

資料 2

製剤の確認試験のスキップ試験

- Q) 製剤の確認試験をスキップ試験とするには、どのような条件が必要か。
- A) スキップ試験は、以下の条件を全て満たす場合、製造販売業者の判断の下で、実施できる。
- 1) 製剤の定量法等に、特異性のある手法が用いられていること。
 - 2) 原薬の受入において、当該製造所で外観及び確認試験が行われていること。
 - 3) この原薬の使用が製造記録によって確認できること。

製剤の確認試験のスキップ試験の実施方法

1. スキップ試験の開始条件

以下に示す1)～3)までのすべての条件を満たす場合にスキップ試験を開始することができる。

- 1) 製剤の定量法、純度試験等に特異性のある手法が用いられていること。
当該成分の分析法バリデーションの中で特異性が検証されていること。分析法バリデーションにおける特異性の検証が十分でない場合は、特異性に関する評価を行うこと。
- 2) 原薬の受入において、当該製造所で外観及び確認試験が行われていること。
原料の受入手順及び試験検査手順のシステムが整備され、原料の受入保管記録及び試験検査記録などにおいて、その実施状況が確認できること。
- 3) この原薬の使用が製造記録によって確認できること。
製造記録において使用原薬のロットの記載が確認できるシステムであること。

2. 開始時までに関心しておくべきこと

- 1) スキップの間隔
- 2) スキップ（試験省略）しているロットの評価方法の設定
- 3) スキップ試験中止の要件
- 4) スキップ試験に支障をきたすおそれのある逸脱が出た場合の対処、手順（原因究明、出荷の保留、規格試験の再開）

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総合研究事業）
分担研究報告書

規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究：GMP 査察のシステム制度と書面調査基準
分担研究者 檜山 行雄 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長

医薬品事業の国際化の中で、ICH や ISO による医薬品・医療機器の開発及び製造・品質管理に関わる国際的調和がより一層、重要視されてきている。また、製造・供給する医薬品・医療機器の適正品質の確保は最終ユーザーである患者に対する企業の責任である。この背景の中で、行政当局は国際調和を視野に入ながら、最重要課題である患者の立場に立った医薬品・医療機器の適正品質確保のために、医薬品・医療機器の製造所の監視・指導を限られた資源の中で遂行することが優先である。日本国内で供給される医薬品・医療機器の製造所が国内外問わず承認事項を満たす適正品質を確保するために、査察機関は効率的かつ適切な監視・指導を実現することが急務である。平成 16 年度の本研究班は、平成 15 年度の厚生労働科学研究で国際調和に関わる行政当局の GMP 査察方針に基づき、GMP 査察の普遍化、適正化及び効率化を図るための GMP 査察へのシステム査察手法の導入と製造所の評価基準及び優良製造所における GMP 査察の効率化のための書面査察基準と運用を研究の最終成果とした。また、製造所における GMP の活動状態のレベルを確認させるとともに、行政当局の監視指導方法が明確にできることを目的として、格付け結果を製造所に提示することを提案した。GMP 査察のシステム制度として、6 つのシステム（品質システム、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、製造管理システム）について、査察目的と査察対象を提案した。各システムの評価基準と総合評価基準を設定し、製造所毎の格付けを提案し、格付けに基づき、査察資源を優良製造所からこれに至らない製造所に有効に展開し、GMP 査察の効率化を提案している。GMP 査察の効率化の中で、優良格付けの製造所に対しては、書面での GMP 査察も併用することを提案し、書面による GMP 査察の基準と査察内容を提案した。

研究協力者

西畑利明（研究リーダー：参天製薬）、坂本知昭（国立衛研薬品部）
柳原義彦（医薬品医療機器総合機構）、石井勇司（静岡県）、栗原陽子（大阪府）
今井勇治（愛知県）伊井義則（小野薬品）、原 芳明（ザルリアス）
稲津邦平、竹谷浩一（参天製薬）

A. 研究目的

医薬品 GMP 査察（薬事法上の GMP 適合性調査のこと）は、製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製品を製造し、さらに、恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時に、リスクマネジメントの観点から品質マネジメントが整備されていることを確認することにより、供給される製品から国民が診断と治療上での利益を獲得することを保証する。また、GMP 査察を通じて、製造業者、製造販売業者を指導することで、製品の品質確保に努める。さらに、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証の確保を要求する上で、国際的調和に基づいた手法による GMP 査察が推奨される。

平成 15 年度厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」では規制管轄当局（行政）による“GMP 査察の方針（GMP 査察基本方針と 11 項目 GMP 査察方針）”を提案し、改正薬事法に対応すべく“GMP 査察の分類と査察プログラム”の提案を行った。また、方針に従い行政査察の根幹となるべく“GMP 査察のシステム制度の考え方”について、今後の本研究に関わる提案を行った。

平成 16 年度の厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」は平成 15 年度の成果（GMP 査察方針）に基づき、“GMP 査察のシステム制度の実施手法”と、“GMP 査察の分類と査察プログラム”の中での“書面査察基準手法”についての提案を主研究目的とした。実際の GMP 査察の実行に関わるチェックリスト作成については平成 17 年度の厚生労働科学研究とし、本年度はチェックリスト作成のための調査にとどめた。

B. 研究方法（研究細目と方法）

本研究は、平成 15 年度厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」の継続研究であり、平成 15 年度の成果をより具体化するものがあるため、調査及び研究手法は平成 15 年度に準じた。即ち、製

造所における遵守要件としての日本の薬事法に加え、グローバルに理解を得ることも目的としているため、海外（米国及び欧州）の医薬品等管轄当局及び ISO の品質マネジメントシステムも参照することは平成 15 年度の研究手法と同じである。

1. GMP 査察のシステム制度とシステム評価基準及び製造所格付け：GMP 査察のシステム制度導入提案は、1) 限られた査察要員・予算をリスクに応じて有効かつ効率的に配分し、適正品質な製品を恒常的に提供できるように製造所及び製造販売業者を監視し、指導するため、と 2) 製造販売業者が供給する製品及び製造業者が製造する製品に対する自己管理機能及び自浄機能を育てるためであることは平成 15 年度の本研究ですでに述べた。

GMP 査察のシステム制度の導入を具体的にするために、製造所の品質保証システムを 6 つのシステム（品質システム、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、製造管理システム、包装及び表示システム、試験室管理システム）に分割し、GMP 査察をシステム化することを基本的概念として平成 15 年度に提案済みであり、平成 16 年度は平成 15 年度の調査した資料を研究材料とし、各システムの具体的な評価手法と判定基準及び総合評価基準は欧米との整合性を図ることを念頭に置き、調査・研究した。

GMP 査察のシステム制度導入に伴い、製造所における各システムの評価対象と評価基準及び総合評価基準に基づき、製造所の格付けとその基準について研究した。製造所の格付け提案は、適正品質の製品を継続的に製造・供給するために、規制管轄当局が行う指導に関わる人的資源の対象企業を適正に選定することを目的としている。即ち、国民の立場に立ち、指導の適正化と効率化により、全ての製造所が国民の信頼を継続的に得ることを目的とした研究方法としている。

2. GMP 査察の分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”

研究細目は次の事項とし、改正薬事法や厚生労働科学研究を考慮し、協議した。改正薬事法にお

いては、GMP への適合がこれまでの製造業の許可要件から、医薬品の品目ごとの承認要件のひとつへと、位置付けが改められている。また、同法第 14 条第 6 項では、承認を受けた医薬品の製造所における GMP の適合性について、承認取得後 5 年ごとに書面調査又は実地調査を受けなければならないとする、GMP 適合性の定期的な再調査に関する規定が設けられている。

こうした再調査の効率化と適正化に資するため、GMP 適合性再調査における書面調査適用基準及び GMP 適合性再調査における書面調査実施手順について検討した。

1) 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準と調査手順の研究

2) 既承認品目を新たな製造所において製造する場合の GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の研究

3) 医薬品承認前査察における GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の研究

3. 査察チェックリストの作成：査察チェックリストの作成は本厚生労働科学研究の平成 17 年度の研究内容とし、本年度はチェックリスト作成の参考となる資料の収集と本年度の主研究項目である GMP 査察のシステム制度及び GMP 査察の分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”に基づくチェックリストの項立て設定を研究内容とする。そのため、研究方法としては、資料収集とその整理である。

C. 研究結果

1. GMP 査察のシステム制度

GMP 査察のシステム制度とは、査察対象となる法的要件である GMP と自主的企業努力である品質マネジメントを統合し、全体を 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。製造所の 6 つの各システムについて査察・評価し、各システムの評価により判定した総合評価に基づき、製造所

の格付けを行う。製剤区分毎の製造所の格付けを行うことにより、製造所毎の査察内容（特に査察方法）を決定し、全ての製造所が高い品質の医薬品を継続的に供給することを目的とした指導が効率的に実施できる。6 つのシステムのうち製造システム以外のシステムは製造業許可区分に係わらない普遍的なシステムであるが、製造システムは製造業許可区分により要求事項が異なるため、製造業許可区分に基づいて製造システムを分類する。なお、表示・包装及び保管の製造業に関しては、製造システムは適用せず、普遍的なシステムである包装・表示システム及び保管システムを製造に対するシステムとして適用する。

GMP 査察のシステム制度は次の 6 つの分類とする。

普遍システム：

- ① 品質システム
- ② 構造設備システム
- ③ 保管システム
- ④ 包装・表示システム
- ⑤ 試験室管理システム

特有システム（製造業許可区分）：

- ⑥ 製造システム：一般、無菌、生物由来、放射性

1.1 GMP 査察のシステム制度の各システムの査察対象と確認対象

査察対象は法的要件である GMP に関わる事項であり、確認対象は自主的企業努力を期待する品質マネジメントに関わる事項とする。

1.1.1 品質システム

1) 査察目的：GMP に関連する文書及び承認申請書に従い作業をしていることの遵守状況及び管理状態を調査する。別途、自主的企業努力である品質マネジメントの実施状況も確認することを付随的な目的とする。

2) 査察対象：組織、製品標準書、文書管理、製品品質の照査、出荷管理、変更管理、逸脱管理、品質情報・品質不良、自己点検、回収処理、GMP 教育訓練、コンピューター管理、製造販売業者

との合意事項の遵守

3) 確認対象：品質方針、品質マネジメント構築文書、継続的改善、傾向分析、原材料ベンダー監査、経営トップの参画、内部監査、セキュリティ、環境対策（排気・排水・廃棄物・被洗濯物）

1.1.2 構造設備システム

1) 査察目的：中間製品（中間体）、最終製品（原薬）の製造に用いる適切な環境や人員及びその他の資源を適切に供給するための1次的な構造設備に対する管理方法や活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、図面管理、原水管理、排水管理、外気一次処理、射光管理、出入り口管理、構造躯体管理、衛生管理、防虫・防鼠管理

1.1.3 原材料・中間製品・製品管理と保管システム

1) 査察目的：中間製品（中間体）、最終製品（原薬）に使用される水、ガスを含む原料、容器/栓及び中間製品（中間体）、最終製品（原薬）を管理する方法と活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、受入れ、区分保管、表示管理、出納管理、不合格品管理、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、清掃管理、環境管理、出荷作業、特定教育訓練

1.1.4 包装・表示システム

1) 査察目的：中間製品（中間体）、最終製品（原薬）の包装と表示管理の方法と活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、作業前確認、表示材料管理、工程管理、異物混入・汚染・混同防止、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、洗浄管理、清掃管理、環境管理、バリデーション、特定教育訓練

1.1.5 試験室管理システム

1) 査察目的：試験検査室の手順、試験、分析方法の開発及びバリデーションまたはベリフィケーション、及び安定性プログラムに関連する方法と

活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、検体採取、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、試薬・試液・標準品管理、試験動物管理、試験検査結果判定、合格ラベル・情報管理、参考品管理、衛生管理、安定性試験、バリデーション、委託試験管理、特定教育訓練

1.1.6 製造システム

1) 査察目的：バッチの調合、製剤化、工程内サンプリングと試験、及びプロセス・バリデーションを含めた中間製品、最終製品の製造を管理する方法と活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：製造システムは、製造業許可区分に応じて査察対象を設定する。無菌、生物由来及び放射性医薬品製造については、“ア. 一般”に記載されている査察対象に特有の査察対象を追加する。

ア. 一般：手順書・記録書、製造指図書管理、作業前確認、工程管理、異物混入・汚染・混同防止、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、製造用水管理、空調管理、作業着管理、洗浄管理、衛生管理、清掃管理、環境管理、バリデーション、特定教育訓練

イ. 無菌医薬品製造：微生物管理（含むモニタリング）、エンドトキシン管理、培地充填試験、サニタイズ、浮遊塵埃管理、滅菌管理、消毒剤等管理、清掃用具管理

ウ. 生物由来医薬品製造：原料入手・保管管理、ウイルス等の除去・不活性化工程の製造管理、清掃用具管理、原料取り扱い管理、

エ. 放射性医薬品製造：放射性原料入手・保管管理、放射線被曝確認管理、放射性物質廃棄管理、

1.2 システム制度における GMP 査察の評価基準と評価結果への対応

GMP 査察のシステム制度では製造所の各システムの評価により判定した総合評価を行い、製造所の格付け及び監視指導の方法を決定する

1.2.1 法的要件の各システム（品質システムについては法的要件対象だけ）の評価レベル基準と

指導基準

1) 評価レベル I

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項で、恒常的に適正な品質の医薬品を製造・供給できることの活動が確認でき、且つ、全ての活動に対する根拠が明確で、環境変化（科学技術の変化に伴い、起こりうる GMP 要件変化も含め）への迅速かつ適切な対応が可能と判断でき、特別に指導する事項がない。

(2) 指導基準：現状の継続的維持

2) 評価レベル II

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項で、恒常的に適正な品質の医薬品を製造・供給できることの活動が確認できる。しかし、活動の一部で根拠の脆弱性がみられるため、環境変化（科学技術の変化に伴い、起こりうる GMP 要件変化も含め）への迅速な対応ができるよう自主的改善を指導する。

(2) 指導基準：次回の査察時に改善実施の有無を確認する。

3) 評価レベル III

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項で、適正な品質の医薬品を製造・供給できることの活動が確認できる。製造する製品の欠陥に繋がる恐れはないが、実行している多くの活動方法の根拠が脆弱で、環境変化（科学技術の変化に伴い、起こりうる GMP 要件変化も含め）に対し、論理的な対応を可能にする指導が必要である。

(2) 指導基準：査察官に指示された期限内に改善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。次回査察時に改善結果報告書を提出させる。

4) 評価レベル IV

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項に対する活動は実施されていることは確認できる。しかし、万が一の欠陥につながることを回避するために活動内容の変更を指導する必要がある。

(2) 指導基準：査察官に指示された期限内に改

善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。改善状況については、改善計画書に記載された改善終了期日後に速やかに改善結果報告書を提出させる

5) 評価レベル V

(1) 評価基準：

ア. 規格試験結果における製品の品質欠陥は発生していないものの、GMP 要求事項の中で、特に製造する医薬品の適正品質確保のために重要な項目の活動が確認できない。

イ. 品質欠陥が確認された。

(2) 指導基準：

ア. 指摘事項が改善されるまで、指摘事項に関連する品目出荷の停止、又は、廃棄命令。査察後、速やかに改善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。速やかな改善結果報告書の提出を要求する。

イ. 当該ロット又は当該品目の廃棄命令。回収の必要性の判断指示。品質欠陥の原因が解消されるまで、当該品目の製造行為の停止。査察後、速やかに改善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。速やかな改善結果報告書の提出を要求する。

1.2.2 品質システムのうち、自主的企業努力の確認対象にかかわる調査の評価基準と評価結果への対応

1) 評価レベル I

(1) 評価基準：調査対象のすべての項目に対する活動が確認でき、品質マネジメントの遂行上で、特定すべき欠陥がない。

(2) 指導基準：現状の継続的維持

2) 評価レベル II

(1) 評価基準：調査対象のすべての項目に対する活動が確認できるが、品質マネジメントの遂行上で活動方法に指導すべき事項が確認できる。

(2) 指導基準：改善の意志を確認する。改善が実施されていれば、次回査察時に改善結果報告書を提出させる。

3) 評価レベル III

(1) 評価基準：調査対象事項で全く実施されていない項目がある。

(2) 指導基準：改善の意志を確認する。改善が実施されていれば、次回査察時に改善結果報告書を提出させる。

1.2.3 各システムの評価ランクと評価基準

製造所における、法的要件の各システム及び自主的企業努力を要請する品質システムの査察あるいは確認対象の査察・確認結果に基づき、システムごとに評価ランクを決定する。各評価ランクの評価基準は次のように設定する。

- 1) 評価ランク a：査察・確認対象における評価結果として、レベル III～V がないこと
- 2) 評価ランク b：査察対象における評価結果として、レベル IV～V がないこと
- 3) 評価ランク c：レベル V がないこと
- 4) 評価ランク d：レベル V が存在すること

1.2.4 製造所の格付け

6つの各システムの評価ランク結果に基づき、製造所を総合評価し、製造所の総合評価を製造所の格付けとする。総合評価の評価基準は次の通りである。ただし、品質システムには自主的企業努力も含んでいるため、他の5システムを分離した評価基準とする。なお、製造業者の判定は、以降に実施される更新に伴う査察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。

- 1) 総合評価 A：各システム評価の結果で、品質システムが a 評価であり、6 システムのうちで a 評価が 3 システム以上で、c 及び d 評価のシステムがない。
- 2) 総合評価 B：各システム評価の結果が b 評価以上であり、c 及び d 評価のシステムがない。
- 3) 総合評価 C：各システム評価の結果で、品質システムが c 評価以上で、他のシステムにも d 評価のシステムがない。
- 4) 総合評価 D：各システム評価の結果で、d 評価のシステムが存在する。

1.3 GMP システム査察制度における査察手順と GMP システム制度査察手法

1.3.1 GMP システム査察への移行手順

1) 改正薬事法施行後、製造業許可更新までに、全製造所に対して査察を行い、製造所の各システムの評価及び製造所の総合評価（以下、格付け）を行う。

2) 格付けが終了した製造所に対しては、システム制度査察手法に基づいた査察を行う。ただし、格付けが行われていない製造業者に対しては従来の手法による GMP 査察を行う。

1.3.2 GMP システム制度査察の手法

製造所の GMP システム制度査察手法は、既承認医薬品の GMP 適合性再調査（（製造業許可更新時査察、収去時査察、構造設備変更時査察）及び承認前査察（新規医薬品の品目追加、既承認品目の承認事項変更）に分ける。

ただし、GMP システム制度査察移行後における GMP 査察中に各システムの評価で V に該当する事項が確認された場合は、GMP システム制度査察手法を中止し、従来の査察手法を採用する。また、査察方法として書面査察を採用できるのは、2 年以内に実地の GMP 査察が行われている製造所に限定する。2 年以内に GMP 査察が行われていない製造所は実地にて GMP 査察を行う。

1) 既承認医薬品の GMP 適合性再調査（査察）定期的 GMP 適合性調査（査察）

(1) 製造業許可更新時

ア. 製造所格付 A：

査察方法：実地又は書面（セクション 2.1 の書面調査適合基準に適合する場合は書面）

査察対象：全システム（査察時に過去 5 年間の GMP 査察結果の確認：製造業者が過去の GMP 査察記録を提出する）

イ. 製造所格付 B：

査察方法：実地又は書面（セクション 2.1 の書面調査適合基準に適合する場合は書面）

査察対象：全システム（査察時に過去 5 年間の査察結果の確認と品質システム実施状況確

認：製造業者が過去のGMP査察記録を提出する、と同時に品質システムの稼働にかかわる資料の提出)

ウ. 製造所格付C:

査察方法：実地

査察対象：品質システムと指定するシステム（指定するシステムは、過去5年間に行った査察結果に基づき、通知する）

(2) 収去時及び構造変更時

ア. 製造所格付A:

査察方法：実地

査察対象：製造業の有効許可期間である5年間で、全システムを最低1回は実地で調査する。この実地調査は収去、一変申請、品目追加等を含めた承認前査察で製造業者を訪問する際に合わせて行うことができる。

イ. 製造所格付B:

査察方法：実地

査察対象：製造業の有効許可期間である5年間で、全システムを最低1回は実地で調査する。この実地調査は収去、一変申請、品目追加等を含めた承認前査察で製造業者を訪問する際に合わせて行うことができる。

ウ. 製造所格付C:

査察方法：実地

査察対象：製造業の有効許可期間である5年間で、全システムを最低1回は実地で調査する。この実地調査は収去、一変申請、品目追加等を含めた承認前査察で製造業者を訪問する際に合わせて行うことができる。

2) 承認前査察（品目追加申請、一変申請）

(1) 新有効成分含有医薬品の新規品目追加

ア. 製造所格付A:

査察方法：実地

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）とGMP適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

イ. 製造所格付B:

査察方法：実施

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）とGMP適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

ウ. 製造所格付C:

査察方法：実地

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）とGMP適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

(2) 新有効成分含有医薬品に該当しない新規品目追加

ア. 製造所格付A:

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション2.3に適合する場合は書面）。

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）とGMP適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

イ. 製造所格付B:

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション2.3に適合する場合は書面）。

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）とGMP適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

ウ. 製造所格付C:

査察方法：実地

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）とGMP適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

(3) 既承認医薬品の製造品目追加（製造場所変更）

ア. 製造所格付A:

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション2.2に適合する場合は書面）。

査察対象：変更対象

イ. 製造所格付B:
査察方法: 実地または書面 (書面調査適合基準はセクション2.2に適合する場合は書面)

査察対象: 変更対象

ウ. 製造所格付C:

査察方法: 実地

査察対象: 変更対象。ただし、必要に応じて、指定するシステム

(4) 既承認医薬品の承認事項のうち製造場所以外の変更

ア. 製造所格付A:

査察方法: 実地または書面 (書面調査適合基準はセクション2.2の記載に準じ、適合する場合は書面)。

査察対象: 変更対象

イ. 製造所格付B:

査察方法: 実地または書面 (書面調査適合基準はセクション2.2の記載に準じ、適合する場合は書面)

査察対象: 変更対象

ウ. 製造所格付C:

査察方法: 実地

査察対象: 変更対象。ただし、必要に応じて、指定するシステム

(5) 軽微変更

ア. 製造所格付A:

査察方法: 省略。

イ. 製造所格付B:

査察方法: 省略

ウ. 製造所格付C:

査察方法: 書面

査察対象: 変更対象

2. GMP 査察の書面査察基準

2.1 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準と調査手順の設定 (略称: 既承認品目書面調査基準)

2.1.1 書面調査適用の可否判定の方法

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される既

承認医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査による実施の可否を判断するための基準を示すものである。製造所格付が A あるいは B で、次の要件をすべて満たす品目については、書面調査の対象とすることができる。

1) 過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、不備が認められないか、あるいは重篤でない不備が認められたが既に改善済みであることが確認されていること。

2) 過去 2 年以内に、当該製造所に起因する医薬品の回収が発生していないこと。

ただし、回収対象品目や回収原因について、調査対象品目との関連性が認められない場合にはこの限りでない。

3) 調査対象品目について、過去 5 年間、当該製造所に関係するクラス I の回収、又は回収命令による回収が生じていないこと。

2.1.2 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査実施手順

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される既承認医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査を実施する際の手順を示すものである。

1) 調査対象とする書面

調査対象品目についての下記の文書・記録類とする。

なお、調査はこれらの書面の正本について行うことを原則とするが、調査に支障がないと認められる場合には、その写しや翻訳版、抜粋等を用いることができる。

(1) 製品標準書

(2) 承認書

(3) 最近の製品品質の照査記録 (あるいは回顧的バリデーションの計画書及び実施記録等)

(4) 最近の変更管理記録

(5) 最近の製造指図書並びに製造、試験検査及び出荷判定の記録 (1 ロット分)

(6) 最近の製造販売業者による GMP 適合性確認の記録

2) 調査方法

(1) 主要な調査事項

ア. 製品標準書と承認書の整合性：製品標準書の改訂履歴について、承認事項の一部変更承認状況との整合性を調査すること。必要に応じて最近の変更管理記録、最近の製造指図書並びに製造、試験検査及び出荷判定の記録との整合性についても調査すること。

イ. 最近の製品品質の照査記録（あるいは回顧的バリデーションの計画書及び実施記録等）：製品品質や製造工程の恒常性、安定性について評価・確認されていることを調査すること。なお、製品品質の照査が行われていない場合には、これに代えて回顧的バリデーションの計画書及び実施記録や、出荷判定で不適と判断されたロットの有無を含む重大な逸脱の発生状況等についても調査が必要となること。

ウ. 最近の製造販売業者による GMP 適合性確認の記録：製造販売業者による指示事項に適切に対応し、必要な事項が製品標準書等に反映されていることを調査すること。

(2) 調査対象品目の選定

書面調査は、調査対象品目ごとに実施することを原則とするが、品目数が多い場合には、許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、調査を行う品目を選択し、その結果をもって他の品目の調査の全部又は一部に代えることができること。

(3) 不備事項等が認められた場合等の措置

書面調査の結果、不備事項や疑問点等が認められた場合には、実地調査を行うなど、必要な措置を講ずること。

2.2 既承認である医薬品の製造品目追加時の GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定（略称：既承認品目追加書面調査基準）

2.2.1 書面調査適用の可否判定の方法

製造所格付が A あるいは B で、次の要件をすべて満たす品目については、書面調査の対象とする

ことができる。

1) 製造所において、調査対象品目の製造に係る主要な構造設備の変更が生じていないこと。

2) 過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、不備が認められないか、あるいは重篤でない不備が認められたが既に改善済みであることが確認されていること。

3) 過去 2 年以内に、当該製造所に起因する医薬品の回収が発生していないこと。

ただし、回収対象品目や回収原因について、調査対象品目との関連性が認められない場合には、この限りでない。

（補足）複数の調査対象品目がある場合の実地調査結果の利用

複数の調査対象品目がある場合には、許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、実地調査を行う品目を選択し、その結果を利用することで、他の品目については書面調査を行うことができること。

2.2.2 医薬品製造品目追加時の GMP 適合性調査に係る GMP 適合性書面調査実施手順

既承認医薬品を新たな製造所で製造する場合等、製造品目追加時の GMP 適合性調査について、書面調査を実施する際の手順を示すものである。

1) 調査対象とする書面

調査対象品目についての下記の文書・記録類とする。なお、調査はこれらの書面の正本について行うことを原則とするが、調査に支障がないと認められる場合には、その写しや翻訳版、抜粋等を用いることができる。

(1) 製品標準書

(2) 承認書

(3) 技術移転の記録

(4) 予測的バリデーションの計画書及び実施記録

(5) その他、GMP に係る製造販売業者からの指示事項・取決め事項への対応の記録

2) 調査方法

(1) 主要な調査事項

ア. 製品標準書と承認書との整合性：調査対象品目は既承認品であることから、承認事項一部変更承認内容についても調査すること。

イ. 製品標準書と技術移転の記録の整合性：技術移転の記録が適切なものであることを確認のうえ、その結果が予測的バリデーションの計画書や製品標準書に適切に反映されていることを調査すること。なお、ここでいう技術移転の対象には、開発段階のものと、これまで当該製品を製造していた製造所に係るものの両者が含まれること。

ウ. 製品標準書と予測的バリデーションの実施記録との整合性：予測的バリデーションが適切に行われ、その結果が製品標準書に適切に反映されていることを調査すること。

エ. GMP に係る製造販売業者からの指示事項への対応状況：上記アからウに掲げる他、GMP に係る当該製品の製造販売業者からの指示事項・取決め事項に適切に対応し、必要な事項が製品標準書等に反映されていることを調査すること。

(2) 調査対象品目の選定

書面調査は、調査対象品目ごとに実施することを原則とする。ただし、複数の調査対象品目がある場合には、許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、調査を行う品目を選択し、その結果をもって他の品目の調査の全部又は一部に代えることができること。

(3) 不備事項等が認められた場合等の措置

書面調査の結果、不備事項や疑問点等が認められた場合には、実地調査を行うなど、必要な措置を講ずること。

2.3 医薬品承認前査察における GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定（略称承認前書面調査基準）

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される、承認審査における医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査による実施の可否を判断するための基準を示すものである。

2.3.1 書面調査適用の可否判定の方法

製造所格付が A あるいは B で、次の要件をすべて満たす品目については、書面調査の対象とすることができる。

1) 査察対象品目が、新有効成分含有医薬品に該当しないこと。

2) 製造所において、調査対象品目の製造に係る主要な構造設備の変更が生じていないこと。

3) 過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、不備が認められないか、あるいは重篤でない不備が認められたが既に改善済みであることが確認されていること。

4) 過去 2 年以内に、当該製造所に起因する医薬品の回収が発生していないこと。

ただし、回収対象品目や回収原因について、調査対象品目との関連性が認められない場合には、この限りでない。

（補足）類似する調査対象品目がある場合の、実地調査結果の利用：製品の容量や有効成分の含量が異なるもの、あるいは名称のみが異なるものなど、類似する複数の調査対象品目がある場合には、この中から実地調査を行う品目を選択し、その結果を利用することで、他の品目については書面調査を行うことができること。

2.3.2 医薬品承認前査察における GMP 適合性書面調査実施手順

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される承認審査における医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査を実施する際の手順を示すものである。

1) 調査対象とする書面

調査対象品目についての下記の文書・記録類とする。なお、調査はこれらの書面の正本について行うことを原則とするが、調査に支障がないと認められる場合には、その写しや翻訳版、抜粋等を用いることができる。

(1) 製品標準書（案）

(2) 承認申請書の申請者控え

(3) 技術移転の記録

(4) 予測的バリデーションの計画書及び実施記録

(5) その他、GMP に係る製造販売業者からの指示事項・取決め事項への対応の記録

2) 調査方法

(1) 主要な調査事項

ア 製品標準書(案)と承認申請書の申請者控えとの整合性

イ 製品標準書(案)と技術移転の記録の整合性
技術移転の記録が適切なものであることを確認のうえ、その結果が予測的バリデーションの計画書や製品標準書(案)に適切に反映されていることを調査すること。

ウ 製品標準書(案)と予測的バリデーションの実施記録との整合性

予測的バリデーションが適切に行われ、その結果が製品標準書(案)に適切に反映されていることを調査すること。

エ GMP に係る製造販売業者からの指示事項への対応状況

上記アからウに掲げる他、GMP に係る当該製品の製造販売業者からの指示事項・取決め事項に適切に対応し、必要な事項が製品標準書(案)等に反映されていることを調査すること。

(2) 調査対象品目の選定

書面調査は、調査対象品目ごとに実施することを原則とする。

ただし、製品の容量や有効成分の含量が異なるもの、あるいは名称のみが異なるものなど、類似する複数の調査対象品目がある場合には、この中から調査を行う品目を選択し、その結果をもって他の品目の調査の全部又は一部に代えることができること。

(3) 不備事項等が認められた場合等の措置

書面調査の結果、不備事項や疑問点等が認められた場合には、実地調査を行うなど、必要な措置を講ずること。

2.4 準用

ここに提案する書面調査基準は、システム査察の実施を前提としている。すなわち、システム査察により相応のGMP適合性評価が確立した製造所は書面調査の対象となりえる、という考え方を基本とするものである。

しかしながら、システム査察の普及とその結果に基づく製造所の評価(格付け)の確立には相応の期間を要すると思われることから、システム査察に先行して、これまでの査察結果等に基づく査察機関の判断により、これら書面調査基準を試行的に適用することも有益であると考ええる。

また、今回提案する3つの書面調査基準が想定する以外にも、例えば製造方法の一部変更に伴うGMP査察等が生じるが、このような場合には、査察の目的等に応じて、ここに提案する基準を準用して支障ないものとする。

3. 査察チェックリストの作成準備

平成17年度の本研究である査察チェックリスト作成のための資料調査を実施した。

D. 考察

1. GMP査察のシステム制度

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り、品質システムの重要性を提案し、国際調和を図った。

法的要件であるGMP基準に適合した医薬品製造所においては、適正品質の医薬品の製造・供給が達成されているが、進歩する科学技術や新たな概念等によりGMPは向上されていくべきものと考えられる。また、品質保証の国際統一基準である

ISO-9001 は日本国内での法的な要求事項ではないが、継続的改善や経営者の品質保証業務への参画等の品質マネジメント概念を要求することで、不良医薬品の発生を予防する策として有効であり、品質システムにその概念を導入した。従って、製造業者に対する査察事項として、法的要件であるGMPへの遵守状況（行政査察項目）以外に、高度な企業努力である品質マネジメントの実施状況も確認（行政確認項目）することを提案した。

また、GMP 査察に品質マネジメント概念を導入することにより、製造業者のみならず、製造販売業者が製造業者のGMP活動を推進する組織体制の構築をより適切に指導することが可能になると考える。

2. GMP 査察の分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”

2.1 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準と調査手順の設定

改正薬事法においては、GMP への適合が、これまでの製造業の許可要件から、医薬品の品目ごとの承認要件のひとつへと位置付けが改められている。また、同法第 14 条第 6 項では、承認を受けた医薬品の製造所における GMP の適合性について、承認取得後 5 年ごとに書面調査又は実地調査を受けなければならないとする、GMP 適合性の定期的な再調査に関する規定が設けられている。

こうした再調査の効率化と適正化に資するため、研究成果のセクションの提案を行った。なお、製造移管品等、既承認医薬品であるが当該製造所においては新規生産品目となるもの（旧制度下での追加許可品目に相当するもの）の取扱いについては、本項によらず別途、既承認品目追加書面調査基準に示すこととする。

提案した既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準及び GMP 適合性調査に係る書面調査実施手順についての解説は次のとおりである。

2.1.1 の書面調査適用の可否判定の方法については：

解説 1 2.1.1.1) において「過去 2 年以内」としている理由は、EU 及び米国においても査察の頻度は 2 年に 1 回を基本としていることによる。

解説 2 2.1.1.1) における「重篤でない不備」とは、1.2.3 で示した評価ランク b に相当する不備をいう。

解説 3 2.1.1.1) について、システム査察に示された製造所の総合評価が実施された場合には、「過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、製造業者格付けが A または B を維持していること。」と改めることができる。

解説 4 2.1.1.1) にいう「実地調査による GMP 査察」については、その目的や内容を問うものではないこと。なお、別途、本研究に係るシステム査察において、GMP を構成する各システムについて 5 年以内ごとに 1 回、査察を行うことを提案している。

解説 5 2.1.1.2) のただし書きについては、回収原因の究明結果や調査対象品目の製造方法等を考慮し判断すべきものであること。

解説 6 2.1.1.3) について、前回の調査以降、当該製造所に関係しクラス I の回収、又は回収命令による回収が生じている品目については、書面調査とすることはできないとする趣旨である。

2.2.2 の医薬品製造品目追加時の GMP 適合性調査に係る GMP 適合性書面調査実施手順については：

解説 1 2.1.2.1) (4) 最近の変更管理記録については、承認事項の一部変更承認申請審査等の際に確認済みである場合には、調査を省略することも可能であること。

解説 2 2.1.2.2) (1) イの「製品品質の照査記録」は「平成 16 年度厚生労働科学研究において検討されている「医薬品製剤 GMP ガイドライン」の「2.5 製品品質照査」に従い実施することを推奨する。

解説3 2.1.2.2) (2)の「許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、」について、調査対象品目は許可の区分ごとに選定することを原則とするが、通常、同一製造所においては異なる区分についても同一のGMP管理がなされていること等を考慮し、ある区分の品目の調査結果を他の区分の調査に利用することも可能な場合があるとする趣旨である。

2.2 既承認である医薬品の製造品目追加時のGMP適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定

改正薬事法では、旧薬事法における製造品目追加許可は廃止されているが、製造移管等により、これまで他の製造所で製造されていた既承認医薬品等が、あらたに別の製造所において製造される際に、そのGMP適合性調査を行うことは、改正法下においても想定される。本基準はこうした調査を想定したものである。

提案した医薬品製造品目追加時のGMP適合性調査に係る書面調査適用基準、及び医薬品製造品目追加時のGMP適合性調査に係る書面調査実施手順についての解説は次のとおりである。

書面調査適用基準の可否判定の方法については：

解説1 2.2.1.1)について、調査対象品目の製造に伴い、主要な構造設備の変更が生じる場合には、必然的に実地調査が行われるものと解される。

解説2 2.2.1.2)において「過去2年以内」としている理由は、EU及び米国においても査察の頻度は2年に1回を基本としていることによる。

解説3 2.2.1.2)にいう「実地調査によるGMP査察」については、その目的や内容を問うものではないこと。なお、別途、本研究に係るシステム査察において、GMPを構成する各システムについて5年以内ごとに1回、査察を行うことを提案している。

解説4 2.2.1.2)における「重篤でない不備」とは、1.2.3で示した評価ランクbに相当する不

備をいう。

解説5 2.2.1.2)について、システム査察に示された製造所の総合評価が実施された場合には、「過去2年以内に当該製造所に対して実地調査によるGMP査察が行われており、その結果、製造所格付けがAまたはBを維持していること。」と改めることができる。

解説6 2.2.1.3)のただし書きについては、回収原因の究明結果や調査対象品目の製造方法を考慮し判断すべきものであること。

解説7 2.2.1.(補足)の「許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、」について、調査対象品目は許可の区分ごとに選定することを原則とするが、通常、同一製造所においては異なる区分についても同一のGMP管理がなされていること等を考慮し、ある区分の品目の調査結果を他の区分の調査に利用することも可能な場合があるとする趣旨である。

医薬品製造品目追加時のGMP適合性調査に係るGMP適合性書面調査実施手順の解説について：

解説1 2.2.2.1)(3)の技術移転については、平成15年度の厚生労働科学研究「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」によりガイドライン案が示されている。

解説2 2.2.2.2)(2)の「許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、」について、調査対象品目は許可の区分ごとに選定することを原則とするが、通常、同一製造所においては異なる区分についても同一のGMP管理がなされていること等を考慮し、ある区分の品目の調査結果を他の区分の調査に利用することも可能な場合があるとする趣旨である。

2.3 医薬品承認前査察におけるGMP適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定

改正薬事法第14条第6項に規定される、承認審査における医薬品のGMP適合性調査について、書面調査による実施の可否を判断するための基準を示すものである。

こうした承認前査察（PAI：Pre-Approval Inspection）の効率化と適正化に資するため、承認前査察におけるGMP適合性書面調査適用基準及び承認前査察におけるGMP適合性書面調査実施手順についての解説は次のとおりである。

書面調査適用基準の可否判定の方法については：

解説1 改正薬事法では、承認を受けようとする医薬品の製造所が製造業の許可を受けていることが承認要件のひとつとされている（改正薬事法第14条第2項第2号）。

すなわち製造業の許可が製造販売承認に先行する。

解説2 2.3.1.1) は、新有効成分含有医薬品については、実地調査が必要であるとの趣旨である。ただし2.3.1.（補足）において、類似する複数の調査対象品目がある場合には、実地調査と書面調査を組み合わせることも可能としている。

なお、新有効成分含有医薬品以外の新医薬品には、新剤型医薬品や新投与経路医薬品等がある。

解説3 2.3.1.2) について、調査対象品目の製造に係る主要な構造設備の変更が生じる場合には、必然的に実地調査が行われるものと解される。

解説4 2.3.1.3) において「過去2年以内に」としている理由は、EU及び米国においても査察の頻度は2年に1回を基本としていることによる。

解説5 2.3.1.3) にいう「実地調査によるGMP査察」については、その目的や内容を問うものではないこと。なお、別途、本研究に係るシステム査察において、GMPを構成する各システムについて5年以内ごとに1回、査察を行うことを提案している。

解説6 2.3.1.3) における「重篤でない不備」とは、1.2.3.で示した評価ランクbに相当する不備をいう。

解説7 2.3.1.3) について、システム査察に示された製造所の総合評価が実施された場合には、

「過去2年以内に当該製造所に対して実地調査によるGMP査察が行われており、その結果、製造業者格付けがAまたはBを維持していること。」と改めることができる。

解説8 2.3.1.4) のただし書きについては、回収原因の究明結果や調査対象品目の製造方法等を考慮し判断すべきものであること。

医薬品承認前査察におけるGMP適合性書面調査実施手順について：

解説1 2.3.2.1) (1) で製品標準書（案）としているのは、承認内容が確定しなければ製品標準書は作成できないため、調査の時点での製品標準書は、その案にとどまるものであること。

解説2 2.3.2.1) (3) の技術移転については、平成15年度の厚生労働科学研究「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」によりガイドライン案が示されている。

軽微変更においては正式なGMP調査を行わないとされている。しかし、格付Cの製造所からの承認事項軽微変更届けをそのまま受け取るとはリスクマネジメント上、好ましくないと考え、少なくとも書面による査察を行なうべきであると提案した。(1.3.2.2) (5)

3. 査察チェックリスト

本年度の研究成果に基づき、平成17年度はチェックリストの作成作業を行う。

E. 結論

行政当局は国際調和を視野に入ながら、最重要課題である患者の立場に立った医薬品・医療機器の適正品質確保のために、医薬品・医療機器の製造所の監視・指導を限られた資源の中で遂行することが優先である。日本国内で供給される医薬品・医療機器の製造所が国内外問わず承認事項を満たす適正品質を確保するために、査察機関は効率的かつ適切な監視・指導を実現することが急務である。平成15年度の厚生労働科学研究で国際調和に関わる行政当局のGMP査察方針に基づき、

GMP 査察の普遍化、適正化及び効率化を図るための GMP 査察へのシステム査察手法の導入と製造所の評価基準及び優良製造所における GMP 査察の効率化のための書面査察基準と運用を研究の最終成果とした。また、製造所における GMP の活動状態のレベルを確認させるとともに、行政当局の監視指導方法が明確にできることを目的として、格付け結果を製造所に提示することを提案した。GMP 査察のシステム制度として、6 つのシステムについて、査察目的と査察対象を提案した。各システムの評価基準と総合評価基準を設定し、製造所毎の格付けを提案し、格付けに基づき、査察資源を優良製造所からこれに至らない製造所に有効に展開し、GMP 査察の効率化を提案している。GMP 査察の効率化の中で、優良格付けの製造所に対しては、書面での GMP 査察も併用することを提案し、書面による GMP 査察の基準と査察内容を提案した。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし

参考文献

1. 薬事法及び採血及び供血あつ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. 厚生労働科学研究“品質保証システムに関する研究”、平成14年度
7. 厚生労働科学研究“GMP 査察方針・手法の研究：規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究”、平成15年度
8. 21 CFR Part 210-211 Current Good Manufacturing Practice Final Rule 1978 Food and Drug Administration
9. Compliance Program Guidance Manual Program 7536.002 “Drug Manufacturing Inspections” Food and Drug Administration
10. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832 “Pre-Approval Inspections/Investigations” Food and Drug Administration
11. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.843 “Post-Approval Audit Inspections” Food and Drug Administration
12. Compliance Policy Guides 7151.01 “Inspectional Authority; Refusal to Permit Inspection”
13. Compliance Policy Guides 7153.01 “Inspection of Firms when Legal Action is Pending”
14. Compliance Policy Guides 7151.02 “FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections”
15. Compliance Policy Guides 7150.13 “Use of Microfiche and/or Microfilm for Method of Records Retention”

16. FDA/ORR Compliance Policy Guides Chapter 1 Subchapter 130 Inspections(上記 7151. 01、7153. 01、 7151. 02、 及び 7150. 13 に相当) Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration
17. Investigational Operations Manual Chapter 5 “Establishment Inspection” Food and Drug Administration
18. EudraLex Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices (EU-GMP)
19. ISO9000:2000 “Quality management systems - Fundamentals and vocabulary”
20. ISO9001:2000 “Quality management systems - Requirements”

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総合研究事業）
 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 監査主体が、医療機器のクラスに応じて厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、都道府県及び登録認証機関となる。監査主体が複数になること、近年の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する。

本年度は、平成 16 年度に厚生労働省から発出された当該研究に係る薬事法施行規則、施行通知、医療機器の製造管理及び品質管理の基準に関する省令、適合性認証機関の登録申請通知の内容検討、更に医療機器の製造管理及び品質管理の基準に関する運用通知案の内容検討を行うとともに、昨年調査した国際標準化機構（ISO）/ 国際電気標準会議（IEC）Guide 62、65 の要求事項及び医療機器規制国際整合化会議（GHTF）文書「法的監査指針」を精査し、改正薬事法における製造販売承認・認証に関する法的要求事項の整理、GMP 適合性調査ガイドランスの素案作成、監査主体間の調査結果の評価基準案を作成した。

平成 17 年度は、今年度作成したガイドライン案について、平成 17 年度以降発足する登録認証機関の集まりである「登録認証機関協議会」に提示し、精査するとともに GMP 適合性評価基準、市販後監視との整合化を図り、GMP 適合性調査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 |
| 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 |
| 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 | BSI ジャパン(株)
製品認証事業本部 |
| 村山 靖 | テュフジャパン(株)
テュフインフォサービス部 |
| 青山憲二 | テュフインテクトジャパン(株)
マネジメントシステム部 |
| 鈴木和夫 | アロカ(株)東京事業所内
品質保証部 |
| 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
ライフサイエンス事業統括本部 |
| 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 |
| 三城正紘 | 日本医療機器関係団体協議会 |

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基準への適合が承認・認証要件となること、また、従来GMP適合性調査が行われていなかった一部変更申請に対しても調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膨大であり、限られた監査人員で適切な適合性調査を維持するためには、一定期間における施設への調査アプローチ（頻度、各監査の規模、範囲、組合せ）、1回の調査の方法（例えば、書面調査か実地調査か、部分査察かフル調

査か、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、独立行政法人「医薬品医療機器総合機構」(以下、総合機構という。)第三者認証を実施する登録認証機関のGMP適合性調査権者(以下、調査権者という。)間で、その調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、どのような体系で調査に臨むことが合理的か、各種の調査権者に対し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適合性調査の位置づけ、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) 医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準(以下、GMP基準という。)の調査
- 4) GMP適合性調査ガイドラインの素案作成

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、今年度公示及び発出された施行規則、クラス分類告示、省令及び通知の中で当研究班に関連するものの調査を行った。
- 2) 上記調査の結果により詳細な法的要求事項が明確になったので、GMP適合性調査の在り方について検討を行った。
- 3) 調査権者が4つとなることから、他の調査権者の調査結果の評価手法について検討を行った。
- 4) 本研究班に関連する省令、告示、通知等は次のものである。

①薬事法施行規則等の一部を改正する省令(厚生労働112)

②薬事法及び供血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行について(薬食発第0709004号)

③医療機器クラス分類告示

④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(厚生労働169)

⑤薬事法及び供血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律等の施行に関する適合性認証機関の登録申請について(薬食機発第0831001号)

C. 研究結果

1) 医療機器のクラス分類と品目数調査

平成17年3月10日付告示により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	1,064
高度管理医療機器 (クラスⅢ)	181	
管理医療機器 (クラスⅡ)	339	1,785
一般医療機器 (クラスⅠ)	41	1,195
その他の品目 (各クラス)	249	0
合 計	827	4,044

管理医療機器のうち認証基準案作成件数は、業界提出ベースで372件、それによってカバーされる品目数は770品目となる。

2) 調査権者ごとの調査範囲

調査権者ごとの調査の範囲を以下に示す。

① 独立行政法人医薬品医療機器総合機構…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(承認基準あり、認証基準なし整備未了及び認証基準外/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。

- ②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）
- ③登録認証機関…管理医療機器（認証基準整備済み／国内・海外）

3) GMP調査に係る法的手続き[添付資料1参照]

3.1) 適合性調査申請

①承認機器に係るGMP適合性調査申請(法第14条第6項)…上記の調査範囲に応じて製造販売業者が適合性調査権者に様式25(2)により申請する。

都道府県が適合性調査権者となる場合、当該製造所ごとの業許可権者に申請することになる。

②指定管理医療機器に係るGMP適合性調査申請(法第23条の2第3項)…製造販売業者が登録認証機関に様式第67(1)により申請する。

③外国製造医療機器にかかるGMP適合性調査申請…承認機器に係る申請は様式第57(2)、指定管理医療機器に係る申請は様式第67(3)により行う。

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GMP適合性調査申請を行う。

3.2) 適合性調査申請書の添付資料

①承認機器については、適合性調査申請書に次に掲げる書類の添付をすることとしている。（施行規則第50条）

②認証の手続きとしては、ISO/IECガイド62、65に適合する方法により行うこととしている。（施行規則第116条）

3.3) 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3.1)と同じ。

当該変更が当該品目の製造管理又は品質管理の方法に影響を与えないものにおいては適合性調査の対象外とする。（令第25条第1項）

厚生労働省令で定める変更は、当該品目の用法、用量、効能又は効果に関する追加、変更又は削除その他の当該品目の製造管理又は品質管理方法に

影響を与えない変更となっている。

（施行規則第53条）

3.4)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年ごとに、品目ごとに適合性調査権者にGMP適合性調査申請を行う。

3.5) GMP調査実施のタイミング

上記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

3.6「サーベイランス及び再審査の手順」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。

3.6) 適合性調査の結果の通知等

1) 適合性調査の結果の通知（令第23条）

GMP適合性調査を行う者と当該品目の承認権者又は製造販売業許可権者が異なる場合にはGMP適合性調査の結果を遅滞なく通知しなければならず、総合機構を経由して行うこと。

2) 登録認証機関の報告書（規則第119条）

報告書は、毎月、所要事項を記載し、その翌月末日までに総合機構に提出する。

3) 製造販売業者等への報告書等の交付

調査権者は、適合性調査結果の写しを製造販売業者に交付し、調査結果報告書の写しを製造業者等に交付する。

4) 医療機器及び体外診断用医薬品のGMP基準(厚生労働省令第169号)

本省令は、平成16年12月17日に公示され、適合性調査の要求事項となる省令である。

①省令の構成は以下のようになっている。

第一章 総則

第二章 医療機器製造業者等の製造所における製造管理又は品質管理の基準