

準じる。

② 製造販売業者においては、販売する製品の品質保証に対する責務を担うため、製造所での GMP 査察結果に対する改善責任を担うための調査を行う

③ 製造販売業者においては、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔(改正)薬事法第十二条〕。

カ GMP 証明申請時に、証明を受けようとする製品の製造所が厚生労働省令で定める製造管理、品質管理の基準に適合することを確認することを目的に該当製造所の GMP 査察を実施する。該当製造所の、当該品目に係る GMP 適合性の確認のため、対象となる主要査察項目は 2. (4) に記載する項目を対象とする。

(3) 実施査察プログラム

ア 査察の目的は、製造所の許可申請および許可更新については、当該製造所における全般的な GMP 適合性の評価としているため、基本的には多品目を製造する製造所等においては製造する剤形や製造数量等を考慮し、査察対象品目として 2~3 品目を選定し、その製造現場や標準書、基準書、記録類等を通じて GMP の実施状況を調査する。

イ 査察の目的は、製造販売業者の製品の承認申請あるいは承認継続申請については、該当品目の製造・品質管理にかかわる GMP 適合性の評価としているため、基本的には該当製品を製造する製造現場や標準書、基準書、記録類等を通じて GMP の実施状況を調査する。

ウ 査察の日程、査察対象品目等は事前に対象施設に連絡し、対象製品の製造工程図、バリデーションの概要等の他、当該製造所に係る品質保証体制、GMP 組織図、製造を支援するシステム、年次報告書あるいは過去 1 年間の製造実績等に関する資料の事前準備を要請する。

エ 査察は原則として 2 人以上の査察官で行う。

ただし、一部省略査察ではその限りではない

オ 査察日数は、原則として 2 日間で実施するが、

実情に応じて増減できる。同様に、査察事項についても過去の査察結果等を考慮し、その一部を簡略化あるいは省略することができる。

カ 立ち入り査察プログラムのモデル

① 査察実施 2 週間前

1) 対象製造所に査察の実施、目的、対象品目等を連絡し、事前準備資料の用意を依頼する。

2) 対象施設に係る承認・許可内容、過去の査察結果、不具合品の発生状況等を確認する。

② 査察 1 日目

1) 製造所概要の聞取調査（品質保証システムと品質方針、製造所の承認・許可内容及び変更等の有無、構造設備の配置・規模、主要な製品と製造数量、GMP 組織、製造を支援するシステム等：事前準備資料による。）

2) 前回の査察における指摘事項について、改善状況の確認。

3) 査察対象品目についての聞取り及び書面調査（製造・試験検査方法、製品特性、重要工程等の把握：事前準備資料、製品標準書等による。）、及び査察対象ロットの選定。

4) 構造設備の調査（プラントツアー）と中間打合せ（1 日目の査察事項のまとめ、2 日目の予定と準備事項の確認）。

③ 査察 2 日目

1) 査察対象品目についての書面調査（製造・試験検査・出荷判定等の指図記録類、バリデーションの計画・結果類、変更・逸脱・不具合等の発生及び措置状況など）。

2) 製造所全体の GMP システムの運営状況についての聞取り及び書面調査（製造衛生管理、内部監査・自己点検、教育訓練、苦情処理、回収処理等の手順と記録類）。

3) 査察官による査察結果の取りまとめと査察結果の講評と質疑応答。

④ 査察終了後2週間以内

- 1) 査察結果を書面で製造所に伝える。必要に応じて改善確認、再査察等の事後措置を実施する。
- 2) 査察記録を作成・保管する。

D. 考察

規制管轄当局は、医薬品、医療機器および医薬部外品としての製品による有益性を保証するために、供給される製品の品質を製造所でのGMP査察で確認し、保証する必要がある。また、製造所でのGMP遵守に係わる指導を判り易く、且つ公平に実施する必要がある。製造業者及び製造販売業者に製造・供給する製品に係わる品質保証の恒常性に理解を促す指導を達成するために、さらに、GMP査察の実際に対する説明責任を果たすために、規制管轄当局はGMP査察の標準化及び公正・適正化を図ることが望ましい。この目的を達成する方法としては、GMP査察方針とGMP査察手法の整備を行い、ガイドライン化して公表することが挙げられる。

本研究は、規制管轄当局が実施するGMP査察のガイドライン案であり、査察官の査察の視点を標準化すると同時に、被査察業者にとってもGMP遵守の要点の理解を促すことができる。また、製品を使用する国民に対しても、供給されている製品の品質管理が全体最適のもとで実施されていることの理解を助ける有用な手段である。

本研究の成果であるGMP査察ガイドライン案はGMP査察の方針と査察のシステム化制度を提案し、製品の品質をどのように監視すべきかという製品の品質保証に焦点を当てることで、製品の品質保証がGMPの本質であることの確認を促すことが可能である。

本研究成果のGMP査察ガイドライン案は、海外の情報を参考にしていることで、GMP査察の国際調和にも適用できるものである。

本研究で提案したGMP査察ガイドライン案が規制管轄当局の査察官により一層受け入れ易くする

ために、システム化制度の詳細検討が必要と思われる。今後の詳細化研究のために、本研究のGMPガイドライン案の作成に際し、システム化制度導入のために作成したGMP査察システム化制度と評価基準研究資料を添付した。

E. 結論

GMPの遵守は国民の保健衛生を守るために高品質の医薬品、医療機器および医薬部外品を供給する要件であり、官産が協力して、この目的を達成することが必要である。また、その水準が世界水準であることも国民が望むところである。今回提案した、GMP査察ガイドライン案は官産が相互理解し、高品質の製品の製造・供給を恒常的に実行するための有用な道具になるであろう。

F. 健康被害情報

G. 研究発表

H. 知的財産件の出願・登録状況

添付資料

添付資料1 GMP査察システム化制度と評価基準

参考文献

1. 薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備に関する政令案新旧対照条文
2. 改正薬事法の施行について(案) (平成17年度施行事項について) 平成15年6月 厚生労働省 医薬局
3. 改正薬事法の施行について(案) (製造管理・品質管理の基準：GMPについて) 平成15年8月 厚生労働省 医薬食品局
4. 改正薬事法施行令及び施行規則(案)の要点について (平成16年2月20日「改正薬事法の施行に関する説明会—政省令の内容を中心として—」 日本製薬団体連合会薬事法

- 改正プロジェクト 説明会資料)
5. 厚生労働科学研究“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”、平成14年度
 6. 21 CFR Part 210-211 Current Good Manufacturing Practice Final Rule 1978 Food and Drug Administration
 7. Compliance Program Guidance Manual Program 7536.002 “Drug Manufacturing Inspections” Food and Drug Administration
 8. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832 “Pre-Approval Inspections/Investigations” Food and Drug Administration
 9. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.843 “Post-Approval Audit Inspections” Food and Drug Administration
 10. Compliance Policy Guides 7151.01 “Inspectional Authority; Refusal to Permit Inspection”
 11. Compliance Policy Guides 7153.01 “Inspection of Firms when Legal Action is Pending”
 12. Compliance Policy Guides 7151.02 “FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections”
 13. Compliance Policy Guides 7150.13 “Use of Microfiche and/or Microfilm for Method of Records Retention”
 14. FDA/ORR Compliance Policy Guides Chapter 1 Subchapter 130 Inspections(上記7151.01、7153.01、7151.02、および7150.13に相当) Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration
 15. Investigational Operations Manual Chapter 5 “Establishment Inspection” Food and Drug Administration
 16. EudraLex Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices (EU-GMP)
 17. ISO9000:2000 “Quality management systems - Fundamentals and vocabulary”
 18. ISO9001:2000 “Quality management systems - Requirements”

添付資料 1 (GMP 査察ガイドライン案研究の添付資料)

GMP 査察システム化制度と評価基準研究資料

1. 新たな査察手法の策定

ICH による国際調和並びに販売承認制度の導入などにより、GMP 査察レベルも高度化、専門化していくことが予想される。これに対応するため、我が国においても新たな GMP 査察方針を構築する必要がある。

WHO をはじめ欧米の GMP には、品質に対する経営者責任及び品質保証システムが重視されていることもあり、我が国の GMP においてもこれらの概念を導入し、効率的かつ合理的な査察手法を策定する必要がある。

2. GMP 査察のシステム化制度と GMP 査察への品質保証システム査察の導入

GMP 査察にシステム化制度を導入することの目的は、被査察製造所の GMP 遂行にかかわる強みと弱み（製造所組織の中で、担当部署毎の遂行も含め）を詳細に認知し、具体的かつ効率的な改善指導を遂行することにある。

GMP 査察に品質保証システム査察を導入することにより、製造販売業者が製造業者に GMP の本質を理解し、GMP 遵守に関する役割と意思決定システム（権限委任も含め）を明確にすることで、GMP 活動を推進する組織体制の構築を指導することが可能になる。

表 1 は今回提案する GMP 査察に品質保証システム査察を導入した場合の現在の査察と提案査察の対象の比較表である。

表 1 GMP 査察に品質保証システム査察を導入した場合の現在の査察と提案査察の対象の比較表

	現行査察	提案査察
名称	許可要件 GMP 査察（審査基準）	承認要件 GMP 調査＋一部品質保証システム査察（審査基準）
	GMP 査察（監視指導）	GMP 査察＋品質保証システム査察（監視指導）
対象	GMP（品目別、全般的アプローチ）	1) GMP（システム別） 2) 品質マネジメント（自主管理能力） 3) 技術的適格性（品目別）

1) GMP

GMP 査察の基準としては、現行査察と同様に厚生労働省令・通知等をベースとした GMP の適合性を調査するが、2) の ISO9001 の概念を取り入れた品質マネジメントを努力目標として要求する。GMP 適合の評価方法は、品目別ではなく、カテゴリー（GMP 要求事項を 6 個のシステムに分割）別に調査する。

2) 品質マネジメント

経営者の品質保証業務への参画、継続的改善等を調査し、製造業者自らが継続的に品質保証レベルを向上させていく認識・システムがあるかを確認する。（自主管理能力の評価）

3) 技術的適格性

新規品目に関する技術移転、承認申請書との整合性等を調査し、承認の対象となった製剤と同等な品質の医薬品を恒常的に製造することができる技術的適格性を有しているかを確認する。

3. 品質保証査察の概略

品質保証査察は、システム査察とリスクベース（製造業者及びその各システムに対するリスクと製造業許可区分に対するリスク）に基づく。

1) GMP 査察のシステム化制度

査察対象（GMP 要件+品質マネジメント）を以下に示す6つのカテゴリー（システムと呼ぶ）に分割し、各システムの構築性・機能性を調査するものである。製造業者の6つのシステムを評価し、製造業者の格付けを製剤区分毎に行う。製剤区分毎の製造業者の格付けにより、査察内容（調査方法、頻度等）を変更することにより、査察資源の効率的運用を行うものである。表2には6システムの概略を示す。また、製剤システムに関しては、製剤区分（薬事法）毎に評価を行う。

表2 GMP 査察のシステム化制度のシステム分類

査察対象	査察観点	詳細	分類	評価	
現 行 GMP + 品 質 マ ネ ー ジ メ ン ト	シ ス テ ム 別	品質システム	共通評価事項	各システムの評価	
		構造設備システム			
		原材料・中間製品・製品 管理と保管システム			
		包装及び表示システム			
		試験室管理システム			
	製 造 業 許 可 区 分	製 造 シ ス テ ム		一般	各システムの評価+製造シ ステムの評価= 区分毎の製造業者格付け
				無菌	
				生物由来	
				放射性	
				表示・包装・ 保管	
技 術 的 適 格 性	品 目 別	製剤開発報告書、技術移 転、バリデーション等	—	各付けの評価対象ではない。問 題があれば徹底的に指導する。	

2) 製造業許可区分に対するリスク

製造システム以外の5つのシステムは、品目には関係しない普遍的なシステムであるため、品目を特定しない査察手法（システム査察）により実施すべきであるが、製剤システムに必要とされる管理（及びリスクの高さ）は品目により大きく異なると考えるため、対象区分に含まれる品目の中から、リスクが高い品目について調査し、その結果に問題がなければ、その他の品目（調査対象よりリスクが低い品目）の管理にも問題がないと判断する。査察対象となる品目（リスクが高いと判定）は、査察毎に、異なった品目を選定する必要がある。表3は製造システム査察に際しての製品のリスク例を記載した。

表3 製品のリスク例

製剤区分	低	← リスク →	高
一般	第二種医薬品	第一種医薬品	新医薬品
無菌	最終滅菌製剤		無菌操作
生物由来製品			
放射			
包装・表示・保管			

その他リスクが高い要因としては新薬・新剤形として承認されてから使用実績が少ないもの、無菌製管理が必要なもの封じ込め管理が必要なもの、薬効等作用が強いもの微量活性物質を含むもの、工程管理

が難しいものが上げられる。

4. 品質保証査察の概要

1) GMP 査察のシステム化制度

現行法での査察コンセプトは、原則、品目ごとに全般的なアプローチ方法で GMP 適合性調査を行う GMP 査察であり、行政が個別の問題点を指摘するコンセプトといえる。一方、提案査察コンセプトは、査察対象（GMP 要件+品質マネジメント）を以下に示す6つのカテゴリー（システムと呼ぶ）に分割し、各システムの構築性・機能性を調査するものである。システム査察における査察対象の分割方法については種々の検討を行ったが、国際的調和の観点から FDA 方式を採用した。只、製造システムにリスクベースの概念を取り入れた。

各システムの概要としては、医薬品の品質保証体制を「品質システム」をベースとして、「構造設備システム」、「原材料・中間製品・製品管理と保管システム」、「製造システム」、「包装及び表示システム」、「試験室管理システム」という6項目を査察対象とする。各システムで確認すべき詳細項目は、平成14年度厚生労働科学研究の結果（A班品質システム）を反映する。表4はシステム分類の各項目に係わる細目を示した。

表4 システム分類の査察項目と各項目に係わる査察細目

項目	細目
品質システム	品質マネジメント、組織管理、文書管理、自己点検と管理者監査、教育訓練、製品品質の照査、衛生管理、販売後の製品の安定性・安全管理、苦情・回収・警告処理、不合格品処理、バリデーション、委受託製造、変更管理、逸脱管理
構造設備システム	施設及び設備機器の適格性確認（設計、据付時、稼働時）、ユーティリティ管理（空調・水処理システム等）、設備稼働に必要で製品に接触する物質の適正使用、計器の校正及び予防保全、洗浄と洗浄バリデーション、汚染防止管理、保管設備の適格性・保安全管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
原材料・中間製品・製品管理と保管システム	原材料・中間製品の物流（受入れ、サンプリング、試験、保管、出納）管理、供給業者の試験結果についての検証、不合格品の隔離保管、製造用水及び工程で使用されるガスの管理、製品の物流（保管・出荷）管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
製造システム	手順書類、製造指図書・記録書、ロット混合、製剤化、工程管理（工程内サンプリングと試験も含む）、汚染・混同防止、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
包装及び表示システム	受入れ、手順書・記録書、ラベル（表示材料）検査と使用法、ラベル（表示材料）の保管・発行、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
試験室管理システム	機器管理、セキュリティ、試薬・試液・標準品管理、手順書・記録書、バリデーション・検証、サンプリング、当該システムに関する変更管理・逸脱管理、生データの信頼性と保管管理、安定性試験・参考品・保存品、

2) 各システムの評価

各システムで要求されている細目を評価して、システムに対する評価を行う。過去の査察結果、今後実施する査察結果を総合的に評価し、製造業者の各システムの格付けを行う。表5は評価基準案を示した

表5 GMP 査察のシステム化制度における各システムの評価基準案

評価レベル	評価基準
a	該当項目の GMP システムを履行する科学的能力が高く、構築・運用にかかわるリスクアセスメントが実施できていて、科学技術の進歩などに伴う GMP 用件の変更に対応できる
b	該当項目の GMP システムを履行する能力が高く、構築・運用は適正であることが確認できるものの、リスクアセスメントが十分とは言えず、変更発生時には確認する必要がある
c	該当項目の GMP システムを履行する能力があり、構築・運用は出来ているものの、科学性向上にかかわるリスクアセスメント手法の必要がある
d	該当項目の GMP システムの構築が不十分であるか、稼働が不十分である（なされていない）

注1：格付け（評価）はシステムに対して行う。（品質に影響を与えないスポット的な回収等については格付けを下げない。）なお、格付けを下げた場合でも不適合のシステムが是正されれば格付けを上げる。

注2：製造システムは、製造業許可区分（一般、無菌、生物由来製品、放射、表示・包装・保管）ごとに品目を選定し、その管理状況进行评估する。

複数の製造業許可区分を有している製造業者の製造システムの格付けは、対象となる区分ごとに行う。

3) 製造所の格付け

6つのシステムの格付けを総合的に評価し、製造業者としての格付けを行う。表6は格付け案である。

表6 GMP 査察のシステム化に基づく総合評価方法と格付け案

判定、ランク	意味合い	各システムの格付け状況
A	適合かつ自主管理能力が極めて高い	品質システム=a、aの合計 \geq 3個/c及びd評価がないこと。
B	適合	品質システム \geq b/c及びd評価がないこと。
C	概ね適合	品質システム \geq c/d評価がないこと。
D	不適合	上記以外の場合。

尚、製造業者の判定は、以降に実施される更新に伴う査察結果により再評価される。

また、回収が発生し、その原因が品質保証システムの重大な欠陥によると判断した場合は、格付けを下げる事が出来る。

5. 品質システム査察のイメージ

システム項目毎及び製造業者毎に評価ランクによる格付けを行い、優良製造業者（判定A及びB）については、簡略化査察を進め、査察資源の効率化及び承認までの事務処理期間の短縮を図る。リスクベース的なアプローチでその管理状況を確認することが必要な製造業者に対しては、十分な査察資源を配分し、品質システム（品質保証体制）の向上を促すと共に必要に応じて事前通告なしの査察を行うこと

ができる。また、優良製造業者に対しては、面談による調査又は書面調査を行う事ができる。表6は品質システム査察の評価結果とリスクをイメージしたものである。

表6 品質システム査察の評価結果とリスクをイメージ

	A	B	C	D
品質保証体制の構築・維持	大	← 企業の自主管理	→	小
	小	← 行政の関与	→	大
査察全般	小	← 査察資源	→	大
事前通告なし査察	小	← 可能性	→	大

1) 品質システム査察の導入方法

(1) ステージⅠ

品質保証システム査察を導入するために、製造業者に対する詳細な査察情報を収集するステージである。

(過去の GMP 査察結果の解析など)

(2) ステージⅡ

品質保証システム査察により、品質保証査察を実施するステージである。

ステージⅠを経て、製造業者及び各システムの格付けが終了した製造業者に対してシステム査察を実施する。

6. 製造業者プロフィール

製造業者（製造所）プロフィールは、製造所の業務内容と過去の実績を理解するための資料である。この資料は GMP 査察に臨むにあたり、事前に該当製造所の GMP 活動を把握し、査察の焦点化（効率化）を遂行する上で役立つ資料である。製造業者プロフィールの案を表7に示す。

表7 製造業者プロフィール

製造報告書例 (製造所より提出させる)

会社名称	**薬品**工場		従業員数	175名
製造概略	製剤区分	製造品目数	年間製造ロット数	
	一般製剤	27品目	1400ロット	クラスI 1件
	無菌製剤	6品目	95ロット	クラスII 0件
	生物由来製品	-	-	クラスIII 0件
	放射性医薬品	-	-	-
	包装・表示・保管	-	-	-

査察履歴例 (**薬品**工場)

査察年月日	査察種別	情報	システム格付け						製造業者格付け		査察者	
			品質	構造	原材料	製造	包装	試験	一般	無菌		
2005, 03, 11	格付け (過去の査察結果を評価し、格付けを実施)	-	b	b	c	b	c	c	a	一般	無菌	**、**
2006, 10, 11	**錠の新規承認申請	技術的適格性：適	-	-	c	-	-	b	-	-	-	**、**
2007, 05, 21	**錠の承認事項の軽微変更	査察省略	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2007, 10, 11	通常査察	-	-	b	-	b	-	a	-	B	-	**、**
2008, 11, 20	通常査察	-	b	-	c	-	C	-	b	C	-	**、**
2009, 05, 21	構造設備変更	書面調査：適	-	-	-	-	-	-	-	-	-	**、**、**
2009, 10, 09	承認事項軽微変更	省略	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価事業）

分担研究報告書

リスク要因に基づいた医薬品・医療機器の製造工程に対する監査手法の開発・検証に関する研究：
医療機器のリスク要因と監査手法の関係

分担研究者 鳥井 賢治 日本医療機器関係団体協議会 企画部長

研究要旨 医療機器の品質確保のため、省令 GMP 基準が示されそれへの適合が製造業の許可の要件となっている。平成 17 年 4 月に施行される改正薬事法では、人体に与えるリスクに対応した安全対策を講じるため国際分類等を踏まえたクラス分類の導入、GMP 基準が ISO13485 に準拠したものになること、管理医療機器（クラスⅡ機器）への第三者認証制度の導入等により GMP 調査の主体が、医療機器のクラスに応じて厚生労働省、平成 16 年度から設置される「独立行政法人医薬品医療機器総合機構」、都道府県および登録認証機関となる。監査主体が複数になること、近年製品の製造技術や品目の多様化、製造拠点のグローバル化、製造業者のビジネスモデルの多様化などに対して監査活動が適切で有効なものであるため、効率的で合理的なアプローチ（手法）が求められる。このため、医療機器のクラス分類に応じた監査手法、監査の種類、頻度、承認前監査と承認後監査、一部変更時の監査、他の監査主体が行った監査の評価などについて、改正薬事法の規定内容、国際的な動向を調査、分析し、監査手法の在り方について 3 年計画でグローバルに通用する指針として提供することを目的とした。

本年度は、改正薬事法による医療機器製造販売承認・認証前後での GMP 調査の要求事項の整理、第三者認証制度の登録認証機関の適合要件となっている国際標準化機構 (ISO)/ 国際電気標準会議(IEC) Guide 62、65 の要求事項調査、医療機器規制国際整合化会議(GHTF) 文書「法的監査指針」を中心に調査し、要求事項の集約を行った。

平成 16 年度以降は、第三者認証制度のパイロットスタディも検討されていることから、今年度集約をした文書をベースに、FDA の品質システム監査ガイド(QSIT)及び ISO9000 関連規格である ISO 19011(品質及び/又は環境マネジメントシステム監査のための指針)も取り入れ監査手法の指針原案を早期に提供し、その適切性を確認するとともに第三者認証に資するようにする。

協力研究者	
添田直人	(財)医療機器センター 調査部長
中村正巳	東京都健康局医薬安全部 薬事監視課基準検定係長
南 憲二	大阪府健康福祉部 薬務課医療用具グループ
前原泰則	(財)日本品質保証機構 マネジメントシステム部門推進センター副所長
村山 靖	トップ・ロダ・外サ・ビ・ス・ジャパン(株) MHS ユニット
青山憲二	トップラインランドジャパン(株) マネジメントシステム部法規スペシャリスト
鈴木和夫	アロカ(株)東京事業所内 品質保証部 主査
前嶋寅蔵	日本シャーウッド(株)常任監査役
浅井英規	(株)日立ハイテクノロジーズ那珂事業所 医用システム設計部 主任技師
中崎知道	ホストン・サイエンティフィック ジャパン(株) 薬事本部品質保証部品質保証課長
三城正紘	日本医療機器関係団体協議会 技術部長

A. 研究目的：

医療機器の製造所あるいは製造工程に対する監査活動は、企業における医療機器の品質保証の構築・維持に大きく寄与するものである。平成 17 年度施行となる改正薬事法により、GMP 監査が承認・認証要件（承認前査察）となること、また、従来 GMP 監査が行われていなかった一部変更申請に対しても GMP 監査が求められること、など法的な位置づけが変わることにより、製造方法、工程管理等などに対する監査の意味や機能が大きくなると予想される。

その一方で、我が国の市場で販売される医療機器や施設の数は膨大であり、限られた監査人員で適切な監査を維持するためには、一定期間における施設への監査アプローチ（頻度、各監査の規模、範囲、組合せ）、1 回の監査の方法（例えば、study auditか、on site auditか。部分査察か、full audit

か。マネジメント機能を重視するトップダウン手法か、個々の仔細の製造記録から始まるボトムアップ的手法か。)等様々な点を工夫した、効率的な実施が必要である。また、厚生労働省、都道府県、平成16年度に設置される独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」及び平成17年度から導入される第三者認証を実施する登録認証機関の監査主体間で、その監査の品質レベルに大きな格差があってはならず、一定の整合が図られるべきである。本研究では、このような事象を勘案しながら、品質システム実現の場である製造所や製造工程に対して、どのような体系で監査に臨むことが合理的か、各種の監査主体に対し3年計画で具体的なグローバルに通用する指針を提供することを目的とする。

本年度は、指針作成のための検討として次のような調査及び資料の作成を行った。

- 1) 改正薬事法によるGMP監査の位置づけ、要求事項の調査。
 - 2) 医療機器のクラス分類と品目数調査。
 - 3) 医療機器製造業者のGMP調査に関する規格、指針等の調査。
 - 4) 主要規格、文書の要求事項対比表の作成と集約。
- 1)~3)の詳細については添付資料1、4)の詳細については添付資料2を参照願います。

B. 研究方法：

- 1) 改正薬事法によるGMP監査の位置づけ、要求事項の調査については、改正薬事法、施行規則(案)及び厚生労働省から示されている「薬事制度の見直しについて」などの資料を調査した。
- 2) 医療機器のクラス分類と品目数調査については、現行の平成11年7月9日医薬発第827号「医療用具の承認申請について」と改正薬事法で導入される新クラス分類(JMDN)との比較調査を行った。
- 3) 医療機器製造業者のGMP調査に関する規格、

指針等の調査については、ISO 9000関連規格、ISO 13485、米国FDA、欧州の医療機器指令(MDD)、GHTF等の規格などの入手を行った。

- 4) 主要規格、文書の要求事項対比表の作成と集約について、監査手法の指針のベースとなるGHTF文書の「法的監査指針パート1、2」及びISO/IEC Guide62の要求事項対比表と要求事項の集約を行った。

C. 研究結果

- 1) 改正薬事法によるGMP監査の位置づけ、要求事項として次の事項が明確になった。

- a) 医療機器のリスクに応じたクラス分類制度の導入：人体に与えるリスクに対応した安全対策を講じるため、国際分類等を踏まえ、以下の3つの類型に分類される。

[高度管理医療機器] 副作用・機能障害が生じた場合、人の生命・健康に重大な影響を与えるおそれがある医療機器 [例] 透析器、ペースメーカー、放射線治療装置等

[管理医療機器] 副作用・機能障害が生じた場合、人の生命・健康に影響を与えるおそれがある医療機器 [例] MRI、電子血圧計、消化器用カテーテル等

[一般医療機器] 副作用・機能障害が生じた場合でも、人の生命・健康に影響を与えるおそれがほとんどない医療機器 [例] メス、ピンセット、X線フィルム等

- b) 管理医療機器に係る第三者認証制度の導入：管理医療機器のうち厚生労働大臣が適合性認証基準を定めて指定した品目(指定管理医療機器)については、現行の厚生労働大臣による承認制度に代えて、公平・公正な登録認証機関による基準適合性認証を受けることとする。
- c) 基準適合性認証を行う登録認証機関の登録等の基準：ISO/IEC Guide62及び65に適合すること、などが規定された。
- d) 製造販売業の新たな業態導入：医療機器に係る市販後安全対策の一層の重要性や、企業を

巡る一層の環境変化等を踏まえ、現行の製造業を「製造行為」と「元売行為」に分離し、元売行為を行う「製造販売業」の業態が導入され、現行の製造業の許可要件であるGMP基準への適合が品目ごとの製造販売承認・認証の要件となる。

e) GMP調査実施主体：行政からの文書を調査して、クラス分類等に応じて監査実施主体が異なることを整理した(平成16年3月現在)

- 独立行政法人…新医療機器（国内・海外）、特定生物由来製品・細胞組織医療機器（国内・海外）、高度管理医療機器のうち特定管理医療機器（国内・海外）、それ以外の機器（海外、管理医療機器（基準整備未了／海外）、上記のうち、特定生物由来製品・細胞組織医療機器（国内・海外）については、厚生労働省が行うことになる。

- 都道府県…高度医療機器（国内）、管理医療機器（基準整備未了／国内）

- 登録認証機関…管理医療機器（基準整備済み／国内・海外）

f) GMP調査に係る法的手続き

①承認・認証に係るGMP調査申請(法第14条第6項、法第23条の2第3項)…GMP調査実施主体に対してGMP調査申請を行う。

②一部変更承認・認証に係るGMP調査申請(法第14条第9項、法第23条の2第4項)…上記①と同じ。

③承認・認証取得後の定期的GMP調査申請(法第14条第6項、法第23条の2第3項)…承認・認証取得後5年を超えない期間ごとに、品目ごとにGMP調査実施主体に対してGMP調査申請を行う。

④輸出専用品に係るGMP調査申請(法第80条)…製造業者は、製造しようとするとき及びその後5年を超えない期間ごとに、品目ごとに製造業の許可権者（厚生労働省／都道府県）に対してGMP調査申請を行う。

g) GMP調査実施のタイミング

上記 f)の調査申請に基づくGMP調査の他に次の調査がある。

① 厚生労働省（独立行政法人を含む）・都道府県…法第69条に基づく通常査察及び特別査察

② 登録認証機関…登録の要件であるISO/IEC Guide 62の規定に基づくサーベイランス及び再審査

2)医療機器のクラス分類と品目数調査

現行及び改正薬事法施行に導入されるJMDNとのクラス分類ごとの品目数を調査した結果を以下に示す。

クラス分類	現行	JMDN
特定高度管理医療機器 (クラスIV)	17	247
高度管理医療機器 (クラスIII)	181	548
管理医療機器 (クラスII)	339	1,319
一般医療機器 (クラスI)	41	968
その他の品目 (各クラス)	249	0
合計	827	3,081

データ出典；

- ・現行：平成11年7月9日医薬発第827号「医療用具の承認申請について」（別添）医療用具クラス分類リストによる。
- ・JMDN：平成15年3月パプコメ案による。

3)医療機器製造業者のGMP調査に関する規格、指針等の調査：

a) 欧州の医療機器指令（MDD）

医療機器へのCEマーキング貼付の要件として医療機器の基本要件要求条項への適合とリスクによる製品分類（クラスIIa、IIb）についての品質システムへの適合が要件となっているが、個々の品目ごとではなく、製品カテゴリーごとの認証となっており、改正薬事法による品目ごとの承認前申請とは異なる制度となっている。

b) 米国FDA 品質システム監査ガイド（QSIT：Quality System Inspections Technique）

米国FDAは、医療機器製造業者に対する品

質システム規則(21CFRパート820)への適合監査を実施するためのガイドとしてQSITを発行している。内容については、「経営者による管理」、「設計管理」、「是正処置及び予防処置」、「生産及び工程の管理」及び「サンプリング計画」の要求事項ごとに適合判定基準を示している。

c)GHTF文書：

GHTFのSG 4 (Study Group 4：法的監査担当)では、法的監査に関する文書として次の文書を発行している。これらの文書は次年度以降作成する監査手法の指針のベースとなるものであることが確認された。

① GHTF/SG4/N28R2：医療機器製造業者の品質システムに対する法的監査指針—パート

1：一般要求事項

- ・ 法的要求事項に適合させる目的で品質システム監査の確立、計画、実施及び文書化に対して責任を負う監査機関のための指針として作成されている。

- ・ 要求事項の項目を次に示す。

1. 序文
2. 適用範囲
3. 基準となる文書
4. 定義
5. 監査機関に適用される一般原則
6. 監査の目的
7. 監査の範囲
8. 監査の種類
9. 役割と責任
10. 監査チーム
11. 監査プロセス
12. 是正処置のフォローアップ

② GHTF/SG4/N30R6：医療機器製造業者の品質システムに対する法的監査指針—パート

2：法的監査戦略

- ・ 本文書は、作成中の文書で、ISO 13485:2003及び米国FDAのQSR(品質システム規則)の要求事項に対して医療機器の品質システム

監査を実施する法的監査機関や監査員が使用するために作成されている。

d) ISO/IEC Guide：

登録認証機関の登録要件となる規格で、次の2点が対象となっている。

① ISO/IEC Guide 62 (JIS Q 0062:1996 品質システム審査登録機関に対する一般要求事項)

- ・ 要求事項の項目を次に示す。

0. 序文
- 第1部 総則
1. 適用範囲
- 1.1 規格の規定内容
- 1.2 引用規格
- 1.3 定義
- 第2部 審査登録機関に関する一般要求事項
- 2.1 審査登録機関
- 2.2 審査登録機関の要員
- 2.3 審査登録要求事項の変更
- 2.4 異議申立て、苦情及び紛争
- 第3部 審査登録に関する要求事項
- 3.1 審査登録の申請
- 3.2 審査のための準備
- 3.3 審査
- 3.4 審査報告
- 3.5 登録に関する決定
- 3.6 サーベイランス及び再審査の手順

登録認証機関は、製造業者がGMP基準に引き続き適合していることを検証するのに妥当な間隔で、定期的なサーベイランス及び再審査を実施しなければならない。

備考で、定期的なサーベイランスの間隔が1年を超えると、多くの場合、この条項の要求事項を満たすとは考えられない。となっている。

- 3.7 登録証及びロゴの使用
 - 3.8 供給者に対する苦情の記録の閲覧
- ② ISO/IEC Guide 65 (JIS Q 0065:1997 製品認証機関に対する一般要求事項)

・要求事項の項目を次に示す。

0. 序文
1. 適用範囲
2. 引用規格
3. 定義
4. 認証機関
5. 認証機関の要員
6. 認証要求事項の変更
7. 異議申立て、苦情及び紛争
8. 認証の申請
9. 評価のための準備
10. 評価
11. 評価報告書
12. 認証に関する決定
13. サーベイランス
14. 適合にかかる権利、認証書及びマークの使用
15. 供給者に関する苦情

e) ISO関連規格：

本研究に関連するISO規格としては次のような規格があり、入手し、記載内容の検討を開始した。

① ISO 13485:2003医療機器—品質マネジメントシステム—規制目的のための要求事項：

本規格は、改正薬事法により、製造業者の製造管理・品質管理の基準(GMP)のベースとなるもので、平成15年8月にパブリックコメント募集として案が示され、現在、省令化が進められている。

② ISO 14971:2000(JIS T 14971:2003) 医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用：

改正薬事法の下では、製品承認・認証にあたっては、医療機器の安全性確保には設計開発段階での適切なリスクマネジメントの実施が求められる。本研究の目的である製造所や製造工程に対する監査の在り方についても、リスクマネジメントの考え方をベースにしながら探る必要がある。

③ ISO 19011:2002 (JIS Q 19011:2003) 品質及び/又は環境マネジメントシステム監査のための指針：

本規格は、品質マネジメントシステム(ISO 9001) 及び環境マネジメントシステム(ISO 14001)監査の実施、並びにその監査員の力量に関する手引きを提供している。

4) 主要規格、文書の要求事項対比表の作成と集約：

監査手法の指針のベースとなるGHTF文書の「法的監査指針パート1、2」及びISO/IEC Guide62の要求事項対比表と要求事項の集約を行った。その概要を次に示す。

【文書制定の経緯】

【目的、文書の効用等】

【適用範囲】

【基準となる文書】

【定義】

【監査に対する一般原則】

審査登録機関に関する一般要求事項として、独立性、監査の目的及び範囲、役割、責任及び権限、監査文書の適切性、記録の保持などの規定を集約した。

【監査の種類】

初回監査、定期監査、特別監査などがあること、また、一部の文書には定期監査の実施間隔について記述も含まれている。

【役割と責任】

監査機関、監査員、主任監査員及び製造業者の役割と責任が規定されている。

【監査チーム】

監査チームの構成、能力、能力の記録、監査員の資格、訓練及び経験が規定されている。

【監査プロセス】

監査申請（薬事法の下ではGMP調査）、監査プロセス、作業文書監査の詳細さの程度、判定会議、監査報告書などが規定されている。

【是正処置のフォローアップ】

D. 考察

薬事法の改正により、国際分類等を踏まえ人体に与えるリスクに応じたクラス分類が導入されることになり、低リスク機器である管理医療機器に第三者認証制度を導入したこと、また、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の設置によりGMP調査の監査主体が4つとなることから、主体による監査手法の格差が生じると、医療機器の製造業者にとっても、市場への安全で有効な機器の提供に支障をきたすことにもなるので、2年目以降の監査手法の指針作成については公平・公正な監査が行われるような配慮が必要となる。

第三者認証制度の導入が行われることになるが、先行している欧州のCEマーキング制度と第三者機関による品質システム審査、認証という制度は似ているが、改正薬事法によるGMP基準適合は、品目ごとの承認・認証の要件となっているのに対して、CEマーキングは定期審査での品質システム確認、製品カテゴリーごとの認証ということで、我が国の制度とは異なっている。欧州のCEマーキングに精通している審査機関からも協力研究者が参画していることから、国際的に理解される指針作成が期待される。

同一製造業者が、異なるクラス分類の医療機器を製造している場合、クラス分類に応じた複数の監査主体からGMP調査を受けることになる。これは、同一要求事項である要求基準について、品目ごとのGMP調査とは言え、企業にとっては、極めて非効率である。また、欧州へ医療機器を輸出している企業はCEマーキング取得のため、コストをかけISO 13485の審査登録をし、さらに、ISO 13485に準拠した我が国のGMP基準の監査を受けることも企業にとって非効率であるので、本研究班としての提言が必要である。

第三者認証制度の導入により、登録認証機関の登録要件としてISO/IEC Guide 62への適合があるが、このガイドではサーベイランス監査は1年を超えない間隔での監査を求めている。しかし、高度管理医療機器については、この要求事項は明

確ではない。これについても指針の中で提言していきたい。

改正薬事法の下では、承認・認証時の初回監査、一部変更承認・認証時、承認・認証取得後5年を超えない期間ごとの定期監査の実施については規定されているが、要求事項の全監査なのか、部分監査なのか規定されていない。医療機器の安全性、有効性を確保しつつ、指針の中で国際的にも通用する提言を行っていきたい。

今年度、主要な規格、指針の調査を行い、要求事項対比表と要求事項の集約文書を作成したが、作成機関により使用されている用語も整合されていない状況であり、改正薬事法の要求事項に整合させ国際整合性を持たせることは重要な課題である。

E. 結論

今年度は、改正薬事法によるGMP監査の要求事項の把握と導入時の問題点を把握し、諸外国及び国際的な監査手法に関する規格、基準、指針の収集及び調査を行い、主要な規格、指針の要求事項の調査と対比表およびその集約を行った。

今回の調査研究で、監査主体による改正薬事法による不整合を含め指針の中で整合を目指し提言を行っていきたい。

第三者認証制度のパイロットスタディが開始されることから、次年度早期に指針原案を作成しパイロットスタディに供し、その適切性の確認を行っていく。

F. 健康危害情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究：医療機器のリスク要因と監査手法の関係

フローチャートグループ作業報告

メンバー：鈴木和夫（班長：アロカ㈱）、添田直人（(財)医療機器センター）、中村正巳（東京都）、南 憲二（大阪府）、中崎知道（ホストン・サイエンティフィックジャパン㈱）、鳥井賢治（日本医療機器関係団体協議会）

1. 作業概要

平成 17 年 4 月施行の改正薬事法により、医療機器の GMP 査察は製造業の業許可要件から製造販売承認時の承認・認証要件となり、管理医療機器への第三者認証制度が導入されることから、承認・認証の基本プロセス作成を行うための改正薬事法による GMP 監査の位置づけについて、改正薬事法、施行令、施行規則案及び厚生労働省から示されている「薬事制度の見直しについて」などの資料を調査した。

2. 調査結果

(1) 医療機器のリスクに応じたクラス分類制度の導入

人体に与えるリスクに対応した安全対策を講じるため、国際分類等を踏まえ、次の 3 つの類型に分類された。

〔高度管理医療機器〕副作用・機能障害が生じた場合、人の生命・健康に重大な影響を与えるおそれがある医療機器〔例〕透析器、ペースメーカー、放射線治療装置等

〔管理医療機器〕副作用・機能障害が生じた場合、人の生命・健康に影響を与えるおそれがある医療機器〔例〕MRI、電子血圧計、消化器用カテーテル等

〔一般医療機器〕副作用・機能障害が生じた場合でも、人の生命・健康に影響を与えるおそれがない、ほとんどない医療機器〔例〕メス、ピンセット、X線フィルム

(2) 医療機器のクラス分類と品目数調査

現行及び改正薬事法施行によって導入される JMDN とのクラス分類ごとの品目数を以下に示す。

クラス分類	現 行	JMDN
特定高度管理医療機器（クラスⅣ）	17	247
高度管理医療機器（クラスⅢ）	181	548
管理医療機器（クラスⅡ）	339	1,319
一般医療機器（クラスⅠ）	41	968
その他の品目（各クラス）	249	0
合 計	827	3,081

データ出典；

・現行：平成11年7月9日医薬発第827号「医療用具の承認申請について」（別添）医療用具クラス分類リストによる。

・JMDN：平成 15 年 3 月パブコメ案による。

〔考察〕

・現行の一般的名称では、小分類ごとに「その他の〇〇」、中分類ごとに「その他の△△及び用具」、「他に分類されない▲▲及び用具」が、JMDN ではすべての機器についてどこかに分類されることになった。従って、現行のその他の品目は、JMDN では“0”となる。

(3) 製造販売業の許可区分

改正薬事法で導入された製造販売業の許可区分は次のようになる。(法第十二条)

	低	← リスク →	高
医療機器の種類	一般医療機器	管理医療機器	高度管理医療機器
許可の種類	第三種医療機器 製造販売業許可	第二種医療機器 製造販売業許可	第一種医療機器 製造販売業許可

(4) 製造業の許可の実施に関する事項 (改正薬事法の施行について(案)より)

製造業の許可区分	業許可の業務主体	GMP 調査主体
一般	都道府県知事	原則、業許可を行った主体*
滅菌医療機器		
包装・表示・保管		
細胞組織医療機器等	厚生労働大臣	厚生労働大臣

*「指定管理医療機器等」の製造業者のGMP調査は、登録認証機関が行う。

(5) 第三者認証制度について

低リスク医療機器のうち、厚生労働大臣が基準を定めた品目について厚生労働大臣の承認を不要とし、第三者認証機関（登録認証機関）が基準への適合性を認証する制度。

- 1) 対象品目…厚生労働大臣が基準を定めて指定する管理医療機器又は体外診断用医薬品（指定管理医療機器等という）[法第二十三条の二第1項]
- 2) 認証を行う主体…国際標準化機構(ISO)及び国際電気標準会議(IEC)が定めた製品の認証を行う機関に関する基準(Guide 65)並びに製造管理及び品質管理の方法の審査を行う機関に関する基準(Guide 62)適合等の要件に適合しているとき、登録申請者を厚生労働大臣が登録する。[法第二十三条の七第1項]
- 3) 認証申請手続き等の細則 [「改正薬事法（第三者認証関係）の施行について」より]

① 認証申請書記載事項

類別、一般的名称、販売名、使用目的・効能又は効果、形状・構造及び原理、原材料又は構成部品、品目仕様、操作方法又は使用方法、製造管理及び品質管理の方法、貯蔵方法又は有効期間、該当する適合性認証基準

(なお、「製造管理及び品質管理の方法」には、製造管理及び品質管理の方法に関する基準への適合性を調査するために必要な事項も記載)

② 認証申請にあたっての添付資料

- ・ 該当する41条、42条基準及び適合性認証基準への適合性を示す資料
- ・ 製造管理及び品質管理の方法に関する基準への適合性を示す資料
- ・ 上記基準に適合した製品を製造販売する旨の自己宣言書

③ 認証に係る軽微な変更の範囲及び変更届出の手続き…承認に係る軽微な変更に関する規定を準用する。

④ GMP調査…第三者認証品目に関して、そのすべての品目について製造管理及び品質管理の方法に関する基準に適合しなければならない。また、基準への適合性について品目毎に書面又は実地の調査を受ける。認証取得後5年を超えない期間ごとに品目毎に書面又は実地の基準への適合性調査(品質システム更新調査)を受けなければならない。

4) 登録認証機関の審査方法〔「改正薬事法（第三者認証関係）の施行について」より〕

- ① ISO/IEC ガイド 62:1996 及びガイド 65:1996 に適合する方法により行う。
- ② 認証申請書、該当する 41 条基準、42 条基準及び適合性認証基準への適合性、製造管理及び品質管理の方法に関する基準への適合性について、書面又は実地の調査を行い各基準への適合性の可否を決定する。
- ③ 認証を与えた後も国際基準（ISO/IEC ガイド 62 及びガイド 65）に従い定期的な監査を行う。

→ ISO/IEC ガイド 62「3.6 項 サーベイランス及び再審査の手順」の規定事項：

“審査登録機関は、品質システムを登録した供給者が審査登録の要求事項に引き続き適合していることを検証するのに妥当な間隔で、定期的なサーベイランス及び再審査を実施しなければならない。

備考 定期的なサーベイランスの間隔が 1 年を超えると、多くの場合、この条項の要求事項を満たすとは考えられない。”

〔考察〕 第三者認証制度の品目については、1 年ごとのサーベイランスが求められ、他の品目については承認取得後 5 年を超えない期間ごとに GMP 調査を受けなければならない、となっており定期監査の間隔は今後の課題である。

(6) 薬事法改正前後の GMP 監査の位置づけ

現行薬事法と改正薬事法との GMP 監査の位置づけを以下に示す。

項目	現行薬事法	改正薬事法
GMP の位置づけ	・ 製造業の業許可要件	・ 製造販売承認・認証の要件
GMP 基準	・ 製造管理及び品質管理	・ ISO 13485 に準拠した製造管理又は品質管理の方法の基準
許可者	・ 厚生労働大臣	・ 厚生労働大臣 ・ 管理医療機器は登録認証機関
GMP 監査主体	・ 都道府県	・ 国又は行政法人 ・ 都道府県 ・ 管理医療機器は登録認証機関

〔考察〕

- ① 現行の GMP は、製造管理及び品質管理基準で製造工程・試験検査を中心にした製造規範であるが、改正薬事法では、ISO 13485：「医療機器—マネジメントシステム—規制目的のための要求事項」に準拠した基準となるので、品質マネジメントシステムの構築が製造業者に求められる。
- ② 監査主体が医療機器のクラス分類に対応して 4 つとなる。

(7) 改正薬事法に基づく医療機器に係る GMP 調査について

別添 1 参照

(8) 改正薬事法による監査手法に係る要求事項及び検討事項

別添 2 参照

(9) 承認・認証のプロセス（第三者認証）

別添 3 に第三者認証制度の初回監査と定期監査のプロセスフローを示す。

3. 今後の作業方針

監査主体ごとの監査手法の基本プロセスの策定、及び定期監査、更新監査、一部変更承認・認証時のプロセスの検討を行う。

改正薬事法に基づく医療機器に係るGMP調査について

1. GMP調査実施主体

- 独立行政法人 新医療機器（再審査期間終了までの間／国内・海外）
 特定生物由来製品・細胞組織医療機器（国内・海外）
 クラス4医療機器（国内・海外）
 クラス3医療機器（海外）
 クラス2医療機器（基準整備未了／海外）
- 都道府県 クラス3医療機器（国内）
 クラス2医療機器（基準整備未了／国内）
- 第三者認証機関 クラス2医療機器（基準整備済み／国内・海外）

2. GMP調査に係る法的手続

- ①承認／認証に係るGMP調査申請（法第14条第6項、法第23条の2第3項）
 - ・製造販売業者は、承認／認証申請とは別に、上記1.のGMP調査実施主体に対してGMP調査申請を行わなければならない。（原則として、実生産ロット製造が終わった段階で）
- ②一部変更承認／認証に係るGMP調査申請（法第14条第9項、法第23条の2第4項）
 上記①と同じ。
- ③承認／認証取得後の定期的GMP調査申請（法第14条第6項、法第23条の2第3項）
 - ・製造販売業者は、承認取得後5年を超えない期間ごとに、品目毎に下記2.のGMP調査実施主体に対してGMP調査申請を行わなければならない。
 - ・ただし、個々の製造所の許可更新のタイミングに併せて、製造販売業者が、当該製造所で製造される製品について一括してGMP調査申請を行うことも可能とする。
- ④輸出専用品目に係るGMP調査申請（法第80条）
 - ・製造業者は、製造しようとするとき及びその後5年を超えない期間ごとに、品目毎に製造業の許可権者（国／都道府県）に対してGMP調査申請を行わなければならない。

3. GMP調査実施のタイミング

上記2.の調査申請に基づくGMP調査の他に、次のような調査がある。

- 国（独法を含む）・都道府県 法69条に基づく通常査察及び特別査察
- 第三者認証機関 登録基準（GUIDE62）に基づくサーベイランス及び再審査