encephalopathy 伝達性海綿状脳症)ガイドラインに適合することを保証するために取られる措置

該当しない(動物由来原料は使用していない)

- 製品、バルク製品(包装されていない錠剤など)、医薬品原薬あるいは医薬品添加物が模造/偽造された事が疑われるか、又は特定される場合に採用される措置

出荷される製品には適切な封緘が施され、偽造製品との区別が容易に行える手段を講じている。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料(定期)

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

12. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

原文

2.3 Management of suppliers and contractors

- Measures taken to ensure that products manufactured are compliant with TSE (Transmitting animal spongiform encephalopathy) guidelines.
- Measures adopted where counterfeit/falsified products, bulk products (i.e. unpacked tablets), active pharmaceutical ingredients or excipients are suspected or identified.

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.3 供給業者や受託業者の管理

- 製造と試験に関して外部の科学的、分析的又はその他技術的な支援の使用
- 住所、連絡先を含む委託製造業者及び外部試験機関のリスト、外部委託している製造及び品質管理活動に関するサプライチェーンのフロー; 無菌工程における一次包装材料の滅菌、出発物質の試験などをAppendix 4に示すこと
- 販売承認の遵守について契約の委託側と受託側の責任の分掌についての簡潔な概要(2.2に含まれない場合)

外部業者に委託している試験及び製造工程はない。

作成のポイント

委託している場合には、その契約内容を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料（定期）

- 4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料
- 12. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

原文

2.3 Management of suppliers and contractors

- Use of outside scientific, analytical or other technical assistance in relation to manufacture and analysis;
- List of contract manufacturers and laboratories including the addresses and contact information and flow charts of supply-chains for outsourced manufacturing and Quality Control activities; e.g. sterilization of primary packaging material for aseptic processes, testing of starting raw-materials etc, should be presented in Appendix 4;
- Brief overview of the responsibility sharing between the contract giver and acceptor with respect to compliance with the Marketing Authorization (where not included under 2.2).

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.4 品質リスクマネジメント(QRM)

- 製造業者のQRM手法の簡潔な記述

製品の苦情や回収、工程における重大な逸脱を未然に防止するとともに、製品の安定供給を確保するため、ICHQ9を参考に構築した品質リスクマネジメントシステムを導入し、運用している。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。


GMP適合性調査事前資料（定期）

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

2.4 Quality Risk Management (QRM)

- Brief description of QRM methodologies used by the manufacturer;



3. Site Master Fileの記載例
2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.4 品質リスクマネジメント(QRM)
- 企業レベルで行われる活動や工場で行われる活動の簡潔な記載を含むQRMの適用範囲及び重点項目。供給の継続性を評価するために適用するQRMシステムも論じること

品質リスクマネジメントは原薬の製造に関わるすべてのプロセスを対象としている。新規品目の導入時、各種変更時、原材料供給業者の選定、CAPAに重点を置き、製品の安定供給面においても評価する。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料（定期）

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

2.4 Quality Risk Management (QRM)

- Scope and focus of QRM including brief description of any activities which are performed at corporate level, and those which are performed locally. Any application of the QRM system to assess continuity of supply should be mentioned;

3. Site Master Fileの記載例

2. 製造業者の品質マネジメントシステム

2.5 製品品質照査

-使用されている手法の簡潔な記述

品質部門は年1回の頻度で、品目ごとに製品品質、工程管理、逸脱処理の結果、重要パラメーターのトレンド、変更による品質への影響及び品質情報(苦情等)について照査し、必要な場合、是正措置、予防措置を行う。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

原薬GMPのガイドラインにおいて、製品品質照査の実施事項は次のように記載されている。

2.5 製品品質の照査

2.50 工程の恒常性の確認を目的として、定期的に原薬の品質照査を実施すること。品質照査は、通常、年一回実施し、記録すること。この品質照査には、少なくとも、以下の事項が含まれること。

- 重要な工程内管理及び原薬の重要な試験結果の照査
- 設定した規格に適合しない全てのロットの照査
- 全ての重大な逸脱又は不適合及び関連する調査内容の照査
- 工程又は分析法について実施した全ての変更の照査
- 安定性モニタリングの結果の照査
- 品質に関連する全ての返品、苦情及び回収の照査
- 是正処置の妥当性の照査


GMP適合性調査事前資料(定期)

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

2.5 Product Quality Reviews

- Brief description of methodologies used



3. Site Master Fileの記載例

3. 従業員

-品質マネジメント、製造及び品質管理の体系を示す職位／職名を含む組織図[上級経営陣及びQualified Personを含む]をAppendix 5に記載すること

会社組織をExhibit 3-1(Appendix 5に相当)に示す。
Qualified Personは設置していない。

-品質マネジメント、製造、品質管理、保管及び配送に従事する各々の従業員数

従業員数をExhibit 3-2に示す。

作成のポイント

上級経営陣を含む組織図が要求されていることより、単にGMPに關与する従業員ばかりでなく、当該従業員と会社組織図の關連にも言及し、上層部も含む組織図を示す必要がある。

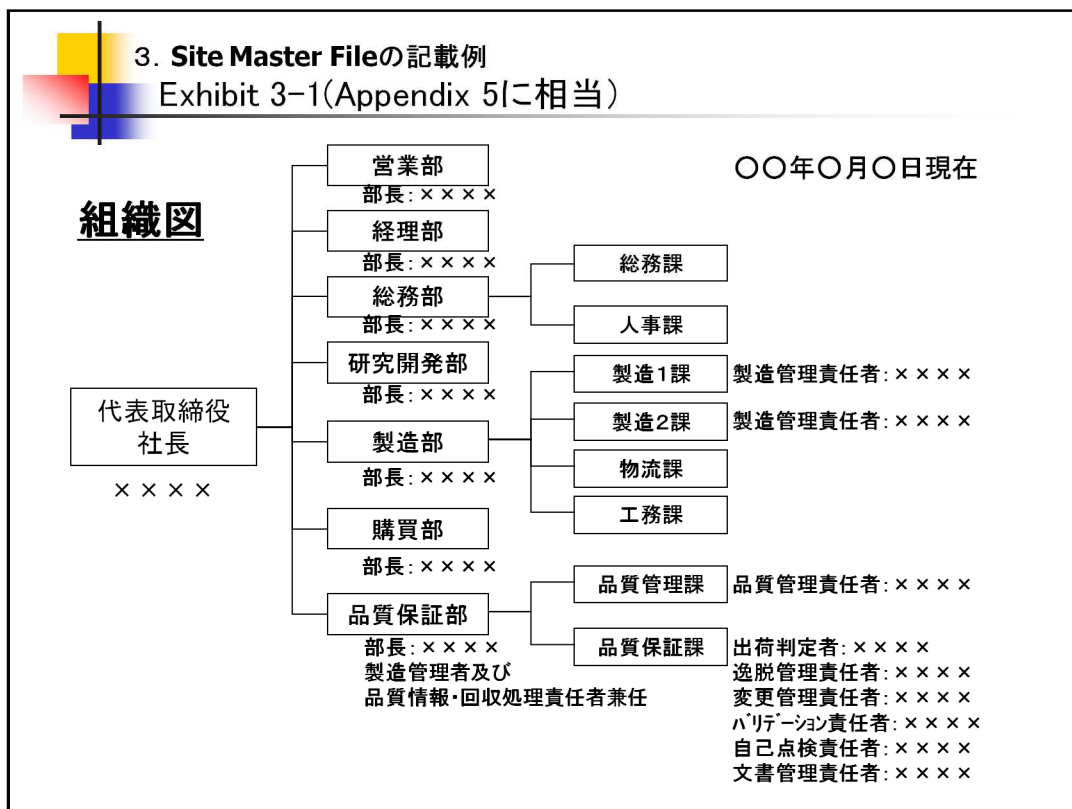
GMP適合性調査事前資料（定期）

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

3. PERSONNEL

- Organisation chart showing the arrangements for quality management, production and quality control positions/titles in Appendix 5, including senior management and Qualified Person(s);
- Number of employees engaged in the quality management, production, quality control, storage and distribution respectively;



作成のポイント

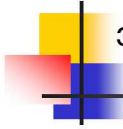
組織図には、主要な役職・GMPに関わる役職について個人名を明記する。

GMPに関わる役職は役職名と個人名を列記する。

特に製造部門と品質部門が独立していることを明確に示す。

また、よく変更が生じるため、最新版管理に留意する必要がある。

なお、記載例は一つの企業で一つのSiteの場合として、代表取締役社長を組織のトップとして記載したが、各社の状況に合わせ、Site毎の上級経営者をトップとした組織図を示すことが適切であると考ええる。

	
3. Site Master Fileの記載例	
Exhibit 3-2	
<u>従業員数</u>	
品質マネジメント部門:	〇〇名
製造部門:	〇〇名
品質管理部門:	〇〇名
その他:	〇〇名
合計	〇〇名
	〇〇年〇月〇日現在

作成のポイント

従業員数の記載について、「chemist, biochemist, pharmacist」と「technician」の人数を分けて記載をすることが求められた場合は、学卒者とそれ以外に分けて記載することも可能である。合計は当該製造所の従業員数と合致させる。

3. Site Master Fileの記載例

4. 施設及び設備

4.1 施設

- プラントの簡潔な記載: 工場の規模と建物のリスト
異なる市場向け、例えば、国内、EU、USA向けなどが同じ
工場の異なる建物で製造される場合は、どの市場向けか
の情報とともに建物をリストすること。(1.1で識別されてい
ない場合)

〇〇工業団地に位置し、〇〇工場の敷地面積は〇〇〇m²
である。工場敷地内には、原薬の合成プラント、試験部門、
原料倉庫、製品倉庫、開発部門がある。
USA向けが一品目で他はすべて日本国内向けである。
USA向け原薬: 製品Z/ B工場 専用設備
国内向け原薬: 製品V,W/B工場 マルチ設備
製品X/C工場 専用設備

作成のポイント

品目によって市場が限定される場合には、製造設備を一覧表で記載する。

GMP適合性調査事前資料(定期)

2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備


(1) 製造所の構造設備の図面

原文

4. PREMISES AND EQUIPMENT

4.1 Premises

- Short description of plant; size of the site and list of buildings. If the production for different markets, i.e. for local, EU, USA etc takes place in different buildings on the site, the buildings should be listed with destined markets identified (if not identified under 1.1);



3. Site Master Fileの記載例

4. 施設及び設備

4.1 施設

- スケールを表示した製造区域の簡潔な図面又は記述(建築図面、設計図面は不要)

図面をExhibit 4.1-1として添付する。

- Appendix6に製造区域のレイアウトとフローチャートを提示すること。そこには、各部屋のクラス、隣接部屋間の差圧を示し各部屋での製造活動を示すこと(例えば、調合、充填、保管、包装など)。

調査対象製品Zについて、Exhibit 4.1-2 (Appendix 6に相当)として添付する。

作成のポイント

記載要求事項を織り込んだ簡潔な図とする。

GMP適合性調査事前資料(定期)

2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備

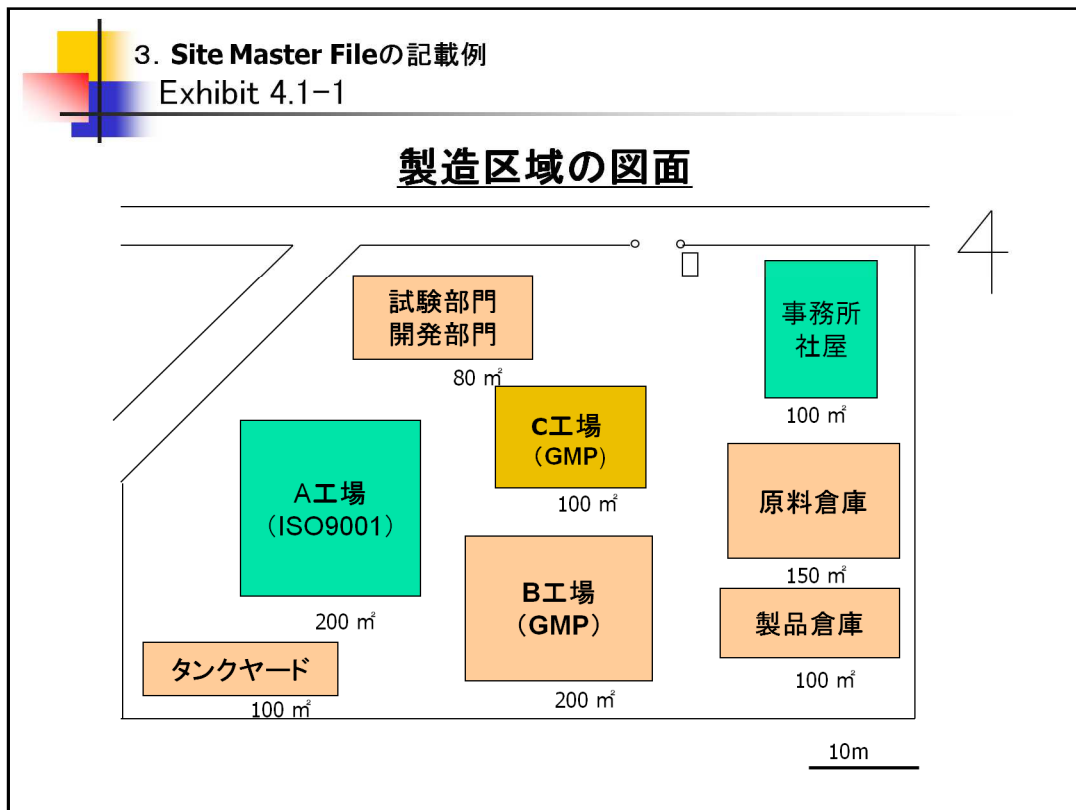
(1)製造所の構造設備の図面

原文

4. PREMISES AND EQUIPMENT

4.1 Premises

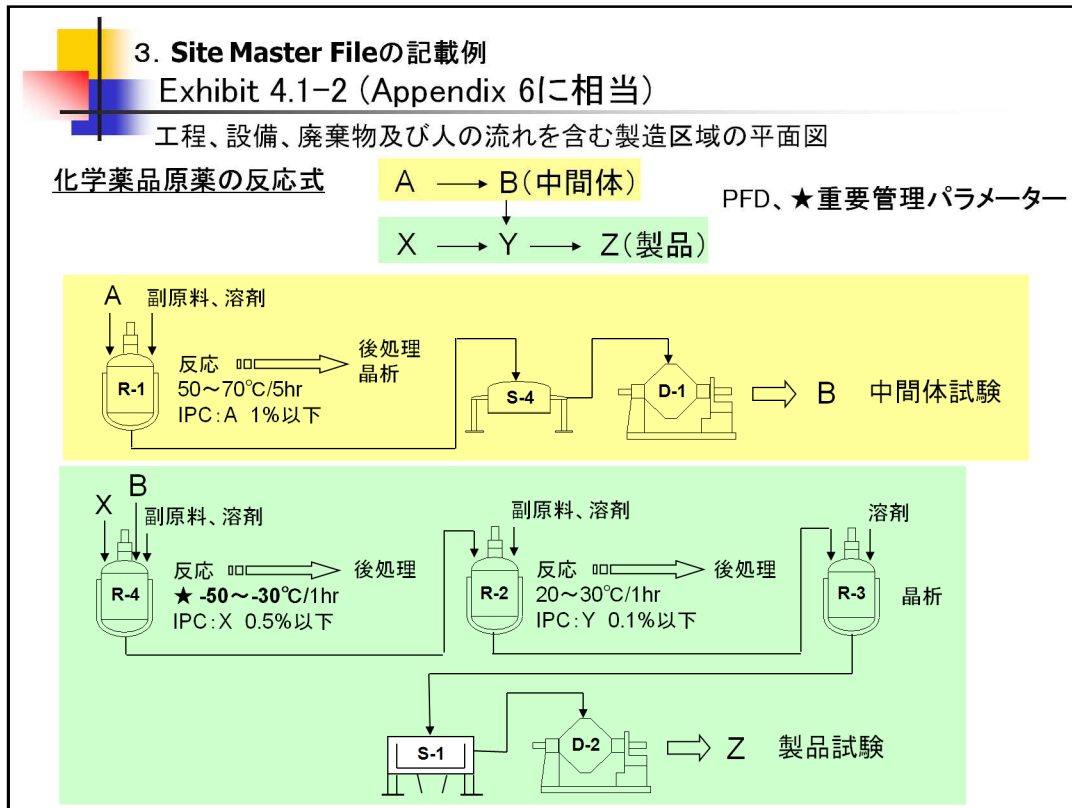
- Simple plan or description of manufacturing areas with indication of scale (architectural or engineering drawings are not required);
- Lay outs and flow charts of the production areas (in Appendix 6) showing the room classification and pressure differentials between adjoining areas and indicating the production activities (i.e. compounding, filling, storage, packaging, etc.) in the rooms.;



作成のポイント

構内全体の建物の用途と配置がわかるような簡単な図面とする。特にGMP関連施設は明記する。

関連会社を含めたマネジメントを共通とする事業体全体の敷地・設備を示す。



作成のポイント

多数の製造設備を有する場合は、調査対象品目の設備についてのみ記述する旨を明確にする。

製造施設、設備機器について、主要な装置の設置場所や装置の名称が記載された図面を作成する。人や資材の動線や、施設内の環境管理区分（特に空調の系統の区別も）や室間差圧の状況も含める。特に、強い薬理作用または毒性を有する物質等を製造している場合は上記動線、空調の区別に加え、室間差圧等の封じ込めに関する状況についても明記する。


製造工程の流れについては、原料、中間体、中間製品、製品等を示し、工程パラメータ、溶媒、工程管理項目、規格等を記載する。また、再処理再加工等を行う手順が有る場合、その旨も記載する。

P&IDは機器・ラインの接続を正確に表現すること（リサイクルライン等）。

これは仮想対象品目に関するプロセスフローダイアグラム（PFD）の1例である。41頁の製造機器一覧と合わせて確認をされるケースが多く、製造記録の確認の際にも有用である。

使用機器と物の流れ、重要工程・重要パラメーターについては、MF・製品標準書に従い記載しておく。

P&ID：配管計装系統図(piping and instrument diagram)の略。プラントの構成機器の通常の運転で使用される配管のほかスタートアップやシャットダウンに使用される配管の全てが記載される。また、配管の口径、材質や安全弁、緊急遮断弁などの安全設備も記載されており、プラントの運転には欠かせない詳細な図面。（科学技術振興機構HPより）



3. Site Master Fileの記載例
4. 施設及び設備

4.1 施設

- 倉庫と貯蔵区域のレイアウト。該当する場合は強毒性・有害性・感作性物質などの貯蔵と作業のための特別な区域についてのレイアウトも含める。

Exhibit 4.1-1 参照(C工場は制癌剤取扱作業と貯蔵)

- レイアウトには示されていないが該当する場合は特別な貯蔵条件についての簡潔な記載

特別な貯蔵条件を設定している箇所はない

作成のポイント

特別な貯蔵条件を設定している場合には、図表などに明記する。

GMP適合性調査事前資料(定期)

2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備

(1) 製造所の構造設備の図面

原文

4. PREMISES AND EQUIPMENT

4.1 Premises

- Lay-outs of warehouses and storage areas, with special areas for the storage and handling of highly toxic, hazardous and sensitising materials indicated, if applicable;
- Brief description of specific storage conditions if applicable, but not indicated on the lay-outs;

3. Site Master Fileの記載例

4. 施設及び設備

4.1.1 加熱、換気、空調システム(HVAC)についての簡潔な記載 - 設計基準; 空気供給・温度・湿度・差圧・換気回数・空気の再循環割合(%)

製品取り出し・充填室:

空気供給: クラス〇〇〇相当

温度: 〇〇℃±〇℃ 湿度: 〇〇±〇〇%

差圧: 室内+(〇〇〇Pa以上)

換気回数: 〇〇回以上/時間

空気の再循環割合: 約〇〇%リターン

フィルターの交換: フィルター前後の差圧が〇〇Pa以上で警報
交換再評価・補修: 年〇回の定点検にて再評価、補修個所を決定し補修

作成のポイント

的確に記載する。必要に応じて図表で記載する。

GMP適合性調査事前資料(定期)

該当なし

原文

4. PREMISES AND EQUIPMENT

4.1 Premises

4.1.1 Brief description of heating, ventilation and air conditioning (HVAC) systems

- Principles for defining the air supply, temperature, humidity, pressure differentials and air change rates, policy of air recirculation (%);

3. Site Master Fileの記載例

4. 施設及び設備

4.1.2 給水システムの簡潔な記載

- 製造された水の品質基準
- 給水システムのスキームをAppendix7に記載すること

製造された水の規格

飲料水:〇〇市浄水規格(水道法第4条に基づく水質基準)

脱イオン水:電気伝導度 $2.1\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$ 以下

点検のシステム

「使用用水管理手順」に基づく」

⇒規格に基づく用水の品質確認と水製造設備・ラインの定期点検

サンプリング方針

「使用用水管理手順」に基づく」⇒原則毎日

分析の頻度

「使用用水管理手順」に基づく」⇒原則毎日

清掃の手順と頻度

「使用用水管理手順」に基づく」⇒3カ月に1回

Exhibit 4.1-3(Appendix 7に相当)参照

作成のポイント

簡単な説明を行い詳細は次のようなフロー図で示すことがより適切である。

GMP適合性調査事前資料(定期)

6. 製造工程に関する資料

(2)製造に使用する水

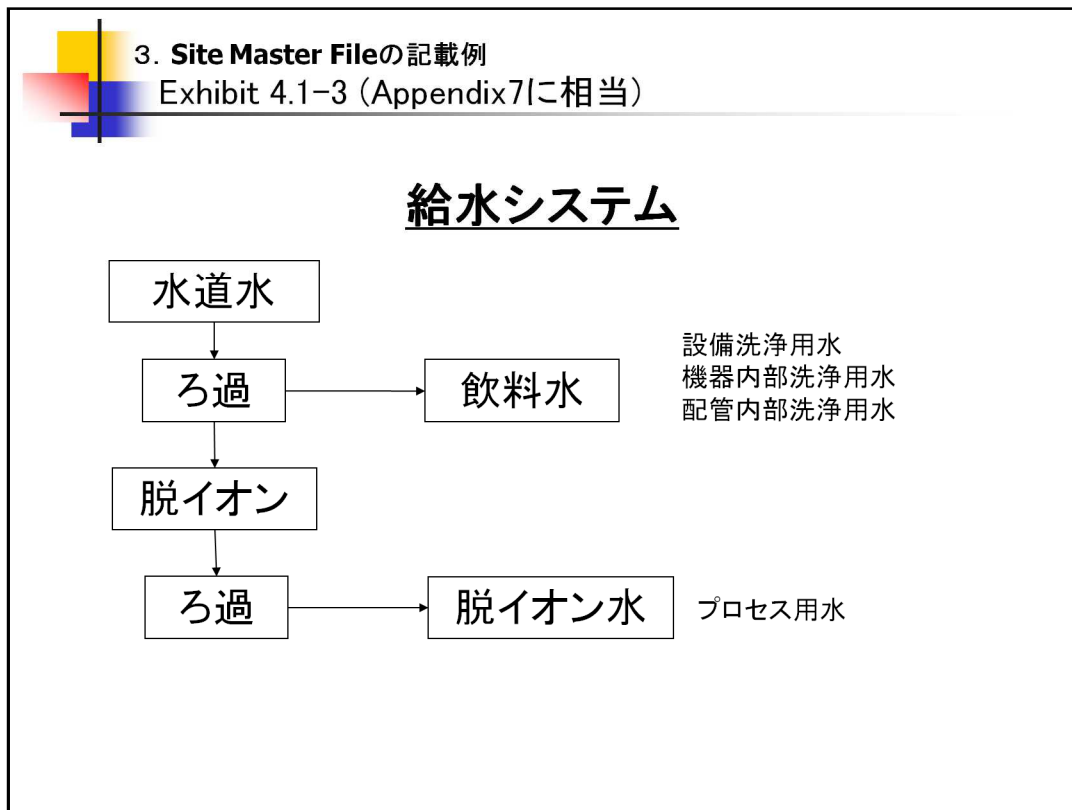
原文

4. PREMISES AND EQUIPMENT

4.1 Premises

4.1.2 Brief description of water systems

- Quality references of water produced
- Schematic drawings of the systems in Appendix 7



作成のポイント

水道水を購入している場合を示している。各グレードの水について用途を記載するとよい。

原文

Appendix 6: Schematic drawings of water systems

3. Site Master Fileの記載例

4. 施設及び設備

4.1.3 他の重要なユーティリティー、例えば蒸気、圧縮空気、窒素などの簡潔な記述

蒸気:パッケージボイラー使用	能力 〇〇〇Kg/Hr/OMPpa 仕様 配管 〇〇℃/OMPpa
圧縮空気:コンプレッサー使用 (オイルフリー)	能力 〇〇Nm ³ /Hr/MPa 仕様 フィルター以降SUS配管 露点-〇℃以下
窒素:液化窒素	ホルダー容量〇〇KG 発生能力 〇〇Nm ³ /Hr 仕様 フィルター以降SUS配管 露点-〇℃以下

作成のポイント

蒸気、空気、窒素、冷媒、熱媒、排気、廃水处理等の設備・規格の簡単な説明を行う。

GMP適合性調査事前資料（定期）


該当なし

原文

4. PREMISES AND EQUIPMENT

4.1 Premises

4.1.3. Brief description of other relevant utilities, such as steam, compressed air, nitrogen, etc.



3. Site Master Fileの記載例
4. 施設及び設備

4.2 設備

4.2.1 Appendix8に特定された重要設備を含む生産設備及び分析機器のリストを記載すること

Exhibit 4.2-1 (Appendix 8に相当)(設備機器一覧表)及び
Exhibit 4.2-2 (Appendix 8に相当)(分析機器一覧表)参照

作成のポイント

簡単な説明を行い詳細は表で示すことがより適切である。

GMP適合性調査事前資料（定期）

3. 製造所の構造設備

(1)製造所の構造設備の図面

原文

4.2 Equipment

4.2.1 Listing of major production and control laboratory equipment with critical pieces of equipment identified should be provided in Appendix 8.

3. Site Master Fileの記載例

Exhibit 4.2-1 (Appendix 8に相当)

製造機器一覧表

機器	型式等	サイズ	機番	材質	数	使用可能条件
反応槽	縦型円筒 3枚後退翼	10m ³	R-2,4	GL	2基	-20~150℃
			R-1	SUS	1基	1MPa -20~150℃
		5m ³	R-3	GL	1基	-20~150℃
分離機	遠心分離機	48inch	S-1	GL	1基	
	加圧ろ過機	4.0m ²	S-4	SUS	1基	-20~80℃
乾燥機	コニカル	3.0m ³	D-2	SUS	1基	7~90℃
		3.0m ³	D-1	GL	1基	7~90℃

作成のポイント

対象製品が明確な場合は、製造機器一覧表にはその製品に使用される機器についてのみ記載することで良い。

最終工程で使用され原薬と接触する機器の材質については、対象設備の適格性評価のDQ段階で確認されている必要があり、選定の根拠も含めて文書化しておくのが望ましい。

3. Site Master Fileの記載例

Exhibit 4.2-2 (Appendix 8に相当)

分析機器一覧表

分類	分析機器
分離分析	HPLC(8)、キャピラリーGC(4)、パackedGC(1)、イオンクロマト(1)
光分析	IR(1)、UV(1)、NMR(1)
熱分析	DCS(1)
測定装置	KF水分計(2)、pH計(2)
恒温装置	安定性試験チャンバー(3)、光安定性試験チャンバー(1)
その他	粒度分布計(1)、電気炉(1)、LC-MS(1)、GC-MS(1)、クリーンベンチ(1)

()内台数

作成のポイント

分類ごとにまとめると理解しやすい。

3. Site Master Fileの記載例

4. 施設及び設備

4.2.2 洗浄と衛生

- 製品が接触する表面の洗浄や衛生管理の方法についての簡潔な記載(手動で洗浄、自動定置洗浄等)

重要工程に属する反応槽(R-2,3,4)及び分離機(S-1)は各バッチ間で自動定置洗浄を行い目視で残留なしを確認する。前工程の反応槽(R-1)及び分離機(S-4)は各バッチ間で手動洗浄を行い、目視で残留なしを確認する。乾燥機(D-2,D-1)については手動洗浄とし、最終製品の乾燥機(D-2)については各バッチ間でスワブ法で〇〇ppm以下を洗浄の合格基準とする。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料(定期)

該当なし

原文

4.2 Equipment

4.2.2 Cleaning and sanitation

- Brief description of cleaning and sanitation methods of product contact surfaces (i.e. manual cleaning, automatic Clean-in-Place, etc).

3. Site Master Fileの記載例

4. 施設及び設備

4.2.3 GMP上重要なコンピューター化システム

- GMP上重要なコンピューター化システムに関する記述(装置固有のプログラマブルロジックコントローラー(PLC)は除外)

原薬の製造活動において使用しているコンピュータ化されたシステムは、製造活動でのシーケンス制御システム(DCS)である。

自社の「コンピュータ化システム管理規定」の要約

- ・開発、検証及び運用管理の基本方針(目的、適用範囲等)
- ・責任体制と役割
- ・作成すべき文書及びその管理方法
- ・業務完了の確認及び承認の手続き

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

DCS：Distribute Control System(分散制御システム)の略。プロセス系制御システム(化学プラントなど、温度や原材料の配合等を制御する事によって製品を作るシステム)において、1台のコンピュータで集中制御するのではなく、複数台のコントローラを分散配置しそれを統合化することによってプラント全体の制御を実現するシステム。(日本システム監査協会HPより)

GMP適合性調査事前資料(定期)

3. 製造所の構造設備

(2) コンピュータ化システム

原文

4.2 Equipment

4.2.3 GMP critical computerised systems

- Description of GMP critical computerised systems (excluding equipment specific Programmable Logic Controllers (PLCs))

3. Site Master Fileの記載例

5. 文書

- 文書システムの記載(例えば電子媒体、冊子)

正式文書はすべて冊子である。文書管理システムのフロー図をExhibit 5-1に示す。

- 文書や記録が工場外に保管又は文書化(採用しているなら医薬品安全性監視データ(PHARMACOVIGILANCE DATA)を含む)されている場合: 文書/記録のタイプのリスト; 保管している場所と工場外から文書を回収するのに必要な時間

「文書作成及び保管手順書」に従いすべて工場内で保管している。

作成のポイント

関連組織、責任とその権限、業務の流れがわかるようにフロー図で表すのが効果的である。

工場外で文書及び記録を保管する場合、設問に応じて回答する。

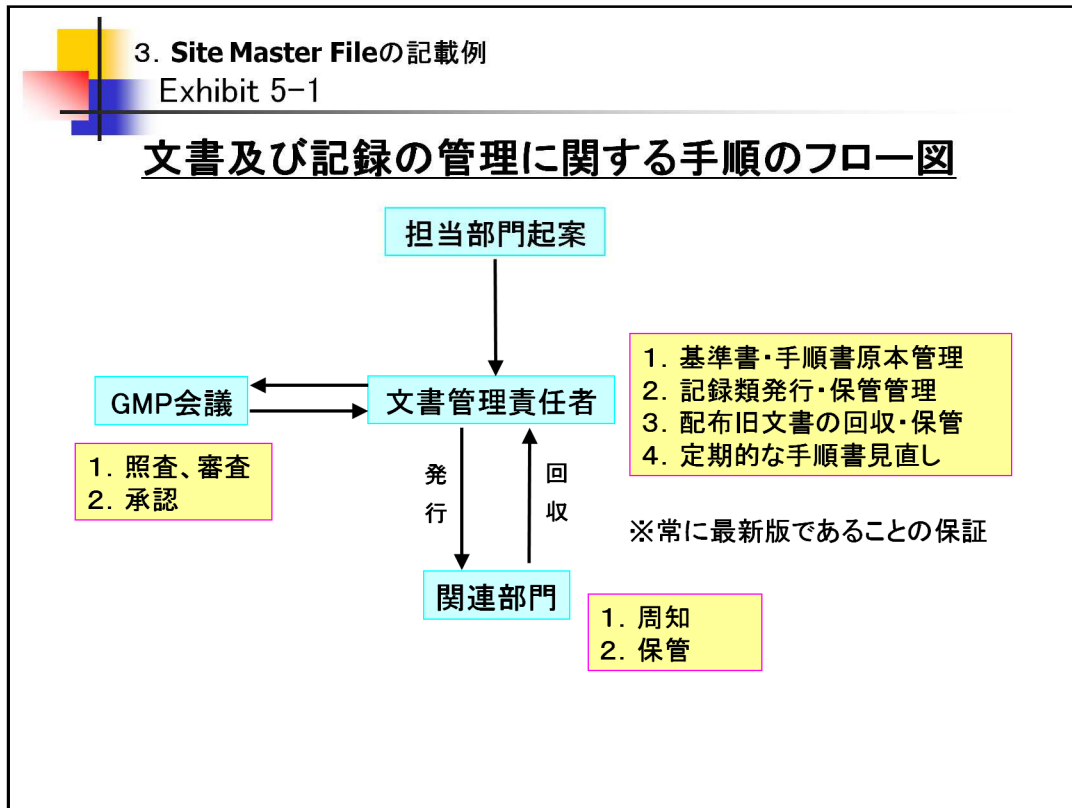
GMP適合性調査事前資料(定期)

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

5. DOCUMENTATION

- Description of documentation system (i.e. electronic, manual);
- When documents and records are stored or archived off-site (including pharmacovigilance data, when applicable): List of types of documents/records; Name and address of storage site and an estimate of time required retrieving documents from the off-site archive.



作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認し、文書の起案・作成と審査、承認についてそのフローを明確に示す必要がある。

参考（GMP省令）

（文書及び記録の管理）

第二十条

- 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。

3. Site Master Fileの記載例

6. 製造

6.1 製品のタイプ
 (Appendix1またはAppendix2の参照ができる)
 -製造される製品のタイプ

Exhibit 6.1-1参照

-工場で製造されるヒトと動物用医薬品のリスト

動物用製品はなし。ヒト用はExhibit 6.1-1参照

-工場で製造されるすべての臨床試験用治験薬(IMP)のリスト、また製造方法が上市品と異なる場合は製造区域と従業員の情報

臨床試験用治験薬(IMP)は製造していない

作成のポイント

製品のタイプについては、個別製品とタイプの要素を表にして示すのが効果的である。Site Master File の記載に加えてGMP適合性調査の事前資料では調査対象品目での製造工程詳細の提出が求められている。

また、GMP適合性調査の事前資料では調査対象品目の年間製造ロット数、及び年間製造数量等を記載したリストも要求されており、Exhibit 6.1-1に例示した。

GMP適合性調査事前資料（定期）

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類
6. 製造工程に関する資料
 - (1)製造工程の流れ図


原文

6. PRODUCTION

6.1. Type of products

- Type of products manufactured including

list of dosage forms of both human and veterinary products which are manufactured on the site list of dosage forms of investigational medicinal products (IMP) manufactured for any clinical trials on the site, and when different from the commercial manufacturing, information of production areas and personnel



3. Site Master Fileの記載例

6. 製造

6.1 製品のタイプ

-扱われている毒性・有害物質（高薬理活性及び／又は感
作性）の記述

Exhibit 6.1-1参照

-どの製品が専用設備で製造され、どの製品がキャンペ
ン生産かの記述

Exhibit 6.1-1参照

-PATを適用する場合、関連技術と関連するコンピューター
化システムの全般的な記述

現在、採用していない

作成のポイント

毒性・有害物質については、感作性・細胞毒性・強い生理活性・毒性などを有する物質を下記の
カテゴリーで記載する。

具体的には以下のような事例が挙げられる。

感作性：ペニシリン系抗生物質、βラクタム系抗生物質、ヘパリン様物質、ヒト由来物質

細胞毒性・強い薬理活性：抗がん剤、ステロイド類

その他：ワクチン、遺伝子組み換え、細胞応用

GMP適合性調査事前資料（定期）

1. 製造所の概要及び品目の概要に関する書類
6. 製造工程に関する資料
 - (1)製造工程の流れ図

原文

6. PRODUCTION

6.1. Type of products

- Toxic or hazardous substances handled (e.g. with high pharmacological activity and/or with sensitising properties);
- Product types manufactured in a dedicated facility or on a campaign basis, if applicable;
- Process Analytical Technology (PAT) applications, if applicable: general statement of the relevant technology, and associated computerized systems;

3. Site Master Fileの記載例

Exhibit 6.1-1 (Appendix2に相当)


製造される製品のタイプ・有害性・設備

製品名	製品のタイプ	毒性・有害性	設備	ロット数 生産量 (年間)	備考
X	原薬(合成)	抗がん剤 (細胞毒性)	専用	30 300kg	国内
Z (調査対象 品目)	原薬(合成)	なし	専用	100 200t	2001年 製造開始 USA
V	原薬(合成)	なし	マルチ	30 3000kg	受注 国内
W	原薬(合成)	なし	マルチ	30 3000kg	受注 国内

作成のポイント

Site Master Fileに登場する各製品（医薬品）について、製品のタイプ、毒性・有害性を記載する。

専用設備かどうか、受注生産かどうか、年間製造ロット数・生産量、製造開始日、過去の公的調査受審履歴等を一覧表で記載する。



3. Site Master Fileの記載例

6. 製造

6.2 プロセスバリデーション

-プロセスバリデーションの全般的な方針についての簡潔な記述

新規プロセスについては必要に応じて小試験の10倍程度の規模でパイロット試験を行いクリティカルステップの抽出、管理値の設定を行う。本格製造設備では、3バッチの実生産バリデーションを行い各管理値の妥当性確認を行う。プロセス変更に関しては変更管理規則に則り、原則小試験3バッチ。必要であれば実生産バリデーション3バッチで可否を判断する。計画・完了段階で製造管理者の承認を得る。年次レビューで照査する。

-再加工、再処理の方針

不適合品について手順に基づき再加工、再処理、廃棄のいずれかの方法で処理する。決定・完了段階で品質管理責任者の承認を得る。

作成のポイント

各社各様であるが、手順書に基づき実施されること及び各段階での承認が明記されていること。

Site Master Fileだけではなく、個別で実施したバリデーション結果詳細のまとめを提出するように要求されることもある。ただし、年次レビューの形で提出することも可能である。

GMP適合性調査事前資料（定期）


7. バリデーションの実施状況に関する資料

- (1)定期調査の要件となるバリデーションに関する資料

原文

6.2 Process validation

- Brief description of general policy for process validation;
- Policy for reprocessing or reworking;



3. Site Master Fileの記載例
6. 製造

6.3 原料管理と倉庫
- サンプルング・区分保管・出荷・保管を含めた出発物質・包装材料・原体・最終製品の扱いに関する取決め

Exhibit 6.3-1, Exhibit 6.3-2参照
検体採取は手順書に従って実施する。

- 不適合原料・製品の取扱いに関する取決め

Exhibit 6.3-1, Exhibit 6.3-2参照
不適合原料及び不適合製品は、不適合の表示を行い、隔離保管する。

作成のポイント

業務の流れに沿ってフロー図で示するのが効率的である。品質部門による検体採取、不適合品の識別管理と品質部門による判定・承認及び記録を明示する。

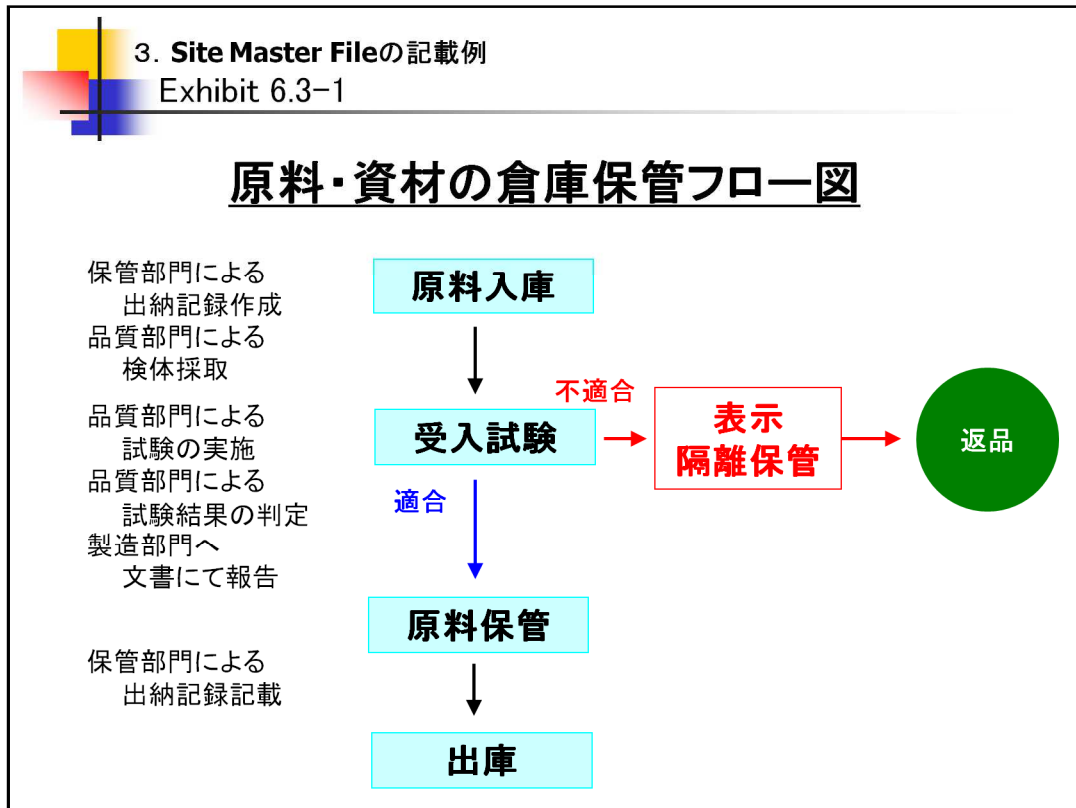
GMP適合性調査事前資料（定期）

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

6.3 Material management and warehousing

- Arrangements for the handling of starting materials, packaging materials, bulk and finished products including sampling, quarantine, release and storage
- Arrangements for the handling of rejected materials and products



作成のポイント

原料等の受入れ時には、品質部門が検体の採取、試験検査、結果の判定を行わなければならない。

試験中や適合品・不適合品の試験結果等、原料・資材の場合、ステータス表示（現状表示、状態表示）が必要である。

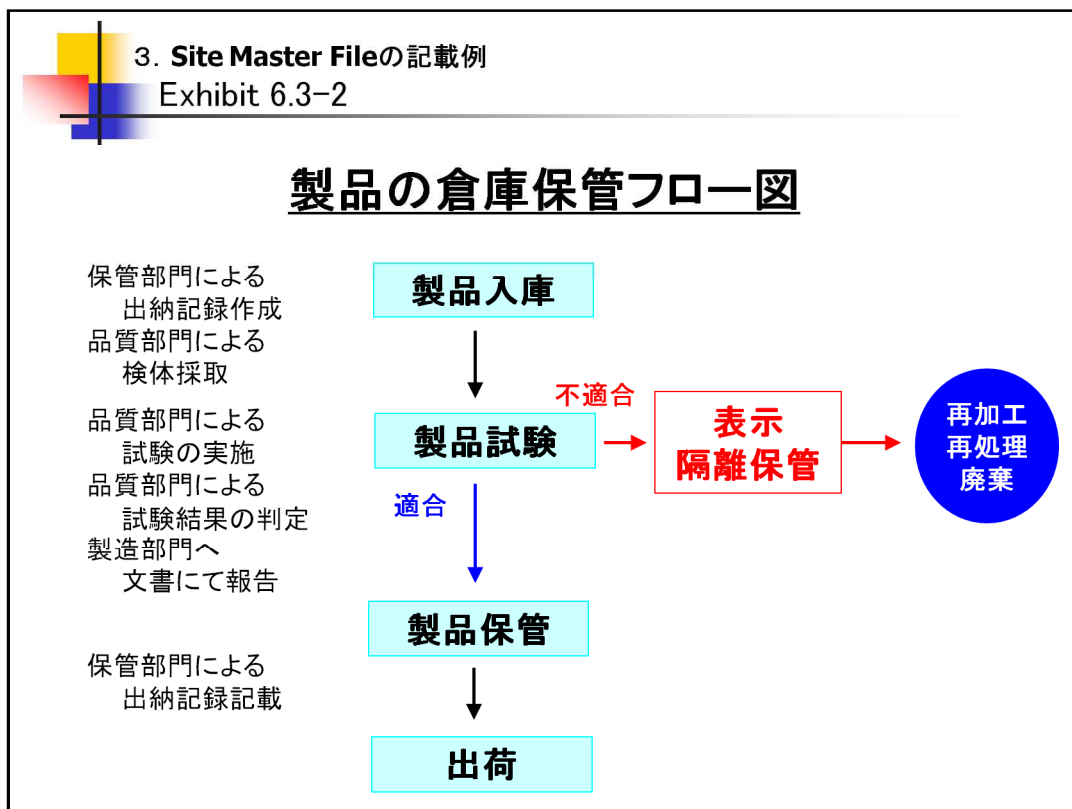
適合品については、GMP省令で適正な保管を行うと共に、保管、出納についてその記録を残さなければならない。

原料の保管及び出納について、品目ごと、ロットごとに記載した記録を作成すること。

参考（GMP省令）

（製造管理）

第十条 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。



作成のポイント

品質部門が検体の採取、試験検査、結果の判定を行わなければならない。

試験中や適合品・不適合品の試験結果等、ステータス表示が必要である。

適合品については、GMP省令で適正な保管を行うと共に、保管、出納についてその記録を残さなければならない。

製品等の保管については、それぞれの保管条件に従って品質に影響のないように保管するとともに、関係法令によって保管条件が定められているものについては当該条件に従って保管すること。

参考（GMP省令）

（製造管理）

第十条 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。

3. Site Master Fileの記載例

7. 品質管理(QC)

- 工場で実施されている、物理・化学・微生物・生物学的試験の観点からの品質管理活動を記述

品質部門における品質管理(QC)担当部署で実施される。試験・検査(品質保証担当部署で承認された規格・分析法に基づく)、設備・機器管理、検体・参考品採取、参考品保管。

品質管理活動の例

物理的試験: 吸光度測定法、原子吸光度法、熱分析、電気的滴定

化学的試験: 中和滴定、非水滴定、キレート滴定

微生物試験: 製品微生物試験

生物試験 : エンドトキシン試験

作成のポイント

欧米のQuality Control(品質管理)の概念は試験・検査を指していることに留意する。

GMP適合性調査事前資料(定期)

6. 製造工程に関する資料

(1) 製造工程の流れ図

原文

7. QUALITY CONTROL (QC)

- Description of the Quality Control activities carried out on the site in terms of physical, chemical, and microbiological and biological testing.

3. Site Master Fileの記載例

8. 流通、苦情、製品不良及び回収

8.1 流通(製造業者の責任範囲まで)

- 製品の工場から出荷される先の業種(卸売販売業免許取得者、製造業許可取得者など)及び企業の所在地(EU/EEA、アメリカなど)

日本国内、アメリカの医薬品製造業者に原薬として提供されている。

- それぞれの顧客／受領者が医薬品の受領資格を有していることを確認するシステムの記述

契約書(供給、GQP)に提供先での用途明確化、提供先信用調査等で確認する。

- 運送中の適切な環境条件を保証するシステムの簡潔な記述、例えば温度モニタリング／温度管理

出荷形態、流通ルート の決定に際し事前に輸送中の温度モニタリングをして運送方法の適切性を確認している。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料(定期)

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

8. DISTRIBUTION, COMPLAINTS, PRODUCT DEFECTS AND RECALLS

8.1 Distribution (to the part under the responsibility of the manufacturer)

- Types (wholesale licence holders, manufacturing licence holders, etc) and locations (EU/EEA, USA, etc) of the companies to which the products are shipped from the site;
- Description of the system used to verify that each customer / recipient is legally entitled to receive medicinal products from the manufacturer
- Brief description of the system to ensure appropriate environmental conditions during transit, e.g. temperature monitoring/ control;

3. Site Master Fileの記載例

8. 流通、苦情、製品不良及び回収

8.1 流通(製造業者の責任範囲まで)

- 製品流通の取決め及び製品のトレーサビリティを維持する手段

契約書において、運送経路・業者等を特定している。
また、選択される運送業者は運送中の当該製品の居場所をon timeで特定できる。

- 製造業者の製品の不法流通を防止するために採られる措置

出荷される製品には適切な封緘が施され、偽造製品との区別が容易に行える手段を講じている。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。

GMP適合性調査事前資料（定期）

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

8. DISTRIBUTION, COMPLAINTS, PRODUCT DEFECTS AND RECALLS

8.1 Distribution (to the part under the responsibility of the manufacturer)

- Arrangements for product distribution and methods by which product traceability is maintained;
- Measures taken to prevent manufacturers' products to fall in the illegal supply chain.

3. Site Master Fileの記載例

8. 流通、苦情、製品不良及び回収

8.2 苦情、製品不良及び回収

- 苦情処理、製品不良、回収処理システムの簡潔な記述

苦情処理に関する手順書が定められている。主な手順は、出荷先の特定、顧客への報告、返品された製品の検査、原因の特定と報告、是正・再発防止の報告である。回収に関しては、製造管理責任者がこれを指揮し、製造管理者は規制当局に対し適切な報告を行う。詳細のフローはExhibit 8.2-1に記載する。

作成のポイント

記載の根拠となる各種手順書を確認することが必要である。また、フロー図で説明することがより適切である。

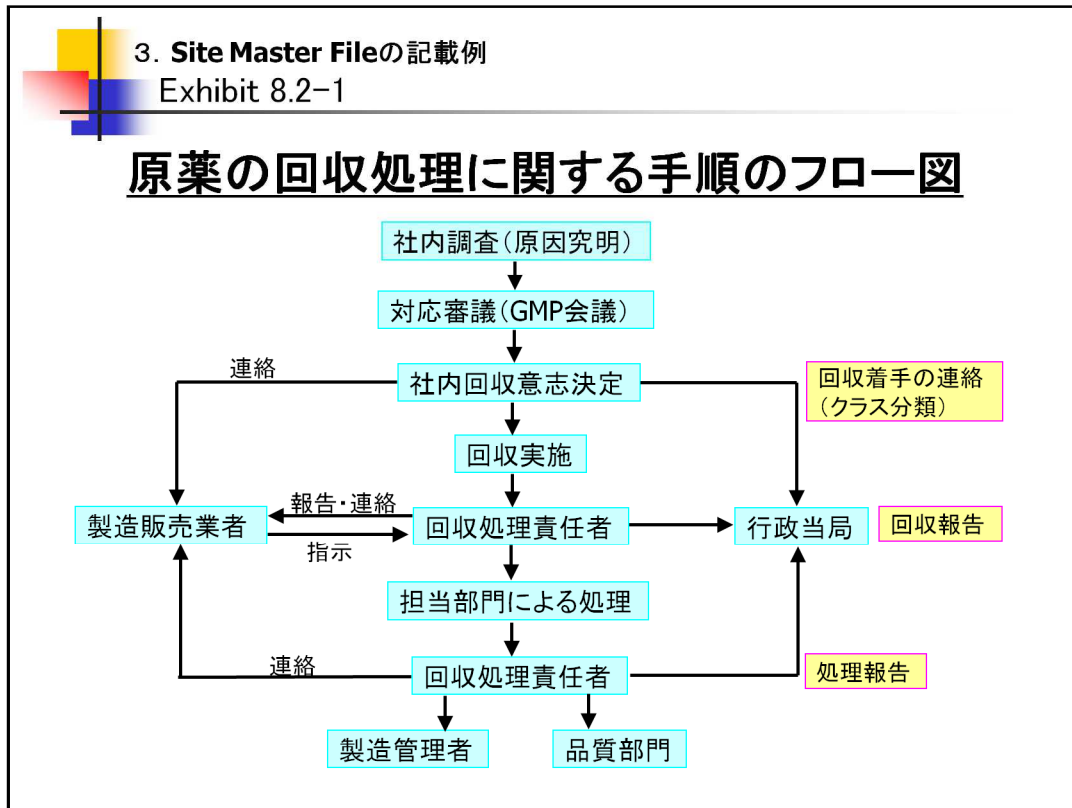
GMP適合性調査事前資料（定期）

4. GMP組織図、品質保証体制に関する資料

原文

8.2 Complaints, product defects and recalls

- Brief description of the system for handling complains, product defects and recalls



作成のポイント

医薬品等の回収については、平成12年3月8日付け医薬発第237号厚生省医薬安全局長通知「医薬品等の回収について」（平成17年3月31日付け薬食発第0331021号改正）により示されている。

原薬製造業者における回収処理に関する手順のフローも、局長通知を参考として設定されていることが望ましいと考え、それに沿ったフローの例を示した。

クラス分類については、上記局長通知の別紙2に記述されているので参照されたい。また、行政当局への報告の記載事項についても、上記局長通知の別紙1及び2を参照されたい。

参考（GMP省令）

（回収処理）

第十七条 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。



3. Site Master Fileの記載例

9. 自己点検

- 計画された点検での対象分野の選択、実際の手順及びフォローアップ活動に使われる基準に焦点を合わせた自己点検システムの簡潔な記述

自己点検のフロー図をExhibit 9-1に示す

作成のポイント

フロー図で説明することがより適切である

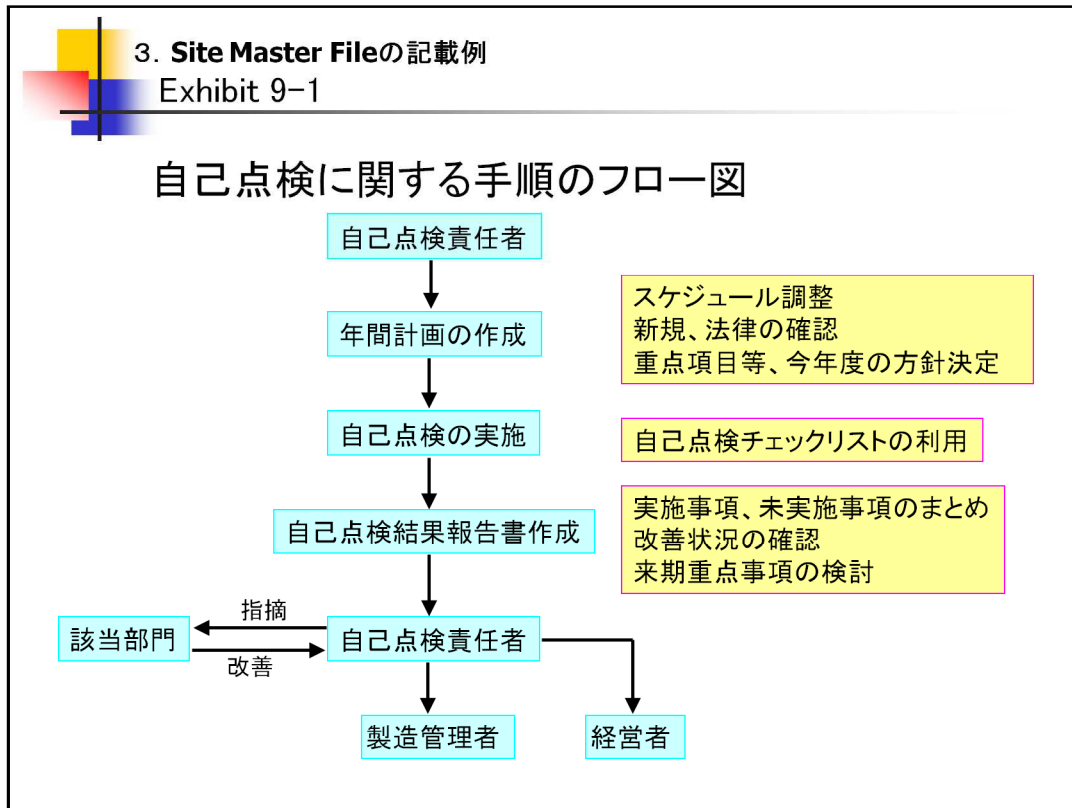
GMP適合性調査事前資料（定期）

4. GMP 組織図、品質保証体制に関する資料

原文

9. SELF INSPECTIONS

- Short description of the self inspection system with focus on criteria used for selection of the areas to be covered during planned inspections, practical arrangements and follow-up activities



作成のポイント

先ず年間計画の立案を行う。

自己点検のスケジュール及び重点項目、実施形態、実施予定者等を決定し、関係者間の意思の疎通を図る必要がある。

年間計画に従って、実施予定者が該当部門に自己点検実施の連絡を行い実施する。自己点検実施後、使用したチェックリストとともに自己点検結果報告書を作成する。

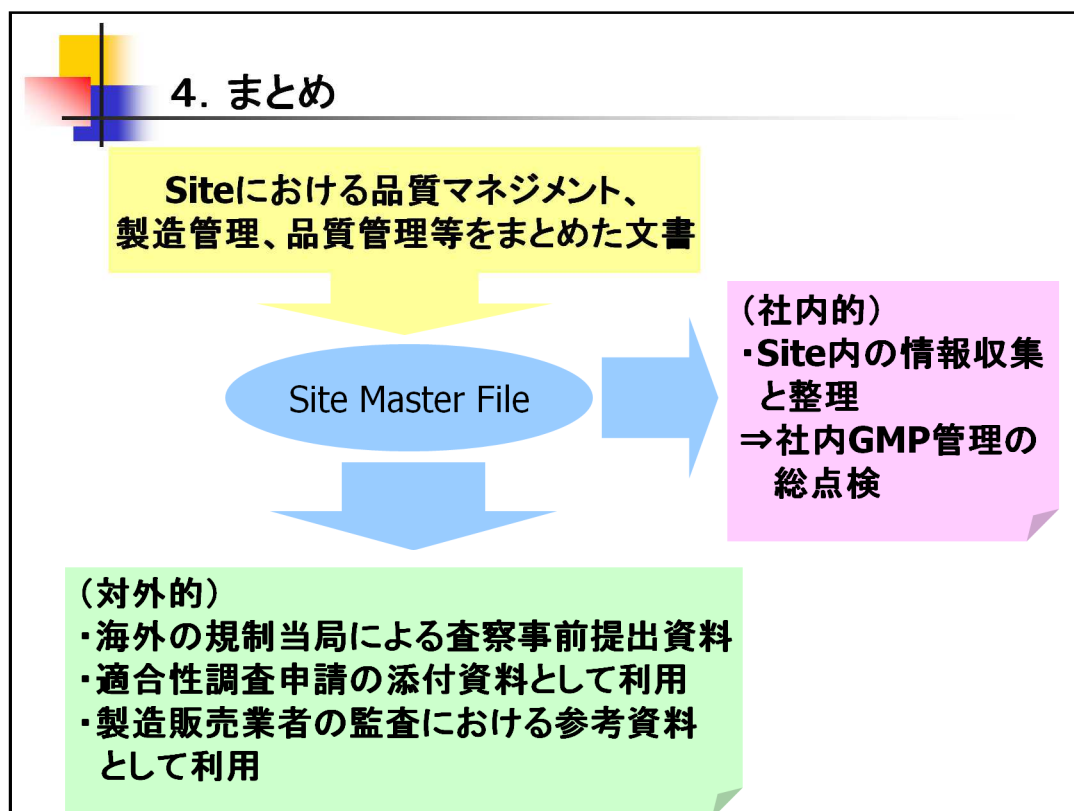
指摘事項があれば、該当部門から改善計画書を提出させ、改善の進捗状況を確認する。

自己点検結果の年間のまとめは、製造管理者、並びに経営者へ報告する。

参考（GMP省令）

（自己点検）

第十八条 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。



Site Master Fileとは、

- ・ EU及びPIC/S加盟の当局の査察における事前提出資料である。
- ・ 医薬品製造をしているSite（製造所）の品質マネジメント、製造管理、品質管理等を包括的にまとめた文書である。
- ・ 医薬品以外の製品に関する情報も記載する。

Site Master Fileは、多彩な活用方法が期待できる。

- ・ EU及びPIC/S加盟の当局による査察の事前提出資料としてそのまま使用できる。
- ・ 医薬品医療機器総合機構によるGMP適合性調査の際に要求される事前提出資料として使用できる。
- ・ 製造販売業者による監査において、説明資料として利用できる
- ・ ガイドラインの要求事項に従ってSite Master Fileを作成することからSite内の情報を集約することで一元管理することが可能となり、現状の把握に加え、要求事項の再認識による不足部分の補完を通してより高い品質保証体制の構築に寄与できる。
- ・ 社内GMP管理の総点検の機会としても活用できる。
- ・ 一度作成すれば、変更事項が生じた際に該当部分を差し替えるのみであるため、最新版の維持管理が容易である。



5. 最後に（Site Master File記載例について）

1. 会員各位が、実際にSite Master File (EU ガイドライン)を作成することを念頭に本記載例をまとめた。
 - － 具体的な記載例を示した。記載例は図、表を使い簡潔かつわかりやすいことを心掛けた。
 - － ノートに用語の解説、作成のポイント等を整理した。
2. Site Master File (EU ガイドライン)と医薬品適合性調査申請資料の記載要求事項を比較し、医薬品適合性調査申請資料作成時に参照できるように配慮した。
3. あくまでも仮想の事例であり、各社にて内容を十分に吟味することが必要です。

本発表におけるSite Master Fileの作成におけるポイントをまとめると、

- ・ ガイドラインの要求事項に従うこと
- ・ 要点を簡潔かつ的確に記載すること
- ・ フロー図等の添付資料を効果的に活用すること

が挙げられる。

本発表における記載例については、会員各位が実際にSite Master Fileを作成頂くことを念頭に、

- ・ 仮想製造所を設定しできるだけ一貫した具体的な記載とした。
- ・ できるだけ図、表を使った。
- ・ ノートに用語の解説、作成のポイント等を整理した。
- ・ ノートに該当項目の原文を掲載し要求事項の理解を確実にできるようにした。

ただし、以下の点に留意頂きたい。

- ・ Site全体の活動について記載が求められていることに注意すること
- ・ 内容に変更が生じた場合には適宜変更すること
- ・ EUガイドラインに従って作成しているが、あくまで仮想の事例であり記載例として参考にして頂き、実際の作成においては各社の実態を正確に反映して作成すること

最後に、今回の発表が各社のSite Master Fileの作成と活用に少しでも参考になれば幸いです。