

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

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

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 青柳 伸男

平成18（2006）年 4月

目 次

I.	総括研究報告書	
	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 青柳 伸男	1
II.	分担研究報告	
1.	規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究：システム査察制度の実施 基準と GMP 査察のチェックリスト提案 檜山 行雄 (添付資料) システム査察チェックリスト	6
2.	医療機器の QMS 監査手法の共通的なガイドラインの検討 鳥井 賢治 (添付資料 1) 機器・体外診 QMS 省令 (厚生労働省令第 169 号) と ISO 13485:2003 相違点比較 (添付資料 2) 第二章 医療機器製造業者等の製造所における 製造管理及び品質管理と適合性調査サブシステムとの関係 (添付資料 3) QMS 調査ガイダンス	16

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）
総括研究報告書

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

主任研究者 青柳 伸男 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部長

研究要旨 医薬品に関しては、平成 15 年度の研究において GMP 査察方針を提案し、平成 16 年度の研究では、その方針に基づき、査察の普遍化、適正化および効率化を図るため、システム査察手法の導入と製造所の評価基準、6 ヶシステムと調査目的・対象を提案した。平成 17 年度の研究は、規制管轄当局の GMP 査察のシステム制度に基づく GMP 査察実施に際しての調査方法の提案研究を主体とした。その成果として、システム再分類の提案、各システムの定義と定義に基づく GMP 査察対象の提案、ならびに GMP 査察運用のための調査用チェックリスト作成し、チェックリストの活用を提案した。これにより、査察側・非査察側とも必要な改善内容を詳細に共有でき、効率的に GMP 査察を進めることが出来ると考える。

医療機器に関しては、平成 15 年度の研究において、QMS 基準への適合調査に係る法的要求事項、登録認証機関の登録要件となった ISO/IEC ガイド 62,65 の要求事項、医療機器規制国際整合化会議（GHTF）文書「法的監査指針」の調査を行い、要求事項の明確化を行った。平成 16 年度の研究では、改正薬事法に係る要求事項が具体的に示されたので、QMS 調査ガイドライン（第一次案）の作成を行った。平成 17 年度は、改正薬事法による総合機構及び都道府県が行う QMS 調査要領について等の通知発出があり、その内容調査及び前年度までの研究成果を踏まえ、医療機器 QMS 調査の具体的な運用のための QMS 調査ガイドライン（名称変更）を提案した。本ガイドラインは調査権者及び業界が相互理解し、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ツールになるものと考えられる。

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
鳥井賢治	日本医療機器産業連合会 企画部長

A. 研究目的

医薬品及び医療機器は、品質が十分確保されていることが必須であり、製造現場では品質を確保するために必要な製造管理・品質管理システム（GMP/QMS）の構築が薬事法において法的に求められている。

GMP/QMS 査察は、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、恒常的な製造がで

きる構造設備・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ある。それにより、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し、また、GMP/QMS 査察を通じて、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。更には、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証を要求する上で、国際調和に基づいた手法による GMP/QMS 査察が推奨される。製品の製造技術や品目の特性が多様化し、製造拠点もグローバル化してきている今日、多数の施設、多様な品目に対し、技術的根拠を十

分に踏まえた効果的、効率的な監査活動の構築が求められてきている。また、薬事法改正により、承認前の GMP/QMS 監査が承認要件となり、GMP/QMS 査察の役割は飛躍的に増大してきている。

本研究では、製造所や製造工程に対する監査のあり方について、リスクマネジメントの基本的考え方をベースにしながら検討するとともに、詳細にはリスク要因の種類・程度に応じた監査手法を探求し、その合理性・有効性を検証する。テーマとしては、(1) 製造所の製造管理・品質管理システム (GMP/QMS) 全般に対する監査活動 (study audit/onsite audit, frequency, type, follow-up 等) のあり方と合理的な手法開発・検証、(2) 承認前監査及び承認後監査のあり方、(3) 製法等の変更の場合の品質システムのあり方と監査手法に取り組む。なお、医薬品と医療機器では、製品の特性、リスクマネジメントの具体的な手法に相違があるため、これらの特性等の違いを踏まえて手法の検討を行う。

医薬品に関しては、平成 15 年度の研究において GMP 査察方針 (GMP 査察基本方針と実施方針 11 項目) を提案し、平成 16 年度の研究では、その査察方針に基づき、査察の普遍化、適正化および効率化を図るため、GMP システム査察手法の導入と製造所の評価基準、査察のシステム制度に係わる構成システムとして 6 サブシステムと調査目的・対象を提案した。平成 17 年度は、前年度までの研究成果に基づき、“GMP 査察でシステム査察制度適用提案と運用上で GMP システム群分類の提案”、“システム制度における構成各システムの定義の提案”と“GMP 査察実践に関わるチェックリストの提案”を主研究目的とした。

医療機器に関しては、改正薬事法により、承認(認証)申請時の QMS 適合性調査が、医療機器のクラス分類に応じて複数の調査権者によって行われることになったが、被査察者にとっては、一つの要求事項であり、One Stop Inspection を望むものである。そこで、全調査権者に対して共通的な調査手法を明確化し、被査察者の理解を促がし、公平・公正で効率的な調査が行える

よう、前年度までの研究成果を踏まえ、QMS 調査ガイドランスの提案を主研究目的とした。

B. 研究方法

1. 医薬品 GMP 査察 平成 15 年度の厚生労働科学研究ではシステム制度でのシステムの分類と分類毎に査察すべき内容を、平成 16 年度の厚生労働科学研究では各システムの査察目的および査察対象を提案した。本年度の研究では、査察側および被査察側の認識共有を図るため、各システムの定義についての検討を査察対象項目を一般化することなどにより行った。GMP 査察チェックリストの作成においてはシステム制度の各システムを大項目とし、大項目毎に各システムが包括しなければならない項目を中項目とし、各中項目について、実際の査察内容を小項目として、チェックリスト化する方法を研究した。各システム(大項目)間で概念として要求が共通する中項目があることや、中項目間の関連性に基づき、中項目は優先順位の設定について研究した。さらに、各小項目については、査察する根拠となる条項(薬事法、省令、通知等)を明確にする方法で、査察チェックリストの提案に係わる研究を行った。

2. 医療機器 QMS 査察 平成 15 年度の研究では、改正薬事法による法的要求事項の調査、国際規格等の調査から要求事項を明確化した。平成 16 年度の研究では、当研究班に係る改正薬事法及び下位法令等により改正薬事法に係る要求事項が具体的に示されたので、QMS 調査ガイドライン(第一次案)の作成を行った。平成 17 年度の研究では、QMS 要求事項と ISO13485:2003 との要求事項の比較を行い、今年度発出された関連通知等の内容調査及び前年度までの研究成果を踏まえ、医療機器 QMS 調査の具体的な運用のための国際規格等にも整合した QMS 調査ガイドランスの作成を行った。

QMS 調査ガイドラインにおいては、法的要求事項を記載し、項立ては「GMP/QMS 調査要領について」通知をベースにし、調査の根拠となる条項(薬事法、省令、通知、

国際規格等)を明確にする方法とした。各項目ごとに引用通知等についての登録認証機関への適用、非適用を明確にし、非適用については、読み替え、追加等を行い適用する方法とした。他の調査権者の調査結果の活用提案についての研究も行った。

(倫理面への配慮)
特になし。

C. 研究結果

1. 医薬品 GMP 査察 GMP システム査察制度の構成システム(サブシステム)について、製造所の“管理監督サブシステム”、“原料資材製品保管等保管サブシステム”、“包装表示サブシステム”、“試験検査サブシステム”の4システムは、製造製品種を問わず比較的共通するシステム分類として普遍サブシステム群とし、システム査察制度において全製造所への適用対象とすることとし、それぞれのシステムの定義を提案した。GMP システム査察制度で提案した6システムをそれぞれ大項目とし、平成16年度の厚生労働科学研究において各システムの査察対象として提案した査察対象構成要素を中項目とし、さらに、中項目ごとの実際の運用上での査察事項を小項目として構成したチェックリストを作成した。各システムでの中項目は薬事法・省令の要件や、特殊性などを考慮し優先順位を設定した。優先順位はチェックリストで明確にした。更に、小項目については、査察側と被査察側の相互理解を促すよう、査察事項の根拠をチェックリストに記載した。査察時に各小項目の評価しやすいように小項目毎に評価欄を設け、さらに、中項目ごとの評価を記載する欄ならびに指導事項を記載する欄をチェックリストに設けた。

2. 医療機器 QMS 査察 製造販売承認(認証)の要件である製造所に対しての、品目ごとのQMS基準への適合が求められることになるが、医療機器のクラス分類に応じて調査権者が異なることになる。本研究で作成したQMS調査ガイダンスは、①QMS調査の法的要求事項及び申請手続き、②適合性調査権者ごとの調査範囲、③QMS調査のあり方として初回、2回目以降の調

査、5年ごとの定期調査、立入検査等のあり方、④QMS調査の方法として調査の内容、頻度、手法及び期間の決定に当たって考慮すべき事項、⑤QMS調査に係るサブシステムのあり方、⑥調査資料及びQMS調査申請時の添付資料、⑦QMS調査手順について明確化し、⑧他の調査権者等の調査結果の活用を提案した。また、引用文献を各項目ごとに二重線枠で記載し、利用し易いようにした。

D. 考察

医薬品のGMP査察におけるシステム査察制度の導入提案には、大きく分けて二つの目的がある。第一番目の目的は、製造所が製造する医薬品の品質保証を徹底することを本質とする製造所における管理監督システム(品質システムマネジメント)の導入促進と運用である。既に、管理監督システムの構成要素である文書管理、教育訓練、変更管理等は厚生労働省令第179号で要求されているが、製造所のシステムとして設定し運用することで、品質保証のための管理監督の活動状況が把握し易くなり、不良品の製造供給を回避することを体系だてて管理監督できると考える。第二番目はGMP適合性調査の効率化である。医薬品の品目ごとの製造販売承認審査においては、承認申請書に記載されている製造所、製造工程および製造工程管理についてのGMP適合性と承認申請書の記載との整合性の確認を品目の承認要件とする。又、製造所、製造工程、処方等の変更の際の一部変更承認審査時に実施されることから、品目ごとのGMP査察が頻繁に実施されることとなる。このためGMPの本質の遂行の観点からGMPシステム査察採用が有効かつ効率的であると考え

本研究結果で提案したサブシステムの分類は、査察側と非査察側で非査察側の製造所の適用サブシステムを相互理解し、製造所の査察対象を相互確認し、サブシステム毎にGMP適合性を確認することで、査察側・非査察側とも必要な改善内容を詳細に共有でき、効率的にGMP査察を進めることが出来ると考

える。

医療機器分野の本研究は、複数の調査権者が実施する QMS 調査手法の共通的なガイドラインであり、複数の調査権者に対して調査の視点を標準化すると同時に、被査察者にとっても QMS 遵守の要点の理解を促すことができる。しかし、今回の改正薬事法では、QMS の調査権者が医療機器のクラスに応じて総合機構及び都道府県と登録認証機関となるが、行政通知は、総合機構及び都道府県の調査に適用されるもので、登録認証機関においては、登録要件である ISO/IEC ガイド 62、65 に従って行われることになる。製造所は、同じ要求事項でありながら製造品目によって複数の調査権者の QMS 調査を受けることになる。

本研究において提案した QMS 調査ガイドラインは、改正薬事法要求事項及び国際規格等に基づいた全調査権者に共通的なガイドラインを提供するものであり、調査の標準化、公平・公正で効率的な QMS 調査が行えることになる。

また、医療機器製造所における QMS は、製造所全体に構築されるものであるが、改正薬事法では、品目ごとの QMS 適合を求めており、本研究では、製造所全体で QMS が構築されていることの確認があつて、品目ごとの QMS 調査が成り立つことを提案した。

E. 結論

- 行政当局は国際調和を視野に入れながら、最重要課題である患者の立場に立った医薬品・医療機器の適正な品質確保を行うことが優先であるが、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に承認（認証）事項を満たす適正な品質を確保するために、査察機関は限られた資源の中で効率的かつ適切な監視・指導を実現しなければならない。医薬品に関して、本年度は、これまでの研究成果に基づき、サブシステムの再分類の提案、各サブシステムの定義と定義に基づく GMP 査察対象の提案、ならびに GMP 査察運用の

ための調査用チェックリスト作成し、その活用を提案した。これにより、査察側・被査察側とも必要な改善内容を詳細に共有でき、効率的に GMP 査察を進めることが出来ると考える。

- 医療機器製造所における QMS の遵守は、国民の保健衛生を守るために高品質の医療機器を供給することであり、査察者及び業界が協力して、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 QMS 調査ガイダンスは、調査権者及び業界が相互理解し、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ツールになるものと考え。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 稲津邦平 「管理者のための医薬品 GMP 教育訓練」 日本能率協会 平成 17 年 4 月 21 日
- 2) 檜山行雄 「委受託における品質管理について」 東薬工会員セミナー平成 17 年 12 月 14 日
- 3) 稲津邦平 管理者のための医薬品 GMP 教育訓練 日本能率協会 平成 18 年 2 月 3 日
- 4) 伊井義則 「GMP 査察方針・手法の研究 (厚生労働科学研究) について」 第 19 回インターフェックスジャパン 平成 18 年 5 月 19 日
- 5) 鈴木和夫、医療機器 製造所の GMP 調査の概要、第 18 回医療機器 GMP 講習会、日本医療機器関係団体協議会主催、2004 年 10 月 20 日、2004 年 10 月 25 日、

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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）

GMP 査察方針・手法の研究

平成 17 年度 分担研究報告書

規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究：システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェックリスト提案

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品事業の国際化の拡大に伴い、国際的調和が推進される中で医薬品製造所の品質責任の強化がより一層要求されている。医薬品製造所の製品品質責任を達成するために、品質システムの設定と運用が重要であることに伴い、規制管轄当局の GMP 査察（薬事法上の GMP 適合性調査のこと）へも、製造所の医薬品品質確保に係わる責任遂行システムを含めた方法を提示し、製造所の理解を推進する必要がある。本分担研究班は、平成 15 年度の研究において GMP 査察方針（GMP 査察基本方針と実施方針 11 項目）を提案し、平成 16 年度の研究では、GMP 査察方針に基づき、GMP 査察の普遍化、適正化および効率化を図るための GMP 査察への GMP システム査察手法の導入と製造所の評価基準および GMP 査察の効率化を提案し、さらに、GMP 査察のシステム制度に係わる構成システムとして 6 サブシステムと調査目的・対象を提案した。平成 17 年度の研究は、規制管轄当局の GMP 査察のシステム制度に基づく GMP 査察実施に際しての調査方法の提案研究を主体とした。その成果として、サブシステムの再分類の提案、各サブシステムの定義と定義に基づく GMP 査察対象の提案、ならびに GMP 査察運用のための調査用チェックリスト作成し、チェックリストの活用を提案した。平成 17 年度の研究報告のサブシステムの名称は平成 16 年度のサブシステムの名称と一部で異なるが、その理由は、薬食監麻発第 1130002 号“GMP/QMS 調査要領について”（厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課長通知、平成 17 年 11 月 30 日）に示された名称と整合性を図ったためである。作成したチェックリストは、試用及び実際の使用による経験蓄積に基づき改良を行うべきである。又、各サブシステムの定義の調整も必要に応じ行うことも重要であろうと考える。チェックリストは査察の平準化も達成でき、査察本来の目的である企業における品質管理監督システムの向上に貢献できると考える。

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）、四方田千佳子（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（ザルトリクス）、稲津邦平（ファーマサービスイコマ）、三宅正一（株式会社ベネクス）、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恒常的に製造するための構造設備・管理体制を備えていることを確認する。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。

本研究班は、平成 15 年度厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」において規制管轄当局(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。平成 15 年度の研究成果に基づき、平成 16 年度厚生労働科学研究「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：GMP 査察のシステム制度と書面調査基準)では GMP システム査察制度とその基本設計を提案した。

平成 15 年度および平成 16 年度の本厚生労働科学研究班の研究の根拠と成果の要約は次のとおりである。

GMP 査察の本質の理解の共有化と国際調和を明確にする目的で GMP 査察の方針について研究し、広く公表することで、製造業者および製造販売業者の理解を求めることを提案した。さらに、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、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することによる GMP 査察の効率化を提案してきた。今後は 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てきた。

平成 17 年度厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」は“規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究：システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェックリスト提案”を主題として、平成 15 年度成果および平成 16 年度成果に基づく、“GMP 査察で GMP システム査察制度適用提案と運用上で GMP システム群分類の提案”、“システム制度における構成各システムの定義の提案”と“GMP 査察実践に関わるチェックリストの提案”を主研究目的とした。

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“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)”および平成 16 年度“GMP 査察方針・手法の研究”の“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”からの継続研究である。

これまで、医薬品製造の本質を求め且つ国際調和を踏まえた GMP 査察方針を成果とした平成 15 年度の研究と、GMP 査察方針を具体化し

た GMP 査察がドライン案を成果とした平成 16 年度の研究を終了した。今回、昨年度に引き続く詳細手順としての GMP 査察のシステム制度適用基準と GMP 査察の実施のためのチェックリスト作成に注力した。作成にあたっては、平成 15 年度および平成 16 年度の研究手法同様、製造所における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することから、海外(米国及び欧州)の医薬品等管轄当局及び ISO が示す品質マネジメントシステムも参照した。

1. GMP 適合性調査で GMP システム査察制度運用提案と運用上で GMP システム群分類提案

GMP 査察のシステム制度の導入は、医薬品製造所の企業姿勢としての品質システムにより医薬品の品質保証を徹底することを本質とする、製造所における品質管理監督(品質マネジメント)の遂行に係わる透明性と GMP 査察の効率化に基づくものであり、医薬品を使用する患者のリスクを回避する上で、企業と規制管轄当局が協力し、且つ企業および規制管轄当局間での Win-Win を達成するために提案した。この観点から、GMP 査察での GMP システム査察採用の意義と各製造所が製造する製品種を考慮した各システムの群分類の提案についての研究を行った。

2. GMP 査察のシステム制度における構成各システムの定義の提案

平成 15 年度の厚生労働科学研究ではシステム制度でのシステムの分類と分類毎に査察すべき内容を、平成 16 年度の厚生労働科学研究では各システムの査察目的および査察対象を提案した。本年度の研究では、研究班は査察側および被査察側の認識共有を図るため、各システムの定義の提案についての研究を行った。

平成 16 年度の厚生労働科学研究成果である GMP 査察のシステム制度において分類した 6 システムの査察目的と査察対象を参考として次に再掲する。

管理監督システム(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 : 品質方針と品質マネジメント構築文書、組織と職員および GMP 教育訓練、文書管理、製造施設・設備の概要(設計と据付・稼働の適格性評価を含む)、製造に係わるバリデーション概要、リスク管理(予防処置、改善処置、傾向分析、逸脱管理、品質情報など)、変更管理、自己点検と内部監査、回収処理、校正管理、製造販売業者との合意事項の遵守。ただし、下線の項目は推奨事項である。

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、コンピュータ管理、区分保管管理、図面管理、原水管理、製造用水管理、空調管理、排水管理、遮光管理、出入り口管理、構造躯体管理、衛生管理、防虫・防鼠管理。

製品原料資材保管等システム :

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、教育訓練。

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、教育訓練。

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バリフィケーション、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、教育訓練。

⑥製造システム（一般、無菌、生物由来、放射性）：

1) 査察目的：バッチの調合、製剤化、工程内サンプルと試験、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。一般としては、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、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、教育訓練。これに加え、無菌医薬品製造については、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、サイズ、浮遊塵埃管理、滅菌管理、消毒剤等管理も対象となる。生物由来医薬品製造については、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、原料取り扱い管理も対象となる。放射性医薬品製造については放射性原料入手・保管管理、放射線被曝確認管理、放射性物質廃棄管理も対象となる。

3. 査察チェックリストの提案

GMP 査察チェックリストの作成はシステム制度の各シス

テムを大項目とし、大項目毎に各システムが包括しなければならない項目を中項目とし、各中項目について、実際の査察内容を小項目として、チェックリスト化する方法を研究した。

各システム（大項目）間で概念としての要求が共通する中項目にあることや、中項目間の関連性に基づき、中項目としての優先順位の設定について研究した。さらに、各小項目については、査察する根拠となる条項（薬事法、省令、通知等）を明確にする方法で、査察チェックリストの提案に係わる研究を行った。

C. 研究結果

1. GMP 査察で GMP システム査察制度適用提案と運用上で GMP システム群分類提案

GMP システム査察制度の構成システム（サブシステム）について、製造所の“管理監督サブシステム”、“製品原料資材保管等サブシステム”、“包装表示サブシステム”、“試験検査サブシステム”の4システムは、製造製品種を問わず比較的共通するシステム分類として普遍サブシステム群とし、システム査察制度において全製造所への適用対象とすることを提案する。

他方、経口投与固形剤製品など次の3種に属さない製剤製品（一般製品とする）、注射剤などの無菌製剤製品、生物製剤製品、放射線製剤製品のように製品種毎に“構造設備サブシステム”並びに“製造サブシステム”の2サブシステムは共通するが、製品種間のシステムを共有することが困難と予測される製造工程については、特有サブシステム群とし、製造所毎に分類した適用対象とすることを提案する。今回の群分類で構造設備システムを特有システム群に分類したことは、平成16年度の厚生労働科学研究の結果とは異なるが、製造施設および設備の設計・管理は製造品種との関連が大きいことで今回の群分類を行った。

以上のことから、GMP 査察においてはGMP システム査察制度の導入を提案する。その理由は医薬品GMPの本質である品質保証のための品質管理監督機能が運用できるシステムが推奨されるこ

と、および、GMP 査察の効率化である。提案した6サブシステムについては表1のシステムの群分類に示すように、製造する製品種に関係なく共通の第一群と製品種毎に特徴のあるシステムを第二群とすることを提案する。

表1 システムの群分類

1) 普遍システム群：次の4サブシステム
管理監督
製品原料資材保管等
包装表示
試験検査
2) 特有システム群：次の2サブシステム
構造設備
製造

2. GMP 査察のシステム制度における構成各システムの定義の提案

管理監督サブシステムには、以下の医薬品・医薬部外品 GMP 省令各条に求められる措置及び業務が具体的に含まれることを考慮し、定義に含むべき内容を精査した。

第4条 品質部門の独立性確保等

製造品質管理業務の統括、重大事項への措置、製造管理者業務配慮等

第6条 責任者の配置、人員確保、管理体制文書規定等

第7条 製品標準書の製造所ごとの作成と品質部門の承認

第8条 当該サブシステムに係る手順書の作成

第11条 外国製造所の確認、製造管理確認結果ロットごと確認等の品質管理業務

第12条 出荷可否決定、出荷可否決定者選定、出荷可否決定者業務配慮等

第13条 バリエーション責任者の指名、バリエーションの計画及び結果の報告受領、改善措置等

第14条 変更管理責任者の指名、変更の承認等

第15条 逸脱管理責任者の指名、重大逸脱時の評価及び措置の報告受領及び確認等

第16条 品質情報・品質不良等処理の全般

第17条 回収処理責任者の指名、回収処理記録報告受領等

第18条 自己点検の全般

第19条 教育訓練計画、教育訓練実施状況報告受領等

第20条 文書の作成・改訂時の承認、配布、保管等、手順書等の作成・改訂時の改訂履歴保管、文書記録所定期間保管等

第22条 原薬文書記録所定期間保管

第25条 無菌に係る教育訓練計画、教育訓練実施状況報告受領等

第28条 一連の記録の適切保管

第29条 生物に係る教育訓練計画、教育訓練実施状況報告受領等

第30条 生物文書記録所定期間保管

第31条 生物記録保管特例

GMP 査察のシステム制度で分類された6サブシステムの定義に含まれるべき内容を表2に示すように整理した。

表2 各サブシステムの内容

1) 管理監督サブシステム：

「管理監督サブシステム」は、製造する製品が定められた要求品質通りに製造され、品質管理されていることを保証するために、文書化された製造所の品質管理監督要求事項を運用管理する方法である。このシステムには、GMP管理レベル、製品の品質保証レベルを継続的に改善するための要求事項の文書化も含む。

2) 構造設備サブシステム：

「構造設備サブシステム」は、製造所が、意図通りに設計・建築・設置され、適正に稼動ができることに係るデザイン検証と据付時適格性評価・運転時適格性評価・稼動時適格性評価の遂

行、および適格性評価の結果として作成された保守点検プログラムの遂行に係わる事項を運用管理する方法である。

3) 製品原料資材保管等システム：

「製品原料資材保管等システム」は、使用する原薬・添加剤などの原料、容器・栓などの材料、中間製品、製品、および特定した不合格の表示・区分に係わる事項、保管に係わる環境条件の維持事項、並びに受入、保管、出庫及び出荷に係わる事項を運用管理する方法である。

4) 包装・表示システム：

「包装・表示システム」は、包装・表示材料の受入と確認並びに保管・出庫に係わる事項、および包装表示工程で、正しい包装・表示材料を使用し、正しい包装・表示を保証することに係わる事項を、運用管理する方法である。

5) 試験検査システム：

「試験検査システム」は、品質部門に係る全ての試験検査のための検体採取方法・試験方法・記録・判定基準・試験設備・試験室環境・作業員に係わる事項を運用管理する方法である。また、製品出荷に係わる試験と判定方法、製品の安定性試験、検体・参考品保管に係わる事項を運用管理する方法も含む。

6) 製造システム：

「製造システム」は、製造する製品特性に応じた製造作業環境下で、あらかじめ定められた手順に従い製品を製造することに係わる事項を運用管理する方法である。また、意図通りの製造行為実現のための製造記録、衛生管理記録、保守点検記録に係わる事項を運用管理する方法も含む。

表2の各システムの内容を省令表記置き換え、適用されるべき事業所を加えて各システムの定義を行った(表3)

表3 各システムの定義

1) 管理監督システム：

「管理監督システム」は、製造所の医薬品・医薬部外品GMP省令への適合性を総合的に確保するための管理監督に係る措置及び業務から構成されるシステムをいう。すべての製造所において確立される。

2) 構造設備システム：

「構造設備システム」は、製造所の医薬品・医薬部外品GMP省令の構造設備に係る要求事項への適合性を確保するための措置及び業務(所要の構造設備の保有及び維持管理並びに適格性確認等が含まれる)から構成されるシステムをいう。通例、すべての製造所において確立される。

3) 製品原料資材保管等システム：

「製品原料資材保管等システム」は、製造所の医薬品・医薬部外品GMP省令の製品、原料及び資材(包装表示に係るものを除く。以下この項において同じ)の保管等に係る要求事項への適合性を確保するための措置及び業務(製品等及び資材の出納、区分保管等並びに保管条件の維持等が含まれる)から構成されるシステムをいう。通例、すべての製造所において確立される。

4) 包装・表示システム：

「包装・表示システム」は、製造所の医薬品・医薬部外品GMP省令の包装表示に係る要求事項への適合性を確保するための措置及び業務(包装表示資材の出納・確認・保管、包装表示工程管理等が含まれる)から構成されるシステムをいう。通例、外部試験検査機関等及び包装表示工程のない製造所以外の製造所において確立される。

5) 試験検査システム：

「試験検査システム」は、製造所の医薬品・医薬部外品GMP省令の品質管理に係る要求事項(「管理監督システム」に係る事項を除く)への適合性を確保するための措置及び業務(検

体採取、試験検査の実施、分析法バリデーション、参考品保管、安定性試験、試験検査室環境管理等を含む) から構成されるサブシステムをいう。通例、すべての製造所において確立される。

6) 製造サブシステム:

「製造サブシステム」は、製造所の医薬品・医薬部外品GMP省令の製造管理に係る要求事項(「製品原料資材保管等サブシステム」及び「包装表示サブシステム」に係る事項を除く)への適合性を確保するための措置及び業務(ロットごとの製造指図・製造記録、工程内管理に係る試験検査、製造工程に係るバリデーション等が含まれる)から構成されるサブシステムをいう。通例、外部試験検査機関等及び包装等区分製造所その他専ら包装等のみを行う製造所以外の製造所において確立される。

注 これらのサブシステムはシステム査察のためのものであって、製造所にこれらに沿って手順作成を求めるものではない。

3. 査察チェックリストの提案

GMP システム査察制度で提案した6システムをそれぞれ大項目とし、平成16年度の厚生労働科学研究において各システムの査察対象として提案した査察対象構成要素を中項目とし、さらに、中項目ごとの実際の運用上での査察事項を小項目として構成したチェックリスト案は添付1のとおりである。

各システムでの中項目は薬事法・省令の要件や、特殊性などを考慮し優先順位を設定した。優先順位はチェックリストで明確にした。更に、小項目については、査察側と被査察側の相互理解を促すよう、査察事項の根拠をチェックリストに記載した。

査察時に各小項目を評価しやすいように小項目毎に評価欄を設け、さらに、中項目ごと及び大項目ごとの評価を記載する欄ならびに指導事項を記載する欄をチェックリストに設けた。

D. 考察

1. GMP 査察で GMP システム査察制度適用提案と運用上で GMP システム群分類提案

本厚生労働科学研究の GMP 査察における GMP システム査察制度の導入提案には、大きく分けて二つの目的がある。第一番目の目的は、製造所が製造する医薬品の品質保証を徹底することを本質とする製造所における管理監督システム(品質システムマネジメント)の導入促進と運用である。既に、管理監督システムの構成要素である文書管理、教育訓練、変更管理等は平成16年厚生労働省令第179号で要求されているが、製造所のシステムとして設定し運用することで、品質保証のための管理監督の活動状況が把握し易くなり、不良品の製造供給を回避することを体系立てて管理監督できる。第二番目は次に記載する理由による GMP 適合性調査の効率化である。

医薬品の品目ごとの製造販売承認審査においては、承認申請書に記載されている製造所等、製造工程および製造工程管理についての GMP 適合性と承認申請書の記載との整合性の確認を品目の承認要件とする。品目ごとの GMP 査察は、医療用新医薬品、医療用新医薬品以外の医療用医薬品および一般用医薬品の承認申請時、および製造所、製造工程、処方等の変更の際の一部変更承認審査時に実施されることから、製造所では品目ごとの GMP 査察が頻繁に実施される可能性がある。

区分許可制度のもとでは、サブシステムの一部だけが対象となる製造所も存在するが、この場合は対象システムだけを適用する。他方、製造品目数が少ない製造所では GMP システム査察は必ずしも製造所および GMP 査察当局の GMP 査察活動負担を軽減するとはいえないが、GMP の本質の遂行の観点から GMP システム査察採用を提案した。本研究結果で提案したサブシステムの分類は、査察側と非査察側で非査察側の製造所の適用サブシステムを相互理解し、製造所の査察対象を相互確認し、

サブシステム毎に GMP 適合性を確認することで、査察側・非査察側とも必要な改善内容を詳細に共有でき、効率的に GMP 査察を進めることが出来ると考える。

2. GMP 査察のシステム制度における構成各システムの定義の提案

本研究で提案した各システムの定義は GMP 査察内容の主旨を提示している。提案した各サブシステムの定義に至った根拠については次のように考察する。

1) 管理監督サブシステム：

管理監督サブシステムに含まれる事項は、“製造所の品質方針および品質目標”と“管理監督（品質）システム基準”で構成される。“製造所の品質方針および品質目標”の項は表明書とし、遵守すべき要件として、製品供給国の要件を含む。“管理監督（品質）システム基準”の項は組織と役割、製品の品質を保証する計画と方法、品質内部監査およびマネジメント照査の計画と方法、製品毎の製品標準書、文書管理、職員の教育訓練と適格性から構成され、製品の品質を保証する計画と方法については、手順の作成指示、予防および是正活動の指示、変更管理の遵守の指示、などを含む。

承認規格を満たした製品の製造を達成するためには、製造環境、製造プロセス、品質試験プロセスが科学的に検証された方法で稼動し、設定された基準に適合していることを管理する必要がある。科学的検証に際し、不良製品の製造を回避する処置が講じられていること、あるいは（科学的限界に応じて）万が一の不良品を検出する処置が講じられていることを、確認することが重要である。確認のためには、確認のプロセスが明確であり、機能することを確認する必要がある。管理監督サブシステムは常に適正な製品を製造・供給するために、管理すべき事象が科学的根拠を含め論理的に構築され、組織的に運用されなければならない。特に、製造環境および製造プロセスが予防処置・是正処置など施策が講じられてい

ることの“リスク管理”、意図通りに運用していることの“監査”および“マネジメントによる確認”が重要である。

法的要件と判断される GMP 査察対象としては、組織、文書管理、製品標準書、バリデーション、出荷管理、変更管理、逸脱管理、品質情報・品質不良、回収、自己点検、教育訓練、製造販売業者との合意事項の遵守などがある。

医薬品の製造所として自主的に実施すべきと判断される査察対象としては、品質方針、品質マネジメント、経営トップの参画、継続的改善、内部監査、傾向分析、原材料会社への監査などがある。

2) 構造設備サブシステム：

構造設備は、保管・製品の製造・品質管理する施設・設備が使用目的に応じて設計され、建築・設置され、評価されていること、および施設・設備が意図した仕様・機能で継続的に稼動すること、を満たさなければならない。構造設備システム査察は、「意図通りに設計・建築・設置され、要求通りに稼動ができていないことに係わる“デザイン検証と据付時適確性評価・運転時適確性評価”と、製品製造時に意図した製造環境および製造用水供給などに必要なユーティリティが意図した通りに稼動していることの“稼動時適確性評価”と維持するために適確性評価の結果として作成された“保守点検プログラム”が有効に機能し、運用していること」を調査する。

GMP 査察対象としては、設備のデザイン検証から適確性確認、製造用水管理、空調管理、予防的保全、図面管理、区分保管管理、保守点検プログラム、点検、校正、コンピュータ管理などがある。

3) 製品原料資材保管等サブシステム：

中間製品、製品に使用される水、ガスを含む原料、容器・栓などの材料、包装表示資材、及び中間製品、製品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。

GMP 査察対象としては、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、設備・機器の日常管理、清掃管理、環

境管理、出荷・出荷作業、教育訓練などがある。

4) 包装・表示システム:

中間製品(中間体)、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。

GMP 査察対象としては手順書・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、設備・機器の日常管理、洗浄管理、清掃管理、環境管理、バリデーション、教育訓練などがある。

5) 試験検査システム:

試験検査の手順、試験検査、分析方法の開発及びバリデーション、およ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。

GMP 査察対象としては手順書・記録書、検体採取、設備・機器の日常管理、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・合格情報管理、検体・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、教育訓練などがある。

6) 製造システム:

製品特性に要求される製造作業環境の維持、並びに製造工程、工程管理、及びバリデーションを含めた中間製品、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。

製造システムは、製造業許可区分に応じてGMP適合性調査対象を設定する。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、設備・機器の日常管理、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、教育訓練

イ、無菌医薬品製造: 微生物管理(含むモタリング)、エンドトキソ管理、培地充填試験、ナタイズ、浮遊塵埃管理、滅菌管理、消毒剤等管理

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、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

3. 査察チェックリストの提案

本研究では、システム毎にチェックリストを提案しており、GMP 査察に際しては、各システムを分冊化し、該当システムごとに使用できるようにした。作成したチェックリストの試用及び実際の使用による経験を積み、チェックリストの改良は行う必要がある。さらにシステムの定義の調整も必要に応じ行うことも重要であろうと考える。

E. 結論

平成15年度で提案したGMP 査察方針に基づき、平成16年度ではGMP 査察のGMP システム査察制度導入を提案し、本年度(平成17年度)はGMP 査察のGMP システム査察制度に基づく実施のための整備研究を行った。

GMP システム査察制度の活用方法の提案、GMP システム査察制度における各システムの定義の提案、およびシステム毎のチェックリストを作成した。チェックリストの運用については、模擬査察での検証およびチェックリスト活用に係わる査察官の教育が必要である。チェックリストの運用が進めば、査察の平準化も達成でき、企業における品質管理監督システムの向上に貢献できると考える。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

学会発表

1. 稲津邦平 「管理者のための医薬品GMP教育訓練」 日本能率協会 平成17年4月21日
2. 檜山行雄 「委託における品質管理について」 東薬工会員セミナー平成17年12月14日
3. 稲津邦平 管理者のための医薬品GMP教育訓

練 日本能率協会 平成18年2月3日

4. 伊井義則 「GMP 査察方針・手法の研究(厚生労働科学研究)について」 第19回インターフェックスジャパン 平成18年5月19日

H. 知的財産件の出願・登録状況
なし

添付資料

システム査察チェックリスト (バージョン1.0)

参考文献

厚生労働省令 179 号 (平成 16 年 12 月 24 日) : 医薬品及び医薬部外品の製造管理および品質管理基準に関する省令

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)

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 年度厚生労働科学研究 “品質保証システムに関わる研究”、平成 14 年度

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

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—GMP 査察のシステム制度と書面調査基準”、平成 16 年度

厚生労働科学研究 “医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究：医薬品製剤 GMP ガイドライン”、平成 16 年度

薬食監麻発第 1130002 号 “GMP/QMS 調査要領について”、厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課、平成 17 年 11 月 30 日

21 CFR Part 210-211 Current Good Manufacturing Practice Final Rule 1978

Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7536.002 “Drug Manufacturing Inspections” Food and Drug Administration
Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832 “Pre-Approval Inspections/Investigations” Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7346.843 “Post-Approval Audit Inspections” Food and Drug Administration
Compliance Policy Guides 7151.01 “Inspectional Authority; Refusal to Permit Inspection”

Compliance Policy Guides 7153.01 “Inspection of Firms when Legal Action is Pending”

Compliance Policy Guides 7151.02 “FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections”

Compliance Policy Guides 7150.13 “Use of Microfiche and/or Microfilm for Method of Records Retention”

FDA/ORI 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

Investigational Operations Manual Chapter 5 “Establishment Inspection” Food and Drug Administration

EudraLex Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices (EU-GMP)

ISO9000:2000 “Quality management systems - Fundamentals and vocabulary”

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

平成 17 年度 GMP 査察方針・手法の研究

システム査察制度の実施基準と
GMP 査察のチェックリスト提案

システム査察チェックリスト(バージョン1.0)

(1/4)

平成17年度 GMP 査察方針・手法の研究
システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェックリスト提案

システム査察チェックリスト(バージョン1.0)

サブシステム	ページ番号
1. 管理監督システム(品質システム)	2～26
2. 構造設備システム	27～74
3. 製品原料材料保管等システム	75～92
4. 包装・表示システム	93～111
5. 試験検査システム	112～150
6. 製造システム(一般)	151～172
製造システム(無菌)	173～203
製造システム(生物由来)	204～230
製造システム(放射性)	231～258

チェックリストは4分冊としている。(但し、ページ番号は連番とした。)

システム査察チェックリスト(バージョン1.0)

- (1/4) : 上記サブシステム「1」「2」を含む
- (2/4) : 上記サブシステム「3」「4」「5」を含む
- (3/4) : 上記サブシステム「6(一般)」「6(無菌)」を含む
- (4/4) : 上記サブシステム「6(生物由来)」「6(放射性)」を含む

大項目1:システム名称:管理監督システム(品質システム)

中項目 1-1:組織

1-2:製品標準書

1-3:文書管理

1-4:出荷管理

1-5:変更管理

1-6:逸脱管理

1-7:品質情報・品質不良(苦情)

1-8:自己点検

1-9:回収処理

1-10:GMP教育訓練

1-11:製造販売業者との合意事項の遵守

1-12:品質方針

1-13:品質マネジメント構築文書

1-14:製品品質の照査

1-15:継続的改善(リスクマネジメント)

1-16:傾向分析

1-17:原材料ベンダー監査

1-18:経営トップの参画

1-19:内部監査

1-20:技術移転