

## 2. 実地監査

### (1) 計画段階

#### 監査計画

監査は、以下の目的が達成されるよう計画し、実施すること。

- 製造業者の品質システムの有効性(法的要求事項への適合を含む)を適切な時間内に体系的かつ効果的な方法で監視し、測定する。
- 法的監査をプロセス志向で実施する。ISO13485では、組織内の各プロセスより構成されるシステムの考え方を適用し、これらのプロセスの識別及び相互関係を明確にし、管理することを「プロセスアプローチ」と称している。従って監査も医療機器製造業者のワークフロープロセスに沿って実施することが相応しいといえる。
- 法的監査は、医療機器を製造するために必要な品質システムの主要なプロセスに焦点を当て、リスクベースで実施する。換言すれば、監査員は患者の安全性に最も影響を与えそうな要素を中心に監査を行う。
- 監査は、被監査者に対して透明であるよう実施する。
- 監査プロセス及び監査結果は、最終ゴールである監査結果の整合及び相互承認の考え方に基づき、どの監査機関またはどの監査員が実施しても同様である。

監査計画は以下の事項を包含しているべきである。

- i) 監査の範囲と目的、
- ii) もし組織的に存在するなら、監査の範囲及び目的に関して直接主要な責任を有している製造業者の経営チームの特定、
- iii) 基準となる文書類(例えば、適用すべきシステム基準書及び、もし存在するなら、製造業者の品質マニュアル)の特定、
- iv) 監査チーム構成員の特定、
- v) 監査で使用する言語、
- vi) 立入りを実施する期日及び場所、
- vii) 追加書類を審査する場合、その期日及び場所、
- viii) もし可能なら監査を受ける製造業者の組織単位の名称及びもし適切なら他の被監査者の特定、
- ix) それぞれの主要な監査活動を実施する予定時刻及び所要時間、
- x) 製造業者経営陣との必要な毎日の打合せを含む会議開催スケジュール
- xi) 監査報告書の配布先及び発行予定日

もし法的要求事項によって容認される場合、でき得れば立入りの前にその計画書は製造業者に通知され、同意が得られているべきである。

監査計画には融通性があり、監査中に収集した情報に基づいて監査重点箇所が変更できるよう、また経営資源が効果的に使用できるように計画されているべきである。

製造業者が品質システムを実施している複数の施設を所有している場合には、この状況に適切に対応した監査計画であるべきである。

製造業者は、その下請負契約者から購入した製品またはサービスが、関連する法的要求事項に適合していることを確認するための手順を文書に定め維持すべきである。下請負契約者から購入した製品またはサービスが規定要求事項に適合していることを示す十分な証拠を、製造業者が監査チームに提供し得ないことが明白である場合には、監査機関は可能であれば、その下請負契約者の施設の工程管理状況について監査を実施することが必要となるかもしれない(例: 部品下請負契約者)。

## **監査日数及び監査頻度**

### **監査頻度**

監査の頻度は、GHTF指針「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1:一般的要求事項」の8章、「監査の種類」に記述されえている各要因、並びに製造業者の操業歴に基づいて査定する。

### **監査日数**

監査日数の多寡は、監査を実施する行政機関並びに業界の双方に著しい影響を及ぼす。監査日数は、監査の種類、所定の法的要求事項、並びに機器の種類、クラス分類、機器の複雑性、製造業者の操業規模や操業内容の複雑性等を勘案して定める。

特にことわりがない限りこの章の規定は、初回監査及び定期監査のみに適用される。

### **監査頻度と監査日数の関係**

監査を実施する頻度は、監査日数に影響を及ぼす。監査頻度の多少を考慮して監査日数を定めるべきである。

### **監査計画の変更**

主任監査員は、監査の目的を確実に最適に達成するため、監査中であっても、監査員の作業割り当て、及び監査計画に対して変更を加えることができる。しかしながら、製造業者も、品質監査の観察結果に基づいて、それぞれの分野をどの程度詳細に調査するかを決めるにあたって柔軟性をもたせるべく、監査計画には変更が加えられることがあることを承知しておくべきである。そのような変更がなされる場合には、製造業者はその旨の連絡を受けるべきである。

もし、監査の目的が達成できないように見える場合には、主任監査員はその事実及びその理由を製造業者並びに監査機関に報告すべきである。

### **監査チームの人数と構成**

それぞれの監査チーム構成員には品質システムの特定要素を監査するという明確な任務が割り当てられるべきである。このような任務の配分は、監査チーム構成員と相談のうえ、主任監査員によってなされ、個々の監査員の専門技術能力に応じて適切に配分されるべきである。

### **作業文書**

作業文書は、監査チーム構成員の適切な支援を得て、主任監査員によって作成されるべきである。これらの文書は、監査計画に関連付けて構成され、客観的な証拠の収集を促し、監査結果の報告を意図して作成されるべきである。

作業文書には次のようなものが含まれる。

- a) 適用される法的要求事項に適合すべき品質システムを評価するために使用されるチェックリスト
- b) 品質監査の観察結果を報告するための書式
- c) 監査員が得た結論を裏付ける証拠を文書化するための書式

作業文書の見本は、製造業者の要請があれば直ちに提示できるようにしておくべきである。

作業文書は、監査中に収集された情報に基づいて、さらに必要となるかもしれない追加的な監査活動や調査の実施を制限しないように設計されているべきである。

## (2) 実施段階

審査チームは、審査すると定めた範囲に含まれる供給者の品質システムを、適用されるすべての審査登録の要求事項を基準として審査しなければならない。

製造業者の最高幹部や執行責任者の介入を必要最低限の留め、監査管理責任における弾力性を確保する。

### 初回会議

審査に先立ち次の目的をもつ初回会議を開催する。

- a) 製造業者の経営陣に、監査チーム構成員を紹介する。
- b) 監査の範囲及び目的を再確認する。
- c) 監査の実施にあたって用いる方法及び手順の概要を説明する。
- d) 監査チームと製造業者の公式の連絡網を設定する。
- e) 監査チームが必要とする経営資源及び施設が与えられていることを確認する。
- f) 監査チームと製造業者経営陣との最終会議及びすべての中間会議の日時を確認する。
- g) 監査計画について一切の不明確な点を払拭する。

### 実地調査

現地調査は下記の目的に従って、監査チームによって実施されなければならない。

- a) 製造業者の文書化されている品質システムが法的要求事項に適合していることを確認する。
- b) 製造業者の定めた手順が実行されていることを確認する。
- c) 製造業者の品質システムの有効性を検証する。

### 監査の詳細さの程度

監査チームは、法的要求事項に関して監査の範囲に含まれる品質システムの各要素、及び品質システムのすべての段階において資料となる文書や記録を審査すべきである。抽出した資料は機器の用途に関連した危険性、製造技術の複雑性、製造する機器の種類及び市販後の監視データのすべてを反映したものであるべきである。

監査チームは、もし製品の安全性に関して特に懸念を抱く場合には、監査の詳細さの程度を確認するため品質監査の観察結果のすべてを調査すべきである。

### 客観的証拠の収集

客観的証拠は、面接、書類の審査、及び懸念される領域における活動や状況の目視による観察をとおして収集され、その妥当性について検証が加えられるべきである。面接により収集した情報は、目視による観察結果や測定結果及び記録というような他の独立した情報源から得られる情報を追加して確認してもよい。不適合の兆候がある場合には、この客観的証拠に基づいて、品質監査の観察結果からそれを認知すべきである。

客観的証拠は、文書の写しを収集したり、時には、写真撮影によって更に詳細に文書化されてもよい。このような方法を用いて証拠を収集する場合には、その旨は監査員及び被監査者によって正確に記録され、認知されるべきである。

監査は、製造後の監視制度(例えば、苦情処理)や、該当する場合には、危険分析や臨床試験を含む設計プロセスに対する法的要求事項に適合しているか否かを定めるための手段及びその実施についての証拠を収集することを含む。

監査をとおして監査員によって収集された文書またはそれらの写しは記録され、認知されるべきである。

監査の開始と同時に倉庫をチェックし、後ほどフォローアップができるよう不適合品をチェックし、抜き取っておく(例:不適合資材、バッチレコード等)。

早期にトレーサビリティの状況を監査し、製品やサービスの追跡のための記録が前向き(例:模擬的なリコール)又は後ろ向きに確保され、維持されていることを確認する。又、早期に実施することにより、製造業者は適切な情報を入手し、必要なアクションをとるための時間が十分与えられることになる。

## **品質監査の観察結果**

品質監査の観察結果はすべて記録されるべきである。不適合、及び不適合と決定されるかもしれない品質監査の観察結果は、それらを発見した後、できるだけ早急に製造業者と協議すべきである。

不適合について記述する文章は下記に注意すべきである。

- a) 明瞭、簡潔に表現すること。
- b) 客観的証拠によって裏付けられていること。
- c) 適合していない特定の法的要求事項を確認すること。

## **法的要求事項への不適合**

重大な不適合が一つ以上存在するということは、その製造業者が法的要求事項に適合していないことを示しているといえよう。この種の不適合に分類されるであろう品質監査の観察結果の例は以下のとおりである。

- a) 品質システムに対する法的要求事項のなかの適用すべき要素についての記述がなされていない。(例えば、苦情処理または訓練制度を備えていない)
- b) 品質システムに対する法的要求事項のなかの適用すべき要素の実行がみられない。
- c) 品質システムに対する法的要求事項のなかの一つの要素に対して、重大ではないが過多の不適合がみられる。
- d) 市販後データの調査によって製品に欠陥がある可能性が指摘されているにもかかわらず、適切な是正処置及び予防処置が講じられていない。
- e) 市販されている製品が、それを製造業者の指示に従って使用した場合、患者及び／または使用者に過度の危険をもたらす。
- f) 品質システムの要素に欠陥があるため、明らかに製造業者の定めた規格及び／または法的要求事項に適合していない製品を取り扱っている。
- g) 以前の監査で指摘された不適合が継続している。

## **最終会議**

監査終了時に監査チームは、製造業者の経営陣、及び当該業務の責任者の参加のもとに会議を開催すべきである。この会議の主な目的は、監査の結果が明確に理解されるよう、その経営陣に品質監査の観察結果を説明することである。

主任監査員は品質監査の観察結果を説明し、監査チームの見解として、どの観察結果が不適合であるかを明らかにすべきである。その際、それぞれの不適合が、法的要求事項に関連してどの程度重大であるかについての説明も加えるべきである。

主任監査員は、品質目標に適合するためにその品質システムが有効であると監査チームが下した結論についても言及すべきである。

監査チームの見解として、不適合とみなした品質監査の観察結果を記述した報告書は、製造業者の経営陣に提示されるべきである。

製造業者の経営陣は、上記の不適合の一覧表を受領したことを認知すべきである。

製造業者と、指摘された不適合に対処するために必要な是正処置計画書を監査機関に提出する期日について合意しておくべきである。

審査現場を離れる前に審査チームと供給者の経営管理者との間で会議をもち、その会議の場で、審査チームが審査登録の要求事項に対する供給者の品質システムの適合性に関して書面又は口頭で特に重要と思われる事項を示す。

また、審査チームが検出した事項及びその根拠について供給者に質問の機会を与える。

### (3) 審査結果の報告

#### 報告書の作成

監査報告書は、監査機関に対しては実施した監査の永続的な記録となり、また製造業者に対しては是正処置や品質システムの改善を実施するための有用な情報となるよう記述されるべきである。

それは主任監査員の指示の下に作成されるべきであり、主任監査員はその報告書が正確かつ完全なものであることに責任をもっていること。審査チームが、すべての審査記録の要求事項に対する供給者の品質システムの適合性に関して検出した事項の報告書を当該審査登録機関に提出する。

監査機関は、監査終了後、速やかに、しかし6週間を超えることなく、監査チームによって上記の d)、e)及び g)項に関連してなされた不適合及び勧告を当該製造業者に対して確認が提供されるべきである。例外的に、監査終了後、ある品質監査の観察結果について、それが不適合であるか否かを検証し、法的要求事項に照らしてその重大性を決定するため、その結果について調査を実施する必要がある場合には、その期間が延長されることがある。その場合、当該製造業者に対して速やかに遅滞の理由及び変更後の確認の発行日を連絡すべきである。

審査登録機関が正式に承認した最終報告書が 3.4.1c)及び e)で述べた報告書の内容と異なる場合には、前の報告書との差異に関する説明をつけて供給者に提出しなければならない。

最終報告書を作成する場合には、以下の事項を考慮しなければならない。

- a) 面談した供給者側職員の資格、経験及び権限。
- b) 品質システムに対する信頼を与えるために供給者が採用している内部の組織及び手順の適切性。

明らかになった不適合を是正するために供給者がとった処置。これには、該当する場合には、以前の審査で明らかになった不適合についての処置も含む

#### 報告書の内容

監査報告書は監査の内容を正確に反映しているべきである。それには日付が付され、主任監査員による署名がなされているべきである。

報告書は、少なくとも以下の事項を含まなければならない。

- i) 審査の日付
- ii) 報告書に責任をもつ者の氏名
- iii) 審査を実施したすべての場所の名称及び所在地
- iv) 審査した登録範囲又はその登録範囲を示す文書の参照(適用規格の参照を含む。)
- v) 不適合についての明確な記述を含む、審査登録の要求事項に対する供給者の品質システムの適合性に関する意見、及び該当する場合には以前の審査結果との有益な比較。
- vi) 終了時の会議で供給者に提示した情報との相違の説明。

報告書は、以前、通知された情報を引用するか、あるいは適宜、以下の事項について言及すべきである。

- a) 関連する工程及び製品群を包含した、監査の範囲及び目的
- b) 監査計画の詳細、監査チーム構成員及び製造業者の代表者、監査実施日及び監査の対象となった特定の部署名
- c) 監査の実施にあたって採用した基準文書名(品質システムに関する法的要求事項、製造業者の品質マニュアル等)
- d) 以下を含む不適合事項の確認:
  - i) 不適合についての詳細、
  - ii) 適用する監査基準または特定の法的要求事項、
  - iii) 法的要求事項に関連した相対的な重大さの程度、及び
  - iv) 必要なすべての是正処置計画書を提出する期日
- e) 品質目標に適合するための製造業者の品質システムの有効性
- f) 監査中に実施されたすべての是正処置の詳細
- g) 日程表を含むフォローアップ活動に関する、監査機関に対する勧告

この報告書では、すべての審査登録の要求事項に適合するために是正すべき不適合を特定する。

## **報告書の配布**

監査報告書は、監査機関によって当該製造業者に送達または製造業者が入手できるようにすべきである。

監査報告書は、定められた期間内に速やかに発行されるべきである。もし定められた期間内に発行できない場合には、当該製造業者に遅延の理由を説明し、監査機関の法規則によって認められる場合には、発行日を再設定すべきである。

## **送付後のフォロー**

審査登録機関は、供給者に対し報告書への意見の提出を求め、また、審査時に明らかになった審査登録の要求事項に対する不適合を是正するために実施した処置、又はある一定の期間内に実施を計画している処置について書面による回答を求めなければならない。

次に、審査登録機関は全面的又は部分的な再審査が必要かどうか、又は処置に関する書面での回答をサーベイランス中に確認することで十分と認められるかどうかについて、供給者に通知する。

## **(4) 是正処置のフォローアップ**

是正処置及びこれに関連して実施される次回監査は、製造業者と監査機関との間で合意された期間内に完了されるべきである。監査機関は、製造業者に対して是正処置の実施及び結果に関するフォローアップ報告書の提出を要求してもよい。監査機関は当該報告書を検討し、検討結果を製造業者にフィードバックすべきである。

可能な限り早期に、最新の監査で指摘された是正処置の効果的な実施状況を把握するため、フォローアップの結果をチェックする。

## II. 監査サブシステム

### 品質マネジメントシステム及びサブシステムの監査

監査に当たっては、規格の個々の要求事項に目を向けるよりも品質マネジメントシステムの総合的な有効性に焦点を当てるべきである。監査をより管理し易い部分に分けるため、主要な監査活動またはサブシステムが識別されている。

1. マネジメント
2. 設計・開発
3. テクニカルファイル
4. 製造工程
5. 是正処置及び予防処置(CAPA)
6. 購買管理
7. 文書及び記録
8. 顧客要求事項

品質に関する主要なサブシステムは上記、1から5である。監査に当たっては、これらを最重視すべきである。他のサブシステムも状況によっては主要なサブシステムとして取り扱うことも必要となろう。このようなケースが必要となる購買管理には以下のようなものがある。

- 設計及び製造など、主要な業務を委託するパッチャルな製造業者
- 滅菌工程を委託する製造業者
- ハイリスク医療機器の製造業者で重要な部品や組立て部品を外部から購買する場合

それぞれのサブシステムの監査に当たっては、特定のゴールが存在する。各サブシステムの監査計画は、プロセスベース(5.4章参照)に基づいて作成され、所定のゴールが達成できるものでなければならない。この計画には、各サブシステムに影響を及ぼす要求事項への適合を検証することが含まれていることも必要である。

内部監査、苦情処理、CAPA、マネジメントレビューの監査は必ず実施する。

文書管理、教育・訓練の監査は最後に実施し、監査の際に採取した不適合品のフォローアップを効果的に実施する。

### マネジメント

ゴール: マネジメントサブシステムに対する監査の目的は、適正かつ有効な品質システムが確立され、維持されるようトップマネジメントが確実に努めているか否かを評価することである。

基本となるステップ: 「マネジメント」サブシステムに対する監査を実施するに際しては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 品質マニュアル、マネジメントレビュー及び品質監査手順、品質計画並びに品質システム手順及び指示が規定され、文書化されていることを検証する。
2. 品質方針及び品質目標が規定され、文書化され、それらを達成するための手段が講じられていることを検証する。
3. 製造業者の機能組織図を審査し、責任、権限(例: マネジメントの代表者)、資源、能力及び訓練についての規定が与えられていることを検証する。
4. 品質システムの適切性及び有効性を含むマネジメントレビューが適正に行われていることを検証する。
5. 是正処置、予防処置の検証を含み、品質システムに対する内部監査が適正に行われていることを検証する。

他のサブシステムに対する監査の最後には、必ず、適切かつ有効な品質システムが設定されていることを確実にするため、トップマネジメントが適切なアクションを執っているか否かに関して判断を下すこと。

## 設計・開発

ゴール:設計・開発サブシステムに対する監査の目的は、機器が確実に使用者のニーズ、用途及びその他の特定要求事項を満たすようその設計プロセスが管理されているか否かを審査することである。

基本となるステップ:「設計・開発」サブシステムに対する監査を実施するに当たっては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 先ず製品が、設計・開発手順に従っていることを検証する。
2. 設計プロジェクトを選択する。選択の基準には以下のようなものがある。
  - 単品に焦点を当てる。
  - リスクに基づいて選択する。
  - 顧客の苦情又は周知の問題点に関連する製品を選択する。
  - 最新の開発プロジェクトを選択する。
  - 対象となる全製品を選択する。
3. 仕事の分担及び各担当者を含む設計・開発活動全般のレイアウトを理解するため、選択したプロジェクトの設計計画を審査する。
4. 選択したプロジェクトに対して、設計管理手順及びリスクマネジメント手順が確立され、適用されていることを検証する。
5. 設計からのインプットが設定され、顧客要求事項である機能、性能、安全面への対応がなされ、意図する用途並びに法令及び規制上、更に設計・開発に関する基本的要求事項が満たされていることを確認する。
6. 機器の仕様書を精査し、設計・開発からのアウトプットが設計へのインプット要求事項を満たしていることを確認する。機器を適正に機能させるための基本となる設計からのアウトプットが明確に規定されているかをチェックする。
7. リスク分析及びリスク管理作業が完了しており、設計・開発からのアウトプットデータがリスクマネジメントデータと矛盾していないことを確認する。
8. 機器の用途が明確に規定されていることをチェックし、承認済みの設計が所定の効能又は意図する用途を満たしていることを、設計の妥当性確認データが示していることを確認する。
9. 国又は地域の法規制によって医療機器の臨床評価及び／又は性能評価が求められている場合、それらが適切に行われていることを確認する。
10. 機器にソフトウェアが包含されている場合、そのソフトウェアは妥当性確認の対象となっていたことを確認する。
11. 設計の変更は、管理及び検証がなされ、又は適切な場合、その妥当性が確認されていたこと、並びに設計変更は、適切なリスクマネジメント手順が踏まれていたことを確認する。
12. 設計のレビューがなされていたことを確認する。
13. 設計の変更は、変更前に製造され、出荷された部品や製品への影響が調査されており、その調査結果が維持されていることを確認する。
14. 設計が適正に製造に移管されていることを確認する。

発見した事実に基づいて、「設計・開発」サブシステムの適切性を評価する。

## テクニカルファイル

ゴール:テクニカルファイルに対して監査を実施する目的は、製造業者が製品の安全性及び有効性を確実に保証していることを確認するためである。

基本となるステップ:「テクニカルファイル」サブシステムの監査に当たっては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 各プロセスを確実に計画し、実施し、管理するためにその組織が必要としている文書類を検証する。
2. 製品に関する文書や文書化されているものを選択する。選択の基準は以下の通り。
  - 単品に焦点を当てる。
  - リスクに基づいて選択する。
  - 顧客の苦情又は周知の問題点に関連する製品を選択する。
  - 最新の開発プロジェクトを選択する。
  - 対象となる全製品を選択する。
3. 選択した製品に対して、その文書には以下の事項が含まれていることを検証する。
  - 意図した用途及びそのすべての変法、付属品、又は選択した製品と組み合わせで使用される他の機器などを含む製品についての一般的説明。
  - 適用されている規格、リスク分析の結果を含む設計仕様書。



- 基本的な要求事項を満足していることの表明。
- 設計を検証し、製品の妥当性を確認するために用いた技法。
- 臨床データ
- 滅菌方法及びそのバリデーションについての説明－適切な場合のみ
- 取扱説明書
- 添付文書
- ラベリング
- 主要な下請負契約者

監査で発見したことに基づいて、「テクニカルファイル」サブシステムの適切性を評価する。

## 製造工程

ゴール: 製造工程(試験、インフラ、設備及び器具を含む)に対して監査を実施する目的は、製造された製品が仕様書を満たしていることを確認することである。

基本となるステップ: 「製造工程」サブシステムに対する監査を実施するに当たっては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 製品実現プロセスが(制御された条件を含み)計画されていることを検証する。
2. 製品実現の計画が、品質マネジメントシステム内の他のプロセスの要求事項と矛盾していないことを検証する。
3. 審査の対象として、一つ以上の製造工程を選択する。選択の基準は以下の通り。
  - 工程上の問題のためCAPAの対象となったもの。
  - リスクベース: より高いリスク製品の製造工程。
  - 欠陥製品を生み出すリスクの高い工程。
  - 最新設定の工程: 製造業者にとって不慣れで、未経験な工程。
  - 多種類の製品を製造している工程。
  - 先回の監査で対象外であった工程。

注: 滅菌工程の監査に関しては、付属書3を参照のこと。

4. その工程が管理され、モニターされ、所定の限度内で作動していることを検証する。
5. 製造のため用いられている器具に対して、調整、校正、保守がなされていることを検証する。
6. 工程から得られた製品に対して検証ができない場合、妥当性が確認されていることを検証する。
7. 他の工程との間の連携関係が留意され、必要なアクションがとられていることを審査する。
8. 工程の作動、保守を担当する作業員が有資格者であり、適切な訓練が施されていることを検証する。
9. 基盤となる設備や作業環境が適切であることを検証する。
10. 購買製品が適切に検証されているか否かを審査する。
11. 工程がソフトウェアによって管理されている場合は、そのソフトウェアの妥当性が確認されていることを検証する。
12. 監視及び測定機器の管理が適切であることを検証する。
13. 製品の監視及び測定システムが適切であること、並びに用いられる監視及び測定機器の管理が適切になされていることを検証する。
14. 不適合製品の管理が適切に手配されていることを検証する。

監査で発見したことに基づいて、「製造工程」サブシステムの適切性を評価する。

## 是正処置及び予防処置(CAPA)

ゴール:CAPAサブシステム(報告及びトラッキングを含む)に対して監査を実施する目的は、製品や品質問題を識別するための情報が収集され、分析されていること並びに、これらの問題に対して調査が行われ、適切かつ有効な是正及び予防処置が執られていることを確認することである。

基本となるステップ:「是正及び予防処置(CAPA)」サブシステムに対する監査を実施するに当たっては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 品質システム要求事項を満たすCAPAシステム手順が確立され、文書化されていることを検証する。
2. CAPAサブシステムを通して得られたデータが完全かつ正確であり、遅滞なく記録されていることを検証する。
3. 製品及び品質問題の原因が、今後、好ましくない結果をもたらしそうな原因も含め、適切に特定されていることを審査する。
4. 可能な場合、不適合の原因を特定するため、原因究明調査が行われているか否かを審査する。
5. 不適合製品の販売を防止するため、適正な管理が施されていることを検証する。
6. 是正及び予防処置が執られ、それらが有効であり、文書化されており、完成品にマイナスの影響を与えなかったことを確認する。
7. 不適合製品や品質問題、並びに是正及び予防処置に関する情報がマネジメントレビューのため、経営者に報告されているか否かを審査する。
8. 順守すべき法的な要求事項に従って、医療機器事故報告が行われていることを検証する。
9. 製造業者が是正及び予防処置サブシステムへのフィードバックのため、苦情処理や事故通知書/製品回収の調査に対して有効な手段を講じていることを確認する。

監査中に発見した事実に基づいて、「是正及び予防処置」サブシステムの適切性を評価する。

## 購買管理

バーチャル(仮想)な製造業者に対してこのサブシステムは、バーチャルな製造業者に対する重要なサブシステムである。

ゴール:購買管理活動に対して監査を実施する目的は、下請負契約者が供給する製品、部品、資材及びサービスが所定の要求事項を満たしていることを確実にするためである。特に完成品及び/又は滅菌サービスの購買に際しては、厳しく監査すべきである。

基本となるステップ:購買管理サブシステムの監査に当たっては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 供給業者の評価を行うための手順が確立され、実施されていることを検証する。
2. 供給業者が所定の要求事項を満たす能力を有していることを製造業者が評価していることを確認する。
3. 供給業者が提供する製品やサービスの仕様書が適切であることを製造業者が確認していることをチェックする。
4. 供給業者を評価した記録が維持されていることを確認する。
5. 購買製品が適切に検証されていることを審査する。

監査中に発見した事実に基づいて、「購買管理」サブシステムの適切性を評価する。

## 文書及び記録

ゴール:文書及び記録に対して監査を実施する目的は、関係する文書類が確実に製造業者内で管理されており、関係する記録類が確実に監査機関に提示できるようすることである。

基本となるステップ:「文書及び記録」サブシステムの監査に当たっては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 文書及び記録の識別、保管、保護、検索、保管期間及び廃棄についての手順が確立されていることを検証する。
2. 文書及び文書の変更が、使用する前に承認されていることを確認する。
3. 文書の使用に当たっては、その最新版が存在し、又、廃止文書が誤って使用されないようになっていることを確認する。
4. 必要な文書及び記録が、必要な期間にわたって保管されていることを検証する。

監査中に発見した事実に基づいて「文書及び記録」サブシステムの適切性を評価する。

## 顧客要求事項

ゴール:顧客要求事項に対して監査を実施する目的は、法的要求事項を含む顧客要求事項が確実に満たされるようにすることである。

基本となるステップ:顧客要求事項サブシステムの監査に当たっては、以下の基本となるステップを踏むことが有効である。

1. 意図した用途並びに顧客及び法的要求事項を満たしていることを検証するために製品に関連する要求事項を審査する。
2. 受領した契約及び注文と、要求事項との間に矛盾がないよう十分審査されており、製造業者が確実に顧客要求事項を満たすことができることを確認する。
3. 品質問題を識別し、是正及び予防処置サブシステムに対してインプットを提供するため、顧客からのフィードバックの文書化を含む顧客とのコミュニケーションを取り扱うための効果的な手配が製造業者によってなされていることを確認する。

監査中に発見した事実に基づいて、「顧客要求事項」サブシステムの適切性を評価する。

## 滅菌工程

ゴール:滅菌工程(試験、インフラ、設備、器具を含む)に対して監査を実施する目的は、滅菌工程を必要とする製品に対して確実に滅菌処理が施されていることを確認することである。

基本となるステップ:「製造工程」サブシステムのなかの「滅菌工程」の監査に当たっては、以下の基本ステップを踏むことが有効である。

1. 滅菌工程が、制御条件を含め、予め計画されているか否かを確認する。
2. 製品滅菌計画と、品質マネジメントシステムのなかの他の工程に対する要求事項との間に矛盾のないことを確認する。
3. 各滅菌バッチに対する滅菌工程のプロセスパラメータの記録が維持され、各製造バッチに対してトレーサビリティが確立されていることを確認する。
4. 審査のため、ある滅菌工程を選択する。滅菌工程が複数存在する場合には、以下の基準に従う。
  - 最高のリスク機器の滅菌に使用される工程。
  - 最大製造数の滅菌に使用される工程。
  - 制御が最も困難な工程。
5. 滅菌工程の妥当性が確認されており、妥当性確認の適切性が審査されていることを確認する。更に、滅菌装置の妥当性も確認されており、それが有効であることもチェックする。
6. バイオロジカルインジケータが適切に取り扱われており、その妥当性が確認されていることを確認する。
7. その工程は、製品のバイオバーデンを含み管理され、監視されていることを審査する。負荷の形態が妥当性確認済みの形態と一致していることを確認する。
8. その工程が所定の限度内で運転されていることを確認する。
9. もしデータが、その工程が常にプロセスパラメータに一致していないことを示す場合、不適合が適切に処理かつ調査されており、不適合に対処するため、適切な是正及び是正処置が執られていることを確認する。
10. 滅菌工程がソフトウェアによって制御されている場合、ソフトウェアの妥当性確認がなされていることを審査する。
11. 使用する器具に対して、調整、校正、保守がなされていることを確認する。
12. 作業員が所定の資格を有し、工程の妥当性確認、操作、保守のための訓練が施されていることを審査する。

製造工程サブシステムに対する評価の一部として、滅菌工程の適切性を評価する。

### Ⅲ. GMP適合性調査の体系

#### 1. 認証／承認と業許可／認定の関係

…削除

#### 2. 品質システムにおける情報の監査時期(案)

要求事項	監査時期
5.1 経営者のコミットメント	—
5.2 顧客重視	—
5.3 品質方針	サーベイランス
5.4 計画	サーベイランス
5.5 責任、権限及びコミュニケーション	—
5.6 マネジメントレビュー	サーベイランス
6.1 資源の提供	—
6.2 人的要件	サーベイランス
6.3 インフラストラクチャー	サーベイランス
6.4 作業環境	サーベイランス
7.1 製品実現の計画	初回・定期
7.2 顧客関連のプロセス	初回・定期
7.3 設計・開発	初回・定期
7.4 購買	サーベイランス
7.5 製造及びサービス	サーベイランス
7.6 監視機器及び測定機器の管理	初回・定期
8.1 一般	—
8.2 監視及び測定	サーベイランス
8.3 不適合品の管理	サーベイランス
8.4 データの分析	サーベイランス
8.5 改善	サーベイランス

品質システムの各要求事項は常に更新されるものであるが、認証・承認に関わる「設計・開発」は初期にほとんどの文書・記録が作成される。一方、「購買」、「監視及び測定」、「改善」は、製造が開始されてから記録が作成されるものである。GMP 適合性調査は全ての要求事項について行うべきではあるが、時間・人的な制約から調査項目を絞らなければならない場合においては、最低でも『サブシステム監査』と同様の項目だけでも調査すべきである。

#### 3. 認証／承認申請時における GMP適合性調査

##### ・ 医療機器製造販売承認申請書(様式第二十二(三))

##### － 医療機器製造販売承認申請書記載事項

\* 申請者の住所・氏名

\* 類別

\* 一般的名称、販売名

\* 使用目的、効能又は効果

\* 形状、構造又は原理

\* 原材料又は構成部品

\* 品目仕様

\* 操作方法又は使用方法

\* 製造方法

\* 貯蔵方法及び有効期間

\* 製造販売する品目の製造所の名称・所在地。許可区分又は認定区分、許可番号又は認定番号

\* 原材料の製造所の名称・所在地。許可区分又は認定区分、許可番号又は認定番号

##### － 承認申請書に添付すべき書類(規則第38条関係)

\* 申請に係る品目に応じた製造販売業の許可証の写し

\* 起源又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

- \* 仕様の設定に関する資料
- \* 安定性及び耐久性に関する資料
- \* 法第41条第3項に規定する基準への適合性に関する資料
- \* 性能に関する資料
- \* リスク分析に関する資料
- \* 製造方法に関する資料
- \* 臨床試験の試験成績に関する資料

認証／承認申請時の GMP 適合性調査とは初回監査となる。この時点では設計・開発に関わる調査が中心となり、申請書の記載事項及び添付資料において製品の仕様、製造方法の検証を調査する事になる。言い換えると、リスク分析による製品仕様の決定と、そこから同時に導き出される製造方法の決定の過程を調査することになる。

GMP 適合性はまず品質マニュアルにおけるそれらの位置付けを確認し、具体的なリスク分析の内容を調査する事になるであろう。ハザード分析やリスク分析をどのレベルまで調査するかについては、さらに検討する必要がある。

製造方法に関しては製品標準書を確認し、製造する上での手順書の体系を確認する必要がある。あらゆる製造工程が品質に影響する事は当然ではあるが、原材料の購買管理と製品の最終検査の妥当性を確認し、そこから製造工程中における特殊工程、中間検査と特別採用に関して調査をすべきである。

#### 4. 製造販売業の業態更新時における製造所の GMP適合性調査

- ・ 医療機器適合性調査申請書(様式第二十五(二))
  - 医療機器適合性調査申請書記載事項
    - \* 主たる機能を有する事務所の名称・所在地
    - \* 製造販売業の許可番号及び年月日
    - \* 調査を受けようとする製造所の名称・所在地
    - \* 製造業者の氏名・住所
    - \* 製造業の許可区分又は外国製造業者の認定区分
    - \* 製造業の許可番号又は外国製造業者の認定番号及び年月日
    - \* 申請品目についての一般的名称・販売名
    - \* 承認申請受付番号又は承認番号及び承認申請年月日又は承認年月日
  - 適合性調査申請書に添付すべき書類
    - \* 適合性調査に係る品目の製造管理及び品質管理に関する資料
    - \* 適合性調査に係る製造所の製造管理及び品質管理に関する資料

申請品目とは各製造所における製造品目である。基本的には、その各品目について製造管理及び品質管理の添付資料が要求される事になる。購買管理に始まり、製造記録、出荷判定そして市販後安全性情報に対応する CAPA まで、5年間の全記録は膨大な量になり、それらを添付する事は現実的ではない。更新監査において製造が認証／承認通りに確実に行われた事を確認する点が重要である。その内容は製造計画と記録の結果であり、製造数と苦情数の記録によって確認する事も良いと思われる。最も重要な点は検査や苦情から生じる CAPA の確認である。品質システムは継続的な改善を要求しており、製造が行われている品目の品質管理調査とは、CAPA の確認に他ならない。特に国内外で回収が発生した場合は、それに対する CAPA について調査する必要がある。

製造所の製造・品質管理とは品質システム全体の調査に他ならない。品質管理文書の改版記録の確認とマネジメント・レビューの調査が必要である。特に後者はその製造所の品質システムに対する考え方を最も明らかにする記録であるから、全ての記録について調査をすべきであろう。

# GMP 適合性調査要領(案)

## 1. 目的

平成 17 年 4 月より医療機器の GMP 基準が ISO13485 に準拠したものに変わり、その基準への適合が承認／認証基準の要件となった。

また、承認・認証に係る GMP 基準への適合性調査の実施主体(以下「適合性調査権者」という)が医療機器のクラス分類に応じて、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という)、都道府県及び登録認証機関になることより、GMP 適合性調査の具体的手法を示すことを目的として、この指針は作成された。

## 2. 製品の GMP 適合性調査

### (1) 適合性調査の対象

製造販売業者は、製造販売の承認・認証を受けようとするとき、承認・認証された事項の一部変更に係る承認・認証(以下「一変承認・認証」という。)を受けようとするとき、又は輸出用の医薬品等の製造をしようとするときを対象とする。

### (2) 適合性調査の実施時期

原則として、承認・認証若しくは一変承認・認証を受けようとする品目又は製造をしようとする品目ごと及び承認・認証取得後 5 年ごとに行う。

### (3) 適合性調査権者

適合性調査の実施主体は次のとおりである。

#### 1) 総合機構が行う調査

- ① 外国製造所(当該製造所に係る試験検査、設計開発管理等を行う外部の機関等(国内に所在するものを含む。)を含む。)に係る調査(下記 3)に係る調査を除く。)
- ② 国内に所在する、次の医療機器及び体外診断用医薬品に係る製品の製造所(当該製造所に係る包装等区分に係る製造所、試験検査、設計開発管理等を行う外部の機関等を含む。)に関する調査
  - a. 国家検定医療機器、遺伝子組換え技術を応用して製造される医療機器、特定生物由来医療機器及び細胞組織医療機器
  - b. 医療機器のうち、特別の注意を要するものとして告示指定された医療機器(クラスⅣ)
  - c. 新医療機器及び新体外診断用医薬品

#### 2) 都道府県が行う調査

- ① 国内に所在する医療機器及び体外診断用医薬品の製造所(当該製造所に係る試験検査、設計開発管理等を行う外部の機関等を含む。)に係る調査のうち 1)①及び 3)以外のもの。

#### 3) 登録認証機関が行う調査

- ① 法第 23 条の 2 第 1 項の規定により指定される体外診断用医薬品に係る製品の製造所(当該製造所に係る試験検査を行う外部の機関等を含む。)に関する調査
- ② 法第 23 条の 2 第 1 項の規定により指定される医療機器に係る製品の製造所(当該製造所に係る試験検査、設計開発管理等を行う外部の機関等を含む。)に関する調査

### (4) 対象製造所

製造所の所在(国内・国外)にかかわらず、GMP 適用医療機器、体外診断用医薬品の製造販売承認(認証)に係るすべての製造所(当該製造所に係る試験検査、設計開発管理等を行う外部の機関等を含む。)について調査申請が必要であること。適合性調査の対象は、試験検査、設計開発管理等を行う外部の機関等といった製造業の許可を取得する必要はないものの、製品の製造管理又は品質管理の一部を構成する重要な施設等が含まれるものであること。

### (5) 適合性調査の手続き

当該品目の承認・認証された事項の医療機器承認申請時に、製造工程欄に記載される全ての調査対象製造所(以下、製造所)に対する GMP 適合性調査(以下、適合性調査という)を下表の手続きで申

請する。添付別紙 1 参照

[参考通知: 薬食機発第 0216001 号「医療機器の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」]

表 1 承認・認証申請時の GMP 適合性調査申請手続き

適合性調査	規定条文	様式	申請先
承認申請時	法第 14 条第 6 項/規第 22 条、規第 50 条	第二十五 (二)	厚生労働大臣(総合機構) 都道府県
一変承認申請時	法第 14 条第 9 項		
5 年ごとの更新時	法第 14 条第 6 項		
外国製造医療機器の承認申請時	法第 19 条の 2 第 5 項/規第 22 条、規第 111 条	第五十七 (二)	厚生労働大臣(総合機構)
一変承認申請時	法第 19 条の 2 第 5 項		
5 年ごとの更新時			
認証申請時 (指定管理医療機器)	法第 23 条の 2 第 3 項/規第 118 条	第六十七 (一)	登録認証機関
一変認証申請時	法第 23 条の 2 第 4 項		
5 年ごとの更新時	法第 23 条の 2 第 3 項		
外国製造医療機器の認証申請時	法第 23 条の 2 第 3 項/規第 118 条	第六十七 (三)	登録認証機関
一変認証申請時	法第 23 条の 2 第 4 項		
5 年ごとの更新時	法第 23 条の 2 第 3 項		

### 3. 製造販売承認(認証)に係る適合性調査

#### 3. 1 全般事項

##### (1) 適合性調査申請

- 当該品目について、表 1 に従い、当該適合性調査権者に該当様式をもって申請する。
- 一物多名称(複数の品目について、承認申請内容が同一であり、販売名のみが異なることをいう。以下同じ。)となる複数の品目、又は同一の一般的名称(薬事法第 2 条第 5 項から第 7 項までの規定により厚生労働大臣が指定する高度管理医療機器、管理医療機器及び一般医療機器(平成 16 年厚生労働省告示第 298 号)に掲げる名称をいう。以下同じ。)となる複数の医療機器については、その範囲内の複数の品目を一括して GMP 適合性調査申請を行うことが可能であること。この場合においては、申請書に、一括した申請である旨及び申請の対象となるすべての品目を記載すること。  
なお、当該申請に要する手数料は、当該一括申請を 1 件とした手数料となること。
- 一の製造所において複数の品目の滅菌のみを行う場合(放射線滅菌による場合に限る。)においては、当該製造所に係る GMP 適合性調査に限り、複数の品目を一括して GMP 適合性調査申請を行うことが可能であること。この場合においては、申請書に、一括した申請である旨及び申請の対象となるすべての品目を記載すること。  
なお、当該申請に要する手数料は、当該一括申請を 1 件とした手数料となること。
- 一の試験検査機関において複数の品目の試験検査を行う場合においては、当該試験検査機関

に係るGMP適合性調査に限り、複数の品目を一括してGMP適合性調査申請を行うことが可能であること。この場合においては、申請書に、一括した申請である旨及び申請の対象となるすべての品目を記載すること。

なお、当該申請に要する手数料は、当該一括申請を1件とした手数料となること。

- ・ 外国製造業者からの申請であっても、申請書及び添付資料は原則として日本語により作成すること。なお、添付資料に限り、原文が外国語の資料が大部に及ぶ場合においては、主たる概要のみを日本語により作成することで差し支えない。
- ・ GMP適合性調査申請は、製造販売業者又は製造業者がGMP適合性調査を受けることを希望する場合は、随時行うことができること。このことは、医療機器の製造に用いる附属品若しくは構成部品等についても同様であること。

## (2) 簡略申請

### 1) 適合性確認済み共通滅菌製造所

GMP適合性調査申請に際して、当該申請品目の製造工程のうち滅菌（放射線滅菌に限る。）のみを行う製造所が、既に他の製造販売業者によるGMP適合性調査申請に基づく調査によりGMP適合性が確認された製造所である場合であって、当該製造所のGMP適合性調査結果通知書の写しを添付して申請を行う場合においては、当該製造所に係るGMP適合性調査を受けることを要しないこと。この場合においては、提出したGMP適合性調査申請書の写しを、申請から遅滞なく、承認権者に提出すること。

なお、この場合において添付されるGMP適合性調査結果通知書の写しは、当該通知書の交付日から、原則として2年以内の日付のものでなければならないこと。

ただし、調査日から概ね2年以内の日付のGMP適合性調査結果報告書の写しを別途添付する場合にあつては、GMP適合性調査結果通知書は5年以内の日付のものでよいこと。

### 2) GMP適合性確認済み同一品目受託製造所に委託する場合

GMP適合性調査申請に際して、製造をする品目と同一の品目（この場合において、製造所、製造方法、製造工程・製造設備、規格その他が同一である品目をいう。）について、既に他の製造販売業者によるGMP適合性調査申請に基づく調査により適合性が確認されている場合であつて、当該品目のGMP適合性調査結果通知書の写し及び同一性を確認することのできる文書の写しを、承認申請品目のGMP適合性調査権者及び承認権者に提出する場合においては、当該製造所に係るGMP適合性調査を受けることを要しないこと。この場合においては、これらの写しを、遅滞なく承認権者に対しても提出すること。

なお、この場合において添付されるGMP適合性調査結果通知書の写しは当該通知書の交付日から、原則として2年以内の日付のものでなければならないこと。

ただし、調査日から概ね2年以内の日付のGMP適合性調査結果報告書の写しを別途添付する場合にあつては、GMP適合性調査結果通知書は5年以内の日付のものでよいこと。

### 3) GMP適合性確認前の同一品目受託製造所に委託する場合

GMP適合性調査申請に際して、製造をする品目と同一の品目について、既に他の製造販売業者によりGMP適合性調査申請が行われている場合であつて、GMP適合性調査結果通知書の発行後、当該通知書の写し及び同一性を確認することのできる文書の写しを承認権者に提出する場合においては、当該品目の製造所に係るGMP適合性調査申請を別途要しないこと。この場合においては、これらの写しを、遅滞なく承認権者に対しても提出すること。

### 4) GMP適合性確認済み外部試験検査機関を利用する品目

GMP適合性調査申請に際して、当該申請品目に係る試験検査を外部委託された試験検査機関について、既に他の製造販売業者又は輸出用医薬品等の製造業者によるGMP適合性調査申請に基づいて調査が実施され、GMP適合性が確認されている場合であつて、当該品目に係るGMP適合性調査結果通知書の写し及び同一性を確認することのできる文書の写しを添付して申請を行う場合においては、当該試験検査機関に係るGMP適合性調査を受けることを要しないこと。この場合においては、提出したGMP適合性調査申請書の写し、当該試験検査機関に係るGMP適合性調査結果通知書の写し及び同一性を確認することのできる文書の写しを、申請から遅滞なく、承認権者に提出すること。



なお、この場合において添付されるGMP適合性調査結果通知書の写しは、当該通知書の交付日から、原則として2年以内の日付のものでなければならないこと。ただし、調査日から概ね2年以内の日付のGMP適合性調査結果報告書の写しを別途添付する場合にあっては、GMP適合性調査結果通知書は5年以内の日付のものでよいこと。

### (3) 実地調査と書面調査について

#### 1) 基本的な考え方

- ・承認／認証にかかる申請書及び添付資料、GMP調査依頼書を入手する。
- ・製造所のGMPにかかる資料、及び品目ごとのGMP資料の種類による事前調査を行い、不足する資料がある場合は要求した上で事前調査を完了させる。
- ・GMP調査の目的は製品認証のための調査であり、実地調査が原則である。
- ・次項に判断基準を示すが、書面調査を適用する場合GMP調査主体の責任において判断、決定する。
- ・GMP調査主体の判断で、書面調査を実施した場合でも、登録認証機関による次回の定期調査あるいは、独立行政法人及び都道府県による通常／特別査察で実地調査を行う。

#### 2) 品目ごとの申請において、書類調査のみで適合と判断し、実地調査を行わない場合として次の例が挙げられる。

- ①同一のカテゴリーで変更・追加などがなく、同様な管理方法で適用できる場合で、システム上の著しい変更がない。
  - ・既承認／認証品目の軽微な構造、形状、性能の変更の品目追加及び一部変更申請
  - ・既承認／認証品目の軽微な原材料、成分・分量の変更の品目追加及び一部変更申請
  - ・既承認／認証品目の性能、効能、使用方法などの変更の品目追加及び一部変更申請
- ②異なるGMP調査主体が、〇〇ヶ月以内に実地調査を実施しており、当該品目もこの調査評価が受け入れられると判断される場合
- ③登録認証機関が、ほぼ同時期にISO13485の認証審査（定期、更新審査含む）を実施し、当該製品が含まれており、この審査報告が受け入れられると判断した場合

### (4) GMP調査のための事前通告

製造所に対するGMP調査のための事前通告は、GMP調査の目的の達成に影響を与えず、かつ、GMP調査の効率的実施の観点から、1週間前までに行うこととし、必要に応じ、計画した当日の調査内容を製造業者等に示し、合理的かつ的確なGMP調査の実施に努めること。

## 3. 2 初回申請調査及び追加申請調査（同一製造所における異なる品目の新規申請）

### (1) GMP適合性調査申請にあたっての添付資料

施行規則第50条第2項に「適合性調査に係る品目の製造管理及び品質管理に関する資料」及び「適合性調査に係る製造所の製造管理及び品質管理に関する資料」と規定されている資料については以下のとおりとすること。

製造販売承認（認証）申請、一変承認（認証）申請及び輸出用医薬品等の輸出届出に伴う適合性調査

- ア 当該GMP調査申請の日から過去2年間に実施されたGMP調査（他の適合性調査権者等が実施したGMP調査を含む。）に係る結果通知書又は調査報告書の写し
- イ 申請品目の製造に係る構造設備の概要（試験検査室及び保管庫を含む。）（清浄区域、無菌区域等、重点的に管理すべき区域については人、物の動線、清浄度区分、差圧管理等のうち必要な事項）直近の実地調査の時期及びその調査後の構造設備の変更状況について記載すること。
- ウ 申請品目の製造販売承認（認証）申請書（輸出用医薬品等の製造届に基づく場合は、その届出書）の写し
- エ 承認（認証）申請添付資料のうち、申請品目の製造方法のフロー図及び重要工程における工程内試験の概要と工程管理値
- オ 申請品目のGQP省令第7条に基づく製造販売業者と製造業者等における取決めの写し
- カ 市場への出荷の可否の決定が当該製造業者に委任されることの有無

キ 宣誓書（添付別紙2）

ク 医療機器又は体外用医薬品に係るGMP調査申請においては、品質管理監督基準書の記載事項のうち、調査対象となる品質管理監督システムの全体概要を把握する上で必要かつ十分な部分の写し

- ・ 上記のうち、イ、オ、カについては、既に他の品目にて同一調査権者への適合性調査申請実績があり、かつ従前の添付資料と変更がない場合、提出を要しないものとし、申請実績の関連情報を申請書の備考欄に記載するものとする。
- ・ クについては、品質管理監督基準書の記載事項のうち、調査対象となる品質管理監督システムの全体概要を把握する上で必要かつ十分な部分とは、基準書の名称、制定・改訂年月日、構成を示す目次、品質管理監督システム及びその文書体系が把握できるものであること。なお、同一調査権者に既に提出済み資料については、従前の添付資料と変更がない場合、提出を要しないものとするができる。
- ・ 調査権者は、添付資料とは別に調査に必要な資料を申請者に要求することができる。

(2) 適合性調査

- ・ 一の施設について概ね2年を超えない期間に一度はGMP調査を行い、製造所の許可期間内に、製造所の一通りの事項について調査がなされていることが基本であるが、薬事法上の違反歴、管理状況等により、適宜、頻度及び調査の態様にメリハリをつけることができるものとする。
- ・ (1) 添付資料アにより、当該製造所について適合性調査が一度も実施されていない場合、品質管理監督システムが確立されているかどうかを確認する必要があることから実地調査を行うこと。
- ・ 過去5年以内に初回申請調査又は定期調査が実施されている場合は「7. 製品実現」および「8. 測定、分析及び改善」を中心に調査する。
- ・ 当該承認・認証申請に関する製造所について、クラス分類の異なる医療機器の承認・認証で、添付資料により他の調査権者が既にGMP適合性実地調査を行っていることが確認できる場合、添付資料の調査結果報告書の内容を確認し、当該承認・認証申請に関し、実地調査（追加調査を含む。）とするか書面調査とするかは当該調査権者の判断とする。
- ・ 医療機器の製造に用いる附属品又は構成部品等（GMPが適用されるものに限る。）については、当該構成部品を用いる医療機器等、他の品目のGMP適合性調査により適合性が確認されている場合にあつては、GMP適合性調査を別途受けることを要しないこと。

3. 3 一部変更承認・認証

- ・ 一部変更申請においては変更事由に関わる要素を中心に調査すること。ただし、一変申請の機会を捉えて関連の調査を妨げるものではなく、このタイミングに合わせて、他の申請に係わる調査をまとめて行うことができる。
- ・ 一変承認申請を受けようとするときにおいて、当該一変承認が製造管理又は品質管理の方法に影響を与えない場合にあつては、GMP適合性調査を受けることを要しないこと。ただし、用法、用量、効能若しくは効果の追加、変更又は削除等、当該品目の製造管理又は品質管理の方法に影響を与える変更を行おうとする場合にあつては、製造販売承認書に記載された製造所等のうち、影響を受ける製造所等について、調査を受けなければならないこと。（令第25条、規第53条）製造管理又は品質管理の方法に影響を与えない変更については通知が発出されることになる。なお、承認事項の一部変更承認申請、新規申請が必要な変更の範囲を添付別紙3に示す。  
（参考通知：平成17年2月16日薬食機発第0216001号）

3. 4 「軽微な変更」届出

「軽微な変更」に関しては変更の届出のみが求められ、調査は実施しなくても良い。更新時に

まとめて調査を行うことになる。

なお、承認事項の変更届の範囲についての事例を添付別紙4に示す  
(参考通知：平成17年2月16日薬食機発第0216001号)

### 3. 5 定期調査(5年毎)

- ・ 製造工程欄に記載される全ての製造所に対して、品質システムの全要素の調査を行うことを基本とする。  
ただし過去5年以内に初回申請調査又は定期調査が実施された場合は、その調査結果の確認に置き換える、又は省略することができる。
- ・ 各承認/認証ごとではなく、5年以内ならば、まとめて実施する事が可能であり、製造販売業者が製造業者および適合性調査権者と相談して実施される。
- ・ ISO/IEC Guide 62の記載を勘案して登録認証機関が行っている「定期的なサーベイランス」については、薬事法の規定に基づくGMP調査として扱わないものとし、したがってこの要領の対象外とする。

#### (1) GMP適合性調査申請にあたっての添付資料

施行規則第50条第2項に「適合性調査に係る品目の製造管理及び品質管理に関する資料」及び「適合性調査に係る製造所の製造管理及び品質管理に関する資料」と規定されている資料については以下のとおりとすること。

- ア 当該GMP調査申請の日から過去2年間に実施されたGMP調査(他の適合性調査権者等が実施したGMP調査を含む。)に係る結果通知書又は調査報告書の写し
  - イ 申請品目の製造に係る構造設備の概要(試験検査室及び保管庫を含む。)(清浄区域、無菌区域等、重点的に管理すべき区域については人、物の動線、清浄度区分、差圧管理等のうち必要な事項)直近の現地調査の時期及びその調査後の構造設備の変更状況について記載すること。
  - ウ 申請品目の製造販売承認(認証)申請書(輸出用医薬品等の製造届に基づく場合は、その届出書)の写しのうち、申請品目の製造方法のフロー図及び重要工程における工程内試験の概要と工程管理値
  - エ 申請品目のGQP省令第7条に基づく製造販売業者と製造業者等における取決めの写し
  - オ 一の申請に当たって二以上の製品に係る申請を行うときは、作業所、作業室、区域、設備等により分類し、その分類ごとに代表的な製品を選定し、その分類及び選定の根拠を示した資料(この規定により代表製品を選定した場合においては、上記、ウ、エ、オの資料は、当該代表製品に係るものに限定して差し支えない。)
  - カ 市場への出荷の可否の決定が当該製造業者に委任されることの有無
  - キ 重大な逸脱が生じた際に講じた措置等、概要を記載すること。
  - ク 過去5年間の軽微な変更届書の写し
  - ケ 過去5年間の一変承認(認証)書の写し
  - コ 過去5年間の申請品目に係る回収の有無(有の場合は、その概要)
  - サ 宣誓書(添付別紙2)
  - シ 医療機器又は体外用医薬品に係るGMP調査申請においては、品質管理監督基準書の記載事項のうち、調査対象となる品質管理監督システムの全体概要を把握する上で必要かつ十分な部分の写し
- ・ シについては、品質管理監督基準書の記載事項のうち、調査対象となる品質管理監督システムの全体概要を把握する上で必要かつ十分な部分とは、基準書の名称、制定・改訂年月日、構成を示す目次、品質管理監督システム及びその文書体系が把握できるものであること。
  - ・ 調査権者は、添付資料とは別に調査に必要な資料を申請者に要求することができる。

#### (2) 適合性調査

- ・ 承認(認証)又は一変承認(認証)に伴う適合性調査は、一申請一品目を基本とすること。ただし、承認(認証)後5年ごとの適合性調査にあつては、便宜上、承認(認証)後5年を経っていない品目も含め複数品目に係る複数の申請書を同時にまとめて提出することを可能とすること。

承認（認証）後5年ごとの適合性調査にあつては、承認（認証）の時期にかかわらず製造業許可（認定）の更新のタイミングに合わせて、当該製造所で製造される製品について製造販売業者ごと一括して実施しても差し支えないこと。輸出用医薬品等に係るGMP適合性調査申請についても同様の要領によること。また、適合性調査の申請者が同一の場合、輸出用医薬品等と一括して実施しても差し支えないこと。

- ・ 一変承認（認証）時に適合性調査を行っても承認後5年ごとの適合性調査の実施時期には影響を与えないものであること。
- ・ 製造販売承認品目の定期調査時又は輸出用品目の定期調査時のGMP適合性調査申請については、製造所ごとに、それぞれの製造所において製造する承認品目又は輸出用品目について行うこと。ただし、試験検査機関又は設計管理を行う施設については、GMP適合性調査を受けることを要しないこと。
- ・ 一物多名称となる複数の品目又は同一の一般的名称となる複数の医療機器については、その範囲の複数の品目を一括して、申請品目数をそれぞれ1とみなしたGMP適合性調査申請を行うことで構わないこと、となつているのでGMP適合性調査にあつてもサンプル調査を行うことで構わないこと。
- ・ 医療機器の製造に用いる附属品又は構成部品等（GMPが適用されるものに限る。）については、当該構成部品を用いる医療機器等、他の品目のGMP適合性調査により適合性が確認されている場合にあつては、GMP適合性調査を別途受けることを要しないこと。
- ・ 一変承認（認証）時に適合性調査を行っても承認後5年ごとの適合性調査の実施時期には影響を与えないものであること。
- ・ 承認（認証）後5年ごとの調査申請を怠つた場合においては承認（認証）取消し等を受けることがあるので注意すること。
- ・ 輸出用医薬品等の製造届後5年ごとの適合性調査については、適合性調査の申請者（製造業者）が、当該調査に係る製品の国内向けのものに係る医薬品等の製造販売業者が同一の者の場合においては、国内向けの製品と一括して実施しても差し支えないこと。
- ・ 適合性調査の申請に当たっては、審査の進捗を十分に踏まえつつ、承認（認証）審査の標準的事務処理期間への影響も考慮に入れながら、適切な時期に行うべきものであること。承認（認証）申請又は一変承認申請に伴うGMP適合性調査申請を行うに当たっては、承認（認証）申請日以降に、当該承認（認証）審査に係る標準的事務処理期間を加算した日から、当該適合性調査権者における調査に要する期間（総合機構の場合にあつては6月（承認（認証）審査に係る標準的事務処理期間が6月未満である場合においては、4月。））を遡つた日までにGMP適合性調査申請を行うこと。
- ・ 承認（認証）事項の軽微な変更の届出に係る変更内容については、承認（認証）後5年ごとの適合性調査等において調査対象となるものであること。

### (3) 定期調査の間隔

改正薬事法では、承認・認証品目については5年ごとの定期調査を求めているが、製造業の業許可更新に併せて定期調査を行うことが効率的である。

しかし、欧州のCEマーキングの有効期間も5年間で、この点では改正薬事法と整合しているが、CEマーキングの要件であるISO 13485の審査登録の更新審査は、3年ごとに行われているのが実態である。

登録認証機関がISO13485の更新審査に併せて、認証品目の定期審査を行うことも可能であるが、総合機構、都道府県の定期調査及び製造業の調査手数料との関連があり、今後の検討課題とする。

### 3. 7 外国製造所のGMP適合性調査について

外国の製造所については、その国におけるGMP基準とその運用等、当該外国製造業者等のGM