

Brussels,

SANCO/C8/SM/sl/ares (2010)1064603

EudraLex
The Rules Governing Medicinal Products in the European Union

Volume4
Good Manufacturing Practice
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Explanatory Notes on the preparation of a Site Master

仮訳です。必ず、原文で確認してください。

(http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm の更新日 :
2011 年 02 月 7 日)

原薬工 GMP 委員会 サイトマスターファイルチーム
2011 年 04 月 18 日

この注釈は、サイトマスターファイルの推奨された内容についてのガイダンスとなることを意図している。サイトマスターファイルの必要事項については GMP ガイドの第 4 章を参考にされたい。

文書のステータス：新規作成

1. はじめに

- 1.1 サイトマスターファイルは、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及び活動、指定された工場とそこに隣接・近隣の建物でその工場に緊密に統合された運営について、医薬品の製造及び／又は品質管理活動の具体的な情報を含まなければならない。もし、医薬品製造の一部分のみがその工場で行われている場合、サイトマスターファイルは、その活動(例えば、試験、包装など)についてのみ記述する必要がある。
- 1.2 規制当局に提出されるときは、サイトマスターファイルは、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しなければならない。
- 1.3 サイトマスターファイルは十分な情報を含むべきであるが、できる限り 25 から 30 頁を超えないようにし、Appendix を加えること。記述より単純な図面やアウトライン図面又は配置図の方が好ましい。Appendix を含むサイトマスターファイルは A4 の用紙に印刷された時、判読可能であること。
- 1.4 サイトマスターファイルは、製造業者の品質マネジメントシステムに属する文書の一部とし、適宜更新されること。サイトマスターファイルには、版数、有効になった日及び見直しすべき日が記載されるべきである。それが最新であり現在の活動を表していることを保証するために、定期的に見直されるべきである。それぞれの Appendix は個々の発効日を持ち、個別の改訂が許される。

2. 目的

これらの注釈の目的は、規制当局が、GMP 査察を計画し、実施する際に有用なサイトマスターファイルを作成するために医薬品製造業者を指導することにある。

3. 範囲

これらの注釈は、サイトマスターファイルの作成や内容に適用する。医薬品製造業者がサイトマスターファイルを作成し、医薬品の製造においてそれが義務的であるかどうか確定するために、国や地域の法律の要求を参照すること。

これらの注釈はあらゆるタイプの医薬品の製造、包装、表示、試験、再表示及び再包装等のすべての種類の製造活動に適用される。このガイドの概要はサイトマスターファイルの作成又は血液・細胞企業や原薬製造会社にて相当する文書の作成にも使用することができる。

4. サイトマスターファイルの内容

使用する書式は、アネックスを参照すること。

アネックス：サイトマスターファイルの内容

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
- ・工場、工場に存在する建物及び製造組織の名称と住所
- ・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
- ・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)

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 Appendix 1 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。
- ・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
- ・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。)
- ・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

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；

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
- ・上級経営陣を含む品質システムの維持に関する責任
- ・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）

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
- ・ バッチ証明及び出荷判定手順の一般的記述
- ・ 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
- ・ 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

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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 製造と試験に関して外部の科学的、分析学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）

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
- ・ 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。

2.5 製品品質照査

- ・ 使用されている手法の簡潔な記述

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 Authorised Person / Qualified Person を含む] を Appendix 5 に記載すること。
- ・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

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)
- ・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）
- ・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)。
- ・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。
- ・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

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（％）

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

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

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。

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）

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)

5. 文書

- ・ 文書システムの記載 (例えば電子媒体、冊子)
- ・ 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

6. 製造

6.1 製品のタイプ

(Appendix1 又は Appendix2 の参照ができる)

- ・ 製造される製品のタイプ
 - 工場で製造されるヒトと動物用医薬品のリスト
 - 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
- ・ 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
- ・ どの製品が専用設備で製造され、どの製品がキャンペーン生産かの記述
- ・ 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

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
- ・ 再加工、再処理の方針

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
- ・ 不適合原料・製品の取扱いに関する取決め

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

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）
- ・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
- ・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
- ・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
- ・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

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

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

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