

QMS 調査ガイドンス

平成17年度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)
「医療機器の GMP 監査手法の共通的なガイドラインの検討」分担研究班

目次

1. 目的
2. QMS 調査に係る薬事法及び関連通知等規定
 - 2.1 適合性調査に係る薬事法規定条項及び手続き
 - 2.2 医療機器等の承認事項の一部変更
 - 2.3 QMS 調査の対象及び実施時期
 - 1) QMS 調査の対象
 - 2) QMS 調査の実施時期
 - 3) 適合性調査権者
 - 4) 対象製造所
3. QMS 調査
 - 3.1 QMS 調査の基本的な考え方
 - (1) QMS 調査の対象のあり方
 - (2) 同一品目の定義
 - (3) 品目ごとの QMS 調査
 - 3.2 QMS 調査の方法
 - 1) QMS 調査の方法
 - 2) 登録認証機関における調査
 - (1) 調査の頻度
 - (2) 調査期間
 - 3) 実地調査と書面調査
 - 3.3 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム
 - 1) QMS 調査に係るサブシステム
 - 2) GHTF 文書におけるサブシステム
 - 3) FDA QSIT
 - 4) 登録認証機関における調査
 - 3.4 調査資料及び適合性調査申請時の添付資料
 - 1) 調査資料
 - 2) 適合性調査申請時の添付資料
 - 3) その他調査権者が必要とする資料
 - 4) 資料の事前提出
 - 5) 調査資料の使用言語
4. GMP/QMS 調査の具体的手順
 - 4.1 QMS 調査手順
 - 4.2 調査時における記録の確認の留意事項
5. 他の調査権者等の調査結果の活用
 - 1) QMS 調査における他の調査
 - 2) 他の調査権者等の QMS 調査結果の活用について
 - (1) 対象となる品質システム要求事項
 - (2) 調査権者等
 - (3) 活用判断基準
 - 3) 調査権者によって作成される調査報告書

別紙 1～19 略

1. 目的

平成17年4月からの改正薬事法の施行により、ISO13485 に準拠した QMS 省令が制定され、その省令への適合が医療機器及び体外診断用医薬品（以下「医療機器等」という。）の製造販売承認（認証）の要件となった。また、製造販売承認（認証）に係る QMS 適合性調査の実施主体（以下「適合性調査権者」という。）は、医療機器等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。）、都道府県又は登録認証機関となる。

本ガイダンスは、これら適合性調査権者に QMS 適合性調査の具体的手法を示すことを目的として、特に、限定した事項以外は登録認証機関による QMS 調査についても適用となる。

なお、本文中の二重線枠で囲まれた部分は、本 QMS 調査ガイダンスに関する引用文献の当該部分を示している。

2. QMS 調査に係る薬事法及び関連通知等規定

2. 1 適合性調査に係る薬事法規定条項及び手続き

医療機器等の製造販売承認（認証）申請時及び5年ごとの更新申請に係る QMS 適合性調査（以下、適合性調査という）についての、薬事法の規定条項及び手続きについては、表1のようにになっている。申請様式については、別紙1～8参照のこと。

表1 承認（認証）申請時に係る QMS 適合性調査規定条項及び申請手続き

適合性調査	規定条項	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	医療機器	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	第二十五(二) 体外診断用医薬品	
5年ごとの更新時	法第14条第6項	第二十五(一)	
外国製造医療機器等の承認申請時	法第19条の2第5項／規第22条、規第111条	医療機器	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	第五十七(二) 体外診断用医薬品	
5年ごとの更新時		第五十七(一)	
認証申請時 (指定管理医療機器等)	法第23条の2第3項／規第118条	医療機器	登録認証機関
一変認証申請時	法第23条の2第4項	第六十七(一) 体外診断用医薬品	
5年ごとの更新時	法第23条の2第3項	第六十七(二)	
外国製造医療機器等の認証申請時	法第23条の2第3項／規第118条	医療機器	登録認証機関
一変認証申請時	法第23条の2第4項	第六十七(三) 体外診断用医薬品	
5年ごとの更新時	法第23条の2第3項	第六十七(四)	

【参照】

- ・別紙1 様式第二十五(一) 医薬品／医薬部外品 適合性調査申請書
- ・別紙2 様式第二十五(二) 医療機器 適合性調査申請書
- ・別紙3 様式第五十七(一) 外国製造 医薬品／医薬部外品 適合性調査申請書
- ・別紙4 様式第五十七(二) 外国製造 医療機器 適合性調査申請書
- ・別紙5 様式第六十七(一) 指定管理医療機器 適合性 調査申請書
- ・別紙6 様式第六十七(二) 指定体外診断用医薬品 適合性 調査申請書
- ・別紙7 様式第六十七(三) 外国製造指定管理医療機器 適合性 調査申請書
- ・別紙8 様式第六十七(四) 外国製造指定体外診断用医薬品 適合性 調査申請書

2. 2 医療機器等の承認事項の一部変更

承認/認証事項の一部変更承認/認証申請、新規申請が必要な変更の範囲を別紙9～13に示す。

【参照】

- ・別紙9 平成17年2月16日薬食機発第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」第4 その他「3 一部変更承認申請について」及び別紙2
- ・別紙10 平成17年2月16日薬食機発第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」第4 その他「4 変更届について」及び別紙3
- ・別紙11 平成17年3月31日薬食機発第0331008号
「医療機器の製造販売認証申請に際し留意すべき事項について」第1 「1 2 備考欄」及び別紙第3
- ・別紙12 平成17年2月16日薬食機発第0216005号
「体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」第4 及び別紙3
- ・別紙13 平成17年3月31日薬食機発第0331010号
「体外診断用医薬品の製造販売承認申請に際し留意すべき事項について」第4 及び別紙3

2. 3 QMS 調査の対象及び実施時期

1) QMS 調査の対象

総合機構及び都道府県が調査権者となるQMS調査とは、下表の薬食監麻発第1130005号「GMP/QMS 調査要領について」第2に示されているとおりで、製造販売承認の該当医療機器等が対象であるが、製造販売承認の対象外の医療機器等であっても、QMS省令適用医療機器及び体外診断用医薬品であるものについては、69条調査の一環としてQMS調査の対象となるものであること。

なお、下記通知は、登録認証機関が行うQMS調査に適用されるものではないが、2. 項については、前述の表1に示すように次のように根拠法条項を読み替えることによって適用できる。

- ・法第14条第6項 → 法第23条の2第3項
- ・法第14条第9項 → 法第23条の2第4項
- ・法第19条の2第5項 → 法第23条の2第3項

○薬食監麻発第1130005号「GMP/QMS調査要領について」

第2. GMP/QMS調査の分類

1. GMP/QMS調査は、製造販売承認(製造販売承認事項の一部変更承認を含む。)又は輸出品の製造に関連して製造販売業者又は製造業者が申請して受けることと定められている調査(以下「適合性調査」という。)と、法第69条第1項若しくは第3項又は第69条の2第1項の規定に基づく立入検査等(以下「69条調査」という。)並びに第75条の2第1項第2号及び第3号、第75条の2第3項、第75条の4第1項第1号若しくは第2号又は第75条の4第3項において準用する第75条の2第3項の規定に基づく検査等(以下これらを総称して「立入検査等」という。))に分類されること。さらに立入検査等については、その目的等により「通常調査」と「特別調査」に大別される1。69条調査については薬事監視員又は法第69条の2第3項の政令で定める資格を有する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。)の職員が行うものであること。
2. 適合性調査については、さらに承認前適合性調査と承認後等適合性調査に分類され、それぞれ根拠となる法の条項ごとに次のような調査から構成される。
 - (1) 承認前適合性調査
 - ア. 承認申請に係る適合性調査(法第14条第6項根拠)
 - イ. 承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査(法第14条第9項において準用する第14条第6項根拠)
 - ウ. 外国特例承認申請に係る適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠)
 - エ. 外国特例承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第9項において準用する第14条第6項根拠)
 - (2) 承認後等適合性調査
 - ア. 既存承認に係る定期適合性調査(法第14条第6項根拠)
 - イ. 既存外国特例承認に係る定期適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠)
 - ウ. 輸出品製造に係る適合性調査(法第80条第1項根拠)
 3. 立入検査等は、次のように分類される。このうち、「通常調査」とは、定期的に医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断MS省令の規定を遵守していることを確認するものであり、「特別調査」とはその他予見できない事情により遵守状況を確認する必要がある場合において行われ(いわゆる“for-cause inspection”)、監視指導としての側面も併せ持つものであること。
 - (1) 「通常調査」
 - (2) 「特別調査」

- ア. 改善内容確認(適合性調査として行うものを除く。)
- イ. 回収着手報告、検定不合格、苦情等のあった品目(製品)に係る製造所における医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断QMS省令の遵守状況の確認
- ウ. その他

2) QMS調査の実施時期

QMS調査は、製造販売承認(認証)を受けようとする際、一変承認(認証)(適合性調査を行わない一変承認(認証)に係るものを除く。)を受けようとする際及び製造販売承認(認証)後5年ごと等に受けなければならないが、申請者の判断に基づき、適時、適合性調査権者と相談の上、適合性調査申請を行うことによってQMS調査を受けることができることとされている(平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号^{注1)})。

注1) : 薬食監麻発第0330001号通知より抜粋

○薬食監麻発第0330001号

第3 適合性調査

～

- 2. 適合性調査は、製造販売承認(認証)を受けようとする際、一変承認(適合性調査を行わない一変承認に係るものを除く。)を受けようとする際及び製造販売承認(認証)後5年ごと等に受けなければならないが、申請者の判断に基づき、適時、適合性調査の実施主体(以下「適合性調査権者」という。)と相談の上、適合性調査申請を行うことができること。

3) 適合性調査権者

医療機器等の適合性調査の調査権者は、薬事法上は次のとおりである(平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号)。

(1) 総合機構が行う調査

- ア. 外国製造所(外部試験検査機関等及び外部設計開発管理等(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。)
- イ. 国内に所在する、次の医療機器に係る製品の製造所(外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。)に関する調査
 - (ア) 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
 - (イ) 医療機器のうち、特別の注意を要するものとして厚生労働大臣が指定した医療機器(いわゆるクラスIV医療機器)
 - (ウ) 新医療機器(法第14条の4第1項第1号に規定するもの。同項の規定による再審査を受けたものを除く。)
- ウ. 国内に所在する、次の医薬品に係る製造所(外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。)に関する調査
 - (ア) 生物学的製剤(体外診断用医薬品を除く。)、国家検定医薬品、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品及び細胞組織医薬品(遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品、遺伝子組換え技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品、人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品及び人若しくは動物の細胞を培養する技術を応用して製造される医薬品を原料として使用する医薬品に係る製品の製造所については、当該製造業の許可権限が厚生労働大臣にある製造所に限る。)
 - (イ) 放射性医薬品
 - (ウ) 新医薬品(法第14条の4第1項第1号に規定するもの。同項の規定による再審査を受けたものを除く。)

(2) 都道府県知事が行う調査

- ア. 国内に所在する医療機器製造所(外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。)に係る調査のうち、(1)イ及び下記(3)イ.以外のもの。
- イ. 国内に所在する医薬品の製造所(外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。)に係る調査のうち、(1)及び下記(3)以外のもの。

(3) 登録認証機関が行う調査

- ア. 指定管理医療機器等たる体外診断用医薬品に係る製品の製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。）に関する調査
- イ. 指定管理医療機器等たる医療機器に係る製品の製造所（外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を含む。）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、医療機器等の製造販売承認（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^{注2)}。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が、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。別紙14～15参照

^{注2)}：薬食審査発第0330006号／薬食監麻発第0330005号における調査申請

○薬食審査発第0330006号／薬食監麻発第0330005号

記

1. 製造販売の承認若しくは一部変更の承認を受けようとするとき又は輸出用医薬品等の製造しようとするときのGMP適合性調査申請について
- (1) 医薬品（原薬たる医薬品を除く。）、医薬部外品又は医療機器（以下「医薬品等」という。）について、製造販売の承認を受けようとするとき、承認された事項の一部変更に係る承認（以下「一変承認」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しようとするときのGMP適合性調査申請については、原則として、承認若しくは一変承認を受けようとする品目又は製造しようとする品目ごとに行うこと。また、GMP適合性調査申請は、当該承認申請書等に記載されたすべての製造所等（原薬に係る製造所及び包装等区分の製造所、並びに外部において試験検査を行う施設並びに設計及び開発の管理（以下「設計開発管理」という。）を行う施設を含む。以下同じ。）に係るGMP適合性調査申請を、それぞれの製造所等のGMP適合性調査の実施主体（以下「適合性調査権者」という。）に対して行うことを原則とすること。

3. QMS 調査

3. 1 QMS 調査の基本的考え方

この調査ガイダンスでいうQMS調査とは、GMP/QMS調査要領に規定するQMS調査及び登録認証機関が行うQMS調査、すなわち、承認（認証）前又は承認（認証）後等において、承認（認証）に係る製品に係る製造所の製造管理及び品質管理に関する基準（QMS省令）への適合性を確認することと定義されている。

(1) QMS調査の対象のあり方

GMP/QMS調査要領の表2に準じ、以下のようになる。

本通知は、登録認証機関が行うQMS調査には適用されていないが、同様の考え方で調査を行うことが望ましい。

○薬食監麻発第1130005号「GMP/QMS調査要領について」

第4 GMP/QMS調査のあり方

6. 調査の対象：特定の品目（製品）についての調査とするか、製造所全体の調査とするかについては、その調査の目的を十分に踏まえ、原則として表2の分類によること。

表2 GMP/QMS調査の対象のあり方

調査の分類			調査対象のあり方	
適合性調査	承認前適合性調査		承認（承認事項一部変更承認）申請に係る品目（製品） ただし当該製造所として初回の調査である場合においては製造所全体	
	承認後等適合性調査	輸出品製造	初回	適合性調査申請に係る品目（製品） ただし当該製造所として初回の調査である場合においては製造所全体
			2回目以降	適合性調査申請に係る品目（製品）、又は適合性調査を受けなければならない品目（製品）をまとめた製造所全体、特に前回調査以降変更等があった部分に重点
	既存定期	既定期	初回	適合性調査申請に係る品目（製品）、又は適合性調査を受けなければならない品目（製品）をまとめた製造所全体
2回目以降			適合性調査申請に係る品目（製品）、又は適合性調査を受けなければならない品目（製品）をまとめた製造所全体、特に前回調査以降変更等があった部分に重点	

立入検査等	通常調査	初回	製造所全体
		2回目以降	製造所全体、特に前回調査以降変更等のあった部分に重点
	特別調査	調査目的による	

(1) 製造所全体について調査を行うときは、各工程等について代表的な品目(製品)を選定し、文書又は記録の適切なサンプリングを行う等により、少なくとも数品目(製品)をカバーするように調査を計画し、実施すること。

(2) 前回調査以降変更等のあった部分に重点を置いて調査を行うときは、医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断QMS省令の規定に基づき変更、逸脱等が適切に管理されているかについて確認することとなる。例えば、逸脱の記録、品質部門による変更の承認(特に試験検査方法等について)の記録、不合格品に係る記録、参考品の試験検査記録、回収処理記録等を重点的に調査すること。変更がないとされた場合においても、製造方法、規格及び試験方法、品目(製品)仕様等が製造販売承認(届出)事項に適合していることを確認することとなる。例えば、成分及び分量について変更がないとされているときにおいても、製造記録のほか、製品等の試験検査記録、設備器具の保守点検記録等を調査すること。また、変更がなされていた場合における重大な不備として想定し得るものとしては、バリデーションの未実施、製造販売業者に連絡せずに行った重大な変更等が挙げられること。

7. 承認前適合性調査: 承認前適合性調査を行うときは、申請事項のうち医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断QMS省令に係る事項の確認も調査事項となる。調査権者は、承認審査に係る標準的事務処理期間等、承認前調査における留意事項を踏まえ、承認権者とも適宜連絡の上で適切に対処すること。

(2) 同一品目の定義

QMS省令の規定に基づき確立される品質管理監督システムは、製造所全体を対象とするものであり、当該製造所において製造される複数の製品を包括するものであることが通例である。このため、承認後等適合性調査においては、平成17年3月30日薬食審査発第0330006号/薬食監麻発第0330005号^{注3)}にもあるとおり、同一の一般的名称のものをひとつに括ったカテゴリーごとにまとめて行うことが示されている。

注3) : 薬食審査発第0330006号/薬食監麻発第0330005号における同一品目の定義

<p>○薬食審査発第0330006号/薬食監麻発第0330005号</p> <p>記 1.</p> <p>(6) 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。</p>

(3) 品目ごとのQMS調査

承認(認証)前QMS調査においては、初回は製造所全体のQMS適合を確認し、2回目以降のQMS調査においては、通例、「製品実現」要求事項及びその関連事項への適合性の確認を行うことに重点が置かれるが、他の要求事項、例えば、教育訓練、業務運営基盤、是正措置等についても対象となることがあると考えられる。

3. 2 QMS調査の方法

1) QMS調査の方法

QMS調査の方法については、GMP/QMS調査要領の第4に準じ、以下のようなになる。

本通知は、登録認証機関が行うQMS調査に適用されるものではない。

<p>○薬食監麻発第1130005号「GMP/QMS調査要領について」</p> <p>第4. GMP/QMS調査の方法</p> <p>1. 調査権者は、GMP/QMS調査を、目的、製造所の規模、品目(製品)数、剤型、過去の調査実績等を考慮して適切に実施すること。</p> <p>2. 調査の頻度 : 調査権者は、医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断QMS省令等関係法令の最新の要求事項についての認識不足による重大な不備の発生を防止する観点からも、一の製造業者の製造所につき概ね2年に一度は調査を行い調査間隔が3年を超えないようにし、一許可期間内に当該製造所の製造管理及び品質管理の主たる構成要素(サブシステム)一通りについて調査がなされていること(一許可期間内に複数の部分調査をあわせてサブシステム一通りをカバーすることでも差し支えないこと)を調査の頻度の標準とした上で、表 1に掲げる事項を勘案の上、柔軟に対応すること。</p>
--

表 1 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

事項分類	具体例
品目(製品)種類	剤型、生物由来医薬品等か否か、用量の少ないもの、治療域の狭いもの、特殊な製剤技術によるもの等
工程内容	滅菌・無菌操作の有無、作業環境管理内容等
その他製造所の状況	職員数等
変更履歴	適合性調査を受ける必要がある製造販売承認事項一部変更のほか、交叉汚染、混同等のリスクに影響を及ぼし得る次のような変更 <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造所所有者(製造業者等)の変更 ・ 製造所の変更(場所等) ・ 品質に影響を及ぼし得る構造設備の変更 ・ 品質に影響を及ぼし得る責任者等の変更 ・ 新たなカテゴリーの品目(製品)の追加 ・ 新たな教育訓練を要する新しい設備器具の導入 ・ その他
製造所履歴	初回調査か否か、前回調査結果、前回調査以後の回収や品質情報等の有無及び内容、他の調査権者等の調査結果、前回調査から経過した期間、外国等当局からの情報等
品目(製品)履歴	副作用報告又は不具合報告その他市販後に得られた情報、一斉監視指導結果、外国等当局からの情報等

3. 調査期間: 初回の調査については、一通りの要求事項への適合状況を包括的に調査することとなることから、原則として2日間以上の調査期間が必要になると考えられるものであること。その他の調査については、表 1に掲げる事項を勘案の上、調査権者が責任をもって決定すること。
4. 実地調査と書面調査: 適合性調査権者は、申請を受けて、表 1に掲げる事項を勘案し、いずれによるかを決定し、申請者に伝えること。適合性調査申請を受けた日から過去2年間に、当該製造業者の製造所において実地のGMP/QMS調査を実施していない場合においては、原則として実地調査を行うものとする。ただし、法の遵守状況、管理状況等を勘案し上記にかかわらず実地調査によっても差し支えないこと。

2) 登録認証機関における調査

- (1) 調査の頻度: 表 1に示すように、法第 23 条の 2 第 3 項において当該認証取得後、5 年経過ごとに登録認証機関の書面による調査又は実地の調査を受けなければならないとなっている。承認品目においても同じ要件となっている。「GHTF 法的監査指針^{注4)}」においても、下記のように規定しており、通知「GMP/QMS 調査要領について」の記載と同様に、一の製造業者の製造所につき概ね 2 年に一度は調査を行い調査間隔が 3 年を超えないように調査することが望ましい。

^{注4)}: GHTF SG 4 文書における定期監査

OGHTF SG4 (99) 28 最終文書「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

8.2 定期監査(Surveillance audit)

以前に監査を実施した施設に対して定期監査をおこなう場合には、その品質システムについての完全な監査、または部分監査のいずれを実施してもよい。

定期監査を実施する頻度(時間的な間隔)は、以下に基づいて定める。

- a) 当該医療機器の意図した用途に関連する危険性
- b) 監査すべ品質システム要素の数
- c) 監査すべ品質システム要素の性質
- d) 以前に実施した監査の範囲及びその結果
- e) 入手した当該機器に関する市販後の監視データが、その品質システムに対して不適合の可能性を示している場合

定期監査の実施間隔は3年を超えるべきではない。しかし高度に危険性を有する機器については2年を超えるべきではない。

- (2) 調査期間: 登録認証機関は、ISO9001:2000 に係る QMS 適合性に係る初回調査について、下記 IAF Guidance on the Application of ISO/IEC Guide 62:1996 Annex 2^{注6)} の審査工数表に基づく調査を行っている。

OIAF Guidance on the Application of ISO/IEC Guide 62:1996 Annex2

初回審査の審査工数を決定するプロセスの指針(ISO9001:2000)

従業員数 注1	初回審査の審査 工数 注2, 3	付加及び削減要因	合計審査工数
1-10	2		
11-25	3		

26-45	4		
46-65	5		
66-85	6		
86-125	7		
126-175	8		
176-275	9		
276-425	10		
426-625	11		
626-875	12		
876-1175	13		
1176-1550	14		

～以下、省略～

注1. この表で言う「従業員数」は、品質マネジメントシステムで記載されている審査登録対象の範囲を支援する業務活動を行っているすべての個人をいう。すべての交替勤務に対する合計従業員数が、審査工数決定のための出発点である。
～以下、略～

注2. 「審査工数」は、審査員又は審査チームが計画作成(適切な場合には、現地へ赴かずに行う書類審査を含む)に費やす時間、組織・その要員・記録・文書及びプロセスとのインターフェース、及び報告書作成に費やす時間を含む。通常、このような計画作成及び報告書作成に係る合計工数によって、現地における合計工数が、審査工数表に示す工数の90%以下となることが望ましい。計画作成及び／又は報告書作成に対しての追加の工数が必要な場合、このことは現地での工数を削減する正当な理由とはならないであろう。審査員の出張のための移動時間は、この計算には含まれず、表に示す審査工数に対して上乗せとなる。

注3. 表で言う「審査工数」は、審査に費やされる「審査員・日」を単位として表されている。1審査員・日は、典型的には、8時間の通常労働日である。最初の計画段階においては、労働日当たりの時間を長く計画することによって、採用する工数を削減するという事は許されない。

3) 実地調査と書面調査

1) と同様に、薬食監麻発第 1130005 号「GMP/QMS 調査要領について」通知により運用するのが望ましい。

3. 3 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム

1) 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム

「GMP/QMS 調査要領について」通知の第 4、9. に準じ、以下のようになる。

「GMP/QMS 調査要領について」通知の第 4、2. にあるように“一許可期間内に当該製造所の製造管理及び品質管理の主たる構成要素(サブシステム)一通りについて調査がなされていること(一許可期間内に複数の部分調査をあわせてサブシステム一通りをカバーすることでも差し支えないこと)を調査の頻度の標準とした上で、表 1 に掲げる事項を勘案の上、柔軟に対応すること。”である。

本通知は、登録認証機関が行う QMS 調査に適用されるものではない。

○薬食監麻発第 1130005 号「GMP/QMS 調査要領について」

第 4. GMP/QMS 調査の方法

9. 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム: 製造所全体についての QMS 調査については、製造管理及び品質管理の主たるサブシステム(表 4)を勘案して行うことにより、機器・体外診 QMS 省令の個々の要求事項への適合性に加え、確立されている品質管理監督システムが効果的に機能しているかを総合的かつ効率的に評価すること。一調査において、「管理監督サブシステム」については必ず、そのほか主要なサブシステム 6 のいずれか一以上を調査の対象とするようにすること。結果として不備が見出されたサブシステムにおいては適宜重点的に調査を行うこと。

表 4 機器・体外診 QMS 調査に係るサブシステム(第 2 章のみ)

サブシステム	関連する主な機器・体外診 QMS 省令要求事項
1. 管理監督	第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 2 章第 3 節 管理監督者の責任 第 2 章第 4 節 資源の管理監督 第 2 章第 6 節 測定、分析及び改善 ※適合性調査の場合においては、GMP 省令の要求事項
2. 設計開発管理	第 2 章第 5 節 製品実現
3. 製品	第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 2 章第 5 節 製品実現
4. 製造	第 2 章第 2 節 品質管理監督システム 第 2 章第 4 節 資源の管理監督 第 2 章第 5 節 製品実現

	第2章第6節 測定、分析及び改善
5. CAPA Corrective and Preventive Actions (是正措置及び予防措置)	第2章第2節 品質管理監督システム 第2章第3節 管理監督者の責任 第2章第5節 製品実現 第2章第6節 測定、分析及び改善
6. 購買管理	第2章第5節 製品実現
7. 文書記録	第2章第2節 品質管理監督システム
8. 製品受領者	第2章第5節 製品実現 第2章第6節 測定、分析及び改善

2) GHTF 文書におけるサブシステムの監査^{注5)}

次のように指針として規定されている。

^{注5)} : GHTF SG4 文書におけるサブシステム監査

○ GHTF/SG4/N30R16:2005 提案文書「医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針 パート2 : 法的監査戦略	
6.2 品質マネジメントシステム及びサブシステムの監査	
規格の個々の要求事項よりも、品質マネジメントシステムの総合的な有効性に焦点を合わせるべきである。サブシステム又は活動は、監査をより管理し易い部分に分割するために、明確にしておく。	
サブシステム又は活動及びそれらに対応する ISO 13485 の条項は、次の通りである。	
サブシステム又は活動	ISO 13485:2003 の節及び従属節 (関連)
1. マネジメント	4、5、6、7、8
2. 設計・開発	7
3. 製品設計文書	4、7
4. 製造及びプロセス管理 (該当する場合、滅菌を含む)	4、6、7、8
5. 是正処置及び予防処置	4、5、6、7、8
6. 購買管理	7
7. 文書化及び記録	4
8. 顧客関連プロセス	7
表 1 : サブシステム及び関連する節	

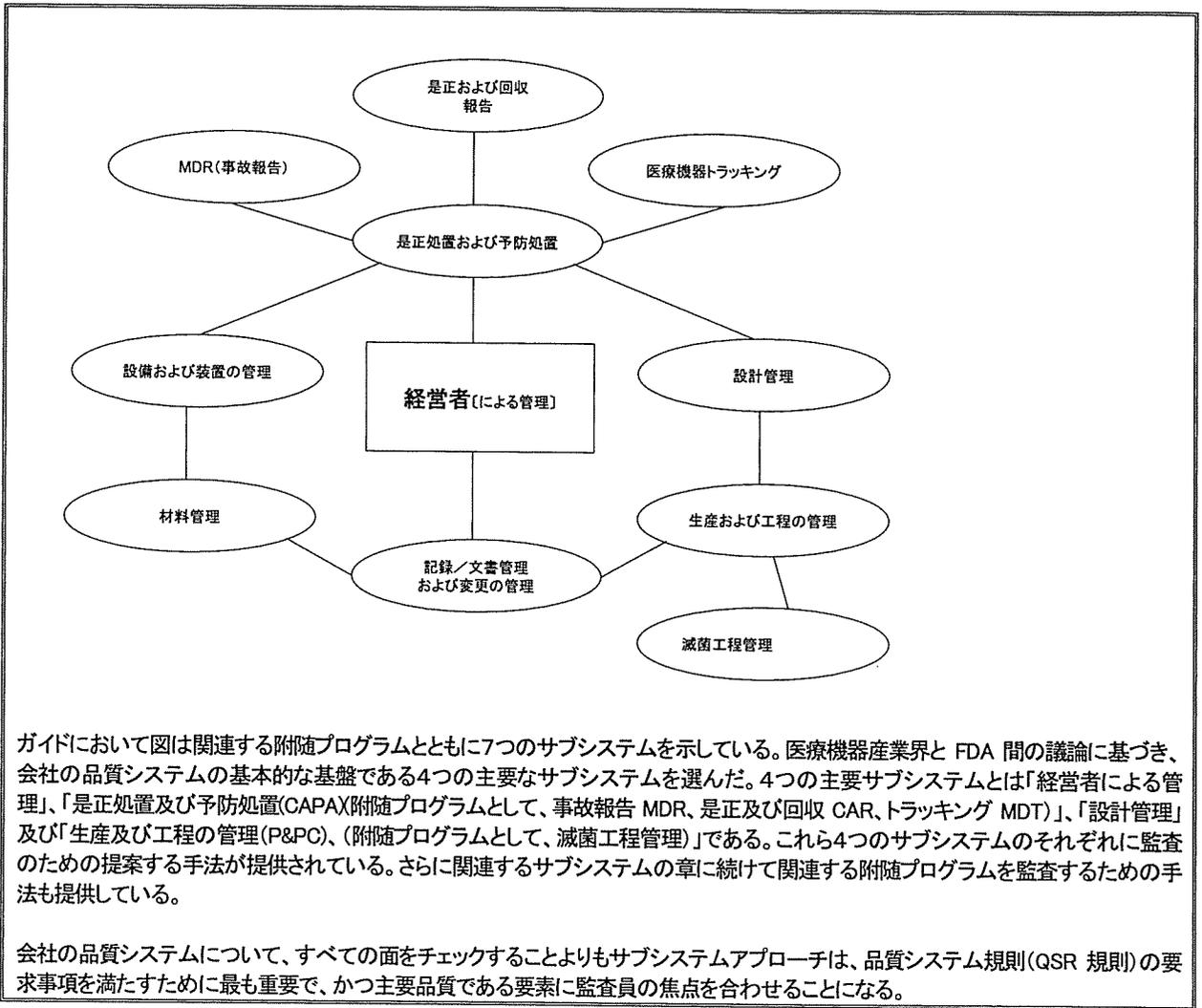
3) FDA QSIT

FDA は、医療機器製造業者が品質システム規則 (QSR 規則 21CFR パート 820) 及び関係規則に適合していることを監査する手引き^{注6)}を提供している。

会社の品質システムの主要要素を集中的に監査することができれば、監査員はその品質システムを効率的に、かつ効果的に評価できるとして次のような監査方式を採っている。

^{注6)} : FDA QSIT におけるサブシステム監査

OFDA 「品質システム監査ガイド(QSIT ガイド)対訳版 (医機連発行) より
QSIT サブシステム監査の実施



4) 登録認証機関における調査

国際的にも、品質システムを効率的に、かつ有効に評価できる方式であり、一許可期間内に当該製造所の製造管理及び品質管理の主たる構成要素（サブシステム）一通りについて調査がされるようにサブシステム調査をすることが望ましい。

3. 4 調査資料及び適合性調査申請時の添付資料

1) 調査資料

「GMP/QMS調査要領について」通知の第4 10. に準じ、以下のようになる。

下記通知は、登録認証機関が行うQMS調査に適用されるものではないが、申請する側の製造販売業者にとっては、同一QMSの要求事項の調査資料であり、登録認証機関が行うQMS調査についても同様に扱うことが望ましい。

○薬食監麻発第1130005号「GMP/QMS調査要領について」

第4. GMP/QMS調査の方法

10. 調査資料: 調査実施者が必要に応じ調査対象者11から入手できる資料としては表5に掲げるものが考えられること。承認前適合性調査又は初回輸出品製造に係る適合性調査の場合においては、より品目(製品)に重点を置き、品目(製品)の製造販売承認申請又は製造販売届出において引用される原薬等登録原簿等、必要な情報の収集に努めること。実地調査を行うこととした場合においては、当日の調査を効率的に進める観点から必要な資料を得て事前に準備を進めること。

また、立入検査等の場合においてもこれに準じて必要な情報の事前入手に努めること。

表 5 調査資料の類型

調査資料の類型	具体例
1. 管理監督	<ul style="list-style-type: none"> GQP省令の規定に基づく当該製造業者等の管理監督に関する情報(第7条の取決めの写し、第9条第5項第1号の取決めの写し、前回調査以降における第9条第5項第3号口の記録、第10条第1項第1号の記録、第10条第2項第2号の記録、第10条第3項第1号の記録、第10条第4項の文書指示、第11条第1項第5号の記録、第11条第2項第3号の措置、第13条第2項の記録、第16条第1号の文書の承認、配布等(第20条及び第25条第1項に

	<p>において準用する場合を含む。))</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ GMP/QMS組織図(医薬品・医薬部外品GMP省令第6条第4 項に基づく文書等)、調査対象組織とその要員数 ・ 品質管理監督システム基準書の写し
2. 構造設備	<ul style="list-style-type: none"> ・ 構造設備の概要一覧表 ・ 製造所付近略図 ・ 製造所敷地内の建物の配置図 ・ 製造所平面図(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、人と物との動線、清浄度区分、差圧管理の状況等) ・ 器具一覧表 ・ 放射性医薬品を取り扱う場合においては、放射性医薬品の種類及び放射性医薬品を取り扱うために必要な設備の概要
3. 製造工程	<ul style="list-style-type: none"> ・ 工程の詳細に関する情報(製造方法のフロー図、重要工程における工程内試験の概要(必要に応じ工程管理値)及び製造用水の製造フロー)
4. 措置等	<ul style="list-style-type: none"> ・ 重大又は予期せぬ逸脱が生じた際に講じた措置等の概要 ・ バリデーションの実施状況 ・ 前回調査以降における、法第77条の4の2第1項に基づく副作用等報告のうち調査対象製造所における製造管理又は品質管理に係るもの、法第77条の4の3の回収着手報告、GQP省令第10条第2項(第25条において準用する場合を含む。以下同じ。)の製造業者等の定期確認の結果採った改善措置、GQP省令第10条第3項及び第4項の製造業者等における変更の評価及び改善措置、GQP省令第11条第1項及び第2項の品質情報の処理及び危害発生防止措置等、製造販売業者が調査対象製造業者等に関して採った措置の概要 ・ 前回調査以降における、法第77条の4の3の回収着手報告、医薬品・医薬部外品GMP省令第14条(第32条において準用する場合を含む。以下同じ。)の変更管理、第15条の逸脱管理、第16条の品質情報及び品質不良等の処理、第18条の自己点検、機器・体外診断MS省令第20条(第80条において準用する場合を含む。以下同じ。)の管理監督者照査の結果採った措置、第62条の改善、第63条の是正措置、第64条の予防措置、第69条の是正措置等、製造業者等が調査対象製造所に関して採った措置の概要 ・ 過去2年以内の他の調査権者による措置情報(調査結果報告書の写し、警告書の写し等)
5. 文書記録	<ul style="list-style-type: none"> ・ 文書記録の管理体系図

2) 適合性調査申請時の添付資料

薬食監麻発第 0330001 号^{注7)}において、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して次のものが示されている。

^{注7)}：薬食監麻発第 0330001 号における適合性調査申請に当たっての添付資料

<p>○薬食監麻発第0330001号</p> <p>第3 適合性調査</p> <p>9. 適合性調査申請に当たっての添付資料については、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」と規定されているところであるが、この取扱いについては次のとおりとすること。</p> <p>(1)製造販売承認(認証)申請、一変承認申請及び輸出用医薬品等の輸出届出に伴う適合性調査</p> <p>ア. 当該適合性調査の申請の日から過去2年間に実施されたGMP/QMS調査(他の適合性調査権者等が実施した調査を含む。)に係る適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し</p> <p>イ. 外国製造所に係る調査にあつてはMRAを締結している国等における製造所については当該MRAに基づく相手国等の適合性証明書又はGMP/QMS調査報告書の写し等、MOU等の交換を行っている国等における製造所については当該MOU等に基づく相手国等の証明書又はGMP/QMS調査報告書の写し等、及びこれら以外の国等における製造所についてはWHO証明書、ISO13485:2003適合証明書、その国等の当局による適合性証明書等</p> <p>ウ. 申請品目の製造販売承認申請書(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</p> <p>エ. その他、適合性調査権者が必要とする資料</p> <p>(2)製造販売承認(認証)後5年ごと及び輸出用医薬品等の輸出届出後5年ごとに実施する適合性調査</p> <p>ア. (1)ア. 及びイ. の資料</p> <p>イ. 製造販売承認書(輸出用医薬品等の輸出届出に基づく場合は、その届出書)添付資料の写し</p> <p>ウ. 過去5年間の一変承認書の写し</p> <p>エ. 過去5年間の軽微な変更届書の写し</p> <p>オ. 二以上の品目に係る申請を同時に行うときは、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、ア. 及びイ. 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。)</p> <p>カ. 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)</p> <p>キ. 宣誓書(別紙1-3-1)…別紙17</p> <p>ク. その他、適合性調査権者が必要とする資料</p>
--

3) その他調査権者が必要とする資料

例としては以下があげられる。

- 品質管理監督システム基準書
- 製造所の業許可申請書類の写し

4) 資料の事前提出

調査権者は、調査の効率向上のために必要な場合には、上記資料とは別に申請者に参考資料として事前に提出を求めることができる。

5) 調査資料の使用言語

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日本語により作成する必要がある。なお、添付資料に限り、外国語の原文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も可能である。

登録認証機関によっては、英語等の外国語での資料提出でも差し支えないとしているところもあるが、法第 23 条の 5 による厚生労働大臣への報告に支障がない範囲内とすること。

4. GMP/QMS 調査の具体的手順

薬食監麻発第 1130005 号は、総合機構及び都道府県が行う QMS 調査についての調査要領であり、具体的手順が第 5 に示されている。一方、登録認証機関が行う調査手順は、ISO 19011:2002「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」に示されているので、表 2 に対比して示す。

4. 1 QMS 調査手順

薬食監麻発第 1130005 号通知は、総合機構及び都道府県が行う QMS 調査に適用されるものであるが、登録認証機関においては ISO9001:2000 の監査を行うための ISO 19011:2002 が活用されている。具体的な手順については、基本的に同じで調査報告書の名称等が異なるだけである。

調査に当たっては、次の事項に考慮して実施することが望ましい。

- 申請者は、複数の調査権者から同一 QMS 省令への適合性調査を受けることになるので、表 2 の記載事項に従い、計画的、効率よく調査を実施する必要がある。
- 調査報告書の作成に当たっては、調査権者の必要性にあった手順を採用することになるが、5. 項に示すように総合機構及び都道府県が作成する「QMS 調査指摘事項書」及び登録認証機関が作成する「審査報告書」の記載事項については、双方の規定事項を最小限確実にする必要がある。

表 2 QMS 調査の具体的手順に関する薬食監麻発第 1130005 号/ISO19011:2002 の比較

第 5 QMS 調査の具体的手順 (薬食監麻発第 1130005 号)	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(ISO 19011:2002) の要点
1. GMP/QMS調査は、事前準備、調査の実施、調査実施後の措置及び指導等、調査結果報告書の作成、報告書等の送付といった手順から構成される。具体的内容は以下のとおりであること。	5.3.3 監査プログラムの手順 手順では次の事項に対処することが望ましい。 a) 監査を計画し、スケジュールを作成 b) 監査員及び監査チームリーダーの力量を保証 c) 適切なチーム選定と役割及び責任の割り当て d) 監査実施 e) 該当する場合、フォローアップ実施 f) 記録の維持 等
2. 基本方針の策定:調査権者は、調査の目的を明確にするほか、表 1に掲げる事項を勘案し、実地によるか書面によるか等、調査の基本方針を決定すること。また、製造所の製品、製造工程の内容等から調査実施者の安全上懸念される事項がある場合においては、適切な措置(特定の薬剤に過敏症を有している者を当該薬剤に係る調査から外すこと、放射性物質を扱う場所、放射線を放出する製品の試験検査を行う場所、放射線滅菌を行う場所等を調査させるに当たりフィルムバッジ、熱蛍光線量計(TLD)等を携帯させること、細菌、ウイルス等に感染のおそれのある場所、有毒ガスの発生のおそれのある場所等を調査させるに当たり製造所の衛生管理基準を遵守すること等注意徹底すること	6.2.2 監査の目的、範囲及び基準の明確化 監査プログラムの全体的な目的の枠内で個々の監査は、文書化された目的、範囲及び基準に基づいていることが望ましい。 監査の目的は、その監査で何を達成するのかを明確にするものであり、次の事項を含めてもよい。 a) 被監査者のマネジメントシステム又はその一部の監査基準への適合の程度の判定 b) 法令、規制及び契約上の要求事項への適合を確実にするためのマネジメントシステムの能力の評価 c) 特定の目的を満たす上でのマネジメントシステムの有効性の評価 等

<p>等)を講じること。</p> <p>3. チーム編成:調査権者は、調査ごとに、様々な製造所の調査経験があり調査の管理能力があると認められた者を調査実施責任者として指名すること。調査実施責任者は、調査の実施全般のほか、講評、指摘事項の伝達、調査結果報告書の作成に責任を有するものであること。調査権者は、原則として1名以上の調査権者の職員のほか必要に応じ関係する分野の専門家を確保し調査チームを編成すること(調査実施者間の専門性・経験の相互補完、調査実施者の安全確保の観点からも2名以上のチームとすることが望ましい。)。また、相互承認協定(以下「MRA」という。)締結国等の当局の職員、関連機関の職員等調査実施者ではない者が調査にオブザーバーとして参加することについては、調査を受ける製造所に係る製造業者等及び調査実施責任者が認める場合に限り調査に参加することができること。調査権者は、オブザーバーに対し守秘義務の遵守等必要な事項を指示し、オブザーバーはこれに従うこと。</p>	<p>6.2.4 監査チームの選定 監査チームの規模及び構成を決めるに当たって、次の事項を考慮することが望ましい。</p> <p>a) 監査の目的、範囲、基準及び予測される期間</p> <p>b) 監査の目的を達成するために必要な監査チーム全体としての力量</p> <p>c) 該当する場合、法令、規制、契約及び認定／審査登録の要求事項審査する範囲の技術専門家を審査チームに加えてもよい。等</p>
<p>4. 調査計画の策定:調査権者は、調査実施責任者に調査に関する情報を十分に収集、分析させ、調査チーム内で調査の進め方につき入念に意思疎通(例:「トップダウン」によるか「ボトムアップ」によるか等)を図らせ、利用可能な資源と時間を勘案の上で下記の事項を盛り込んだ調査計画を立てさせること。調査計画については、必要に応じて調査対象製造業者等に伝達し、合理的かつ的確な調査の実施に努めるようにすること。調査計画の内容は調査の現場での状況に柔軟に対応できるようなものとし、実際に変更があった場合においては調査対象製造業者等の責任者にその旨伝達すること。</p> <p>(1) 調査実施者の氏名及び職名並びに調査における役割</p> <p>(2) 調査の目的</p> <p>(3) 調査日時・場所(別途書面調査を行うときはそれについての事項を含む。)</p> <p>(4) 調査対象製造所(当該製造所に関連する外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等を併せて調査する場合(適合性調査の場合においては申請書、GMP/QMS調査指摘事項書、調査結果報告書のいずれも別になること。))においては併記しておくこと。調査対象製造所が複数の品質管理監督システムに関わっているときはいずれのシステムかを特定すること。)</p> <p>(5) 調査において用いる言語(日本語とどの言語との通訳を手配するか)</p> <p>(6) 調査の範囲</p> <p>① 特定の品目(製品)の調査:調査対象サブシステム、それぞれにおける該当工程(必要に応じ作業所、区域、組織、文書・記録等を特定)</p> <p>② 製造所全体の調査:調査対象サブシステム、それぞれにおける重要工程と代表製品</p> <p>(7) 主たる調査事項ごとの所要時間(予定)</p> <p>(8) 講評の時間(予定)</p> <p>(9) 調査結果報告書の交付日(予定)</p>	<p>6.4.1 監査計画の作成 監査計画は、次の事項を網羅することが望ましい。審</p> <p>a) 監査の目的</p> <p>b) 監査基準及び関連の基準文書</p> <p>c) 監査を受ける組織単位、部門単位及びプロセスの特定を含む監査範囲</p> <p>d) 現地監査を行う日時及び場所</p> <p>e) 被監査者との会議を含む、現地監査活動の予定の時刻及び所要時間</p> <p>f) 監査チームメンバーと及び同行者の役割と責任</p> <p>g) 監査の重要な領域への適切な資源の割当て 等</p>
<p>5. 事前通知:調査権者は、GMP/QMS調査を行うにあたっては、原則として調査通知書(別紙2)の写しのほか、更衣サイズ等の必要な情報を調査対象製造業者等に提供することにより、事前通知を行うこと。なお、製造販売業者からの申請に基づく適合性調査の場合においては、当該製造販売業者に対し事前通知を行うものとし、当該製造販売業者が調査対象製造所へ伝達すること。立入検査等の場合においては、必要な文書及び記録の効率的な閲覧、必要な職員の出席等を調査の際に確保し合理的かつ的確な調査の実施に資することを目的として原則1週間前までにすること。69条調査を行うに当たっては、法第69条第5項又は法第69条の2第4項の身分を示す証明書を携帯する職員以外の者が調査実施者として加わるときは予め調査対象製造業者等</p>	<p>6.2.5 被監査者との最初の連絡 監査プログラムの管理責任者又は監査チームリーダーがその連絡を行うことが望ましい。</p> <p>a) 被監査者の代表者との連絡窓口</p> <p>b) 監査の実施上の権限を確認する</p> <p>c) 提案された日程及び監査チームの構成に関する情報を与える</p> <p>d) 記録を含む関連する文書の閲覧を要請する</p> <p>e) 適用される現地の安全規則を求める 等</p>

<p>の同意を得ておくこと。ただし調査権者が事前通知を行っても上記目的を達成することが困難であるときその他調査権者が不要と認めるときは事前通知を行わないこともあり得る。なお、事前通知は、調査権者がその責任において主体的に行うものであり、いわゆるアポイントをとるという趣旨のものではないこと(ただし合理的な内容であれば調査対象者からの相談に適宜応じること)。実際に調査を行った際には、必要な文書及び記録が閲覧できたか、必要な職員が出席していたかについて調査結果報告書に記載をし、次回調査時における事前通知の有無の判断に資するようにすること。</p>	
<p>6. 実地調査は、原則として次のような手順で進行する。</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 立入りの理解確保 (2) 調査基本事項確認 (3) 調査実施 (4) 講評、調査指摘事項書の交付 (5) 改善計画書及び改善結果報告書の徴収、改善内容確認(調査) (6) 調査結果報告書作成、写しの交付、台帳記録(薬事監視指導要領に定める処分台帳への記録を含む。) 	<p>6.5 現地監査活動の実施</p> <p>6.5.1 初回会議の開催 初回会議は、被監査者の経営層、又は適切な場合には監査を受ける部門若しくはプロセスの責任者が参加して開催することが望ましい。</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 監査計画を確認 b) 監査活動をどのように実施するかを要点を紹介 c) 連絡窓口を確認 d) 被監査者が質問する機会を提供 <p>6.5.2 監査中の連絡 監査チームリーダーは、監査の進捗状況及び懸念事項を被監査者及び適宜監査依頼者に定期的に連絡することが望ましい。</p> <p>6.5.3 案内業及びオブザーバーの役割及び責任</p> <p>6.5.4 情報収集及び検証</p> <p>6.5.5 監査所見の作成</p> <p>6.5.6 監査結論の作成</p> <p>6.5.7 最終会議の開催</p>
<p>7. 立入りの理解確保: 製造所に立ち入るに当たり、調査通知書を(適合性調査の場合においては、適合性調査申請書の写しとともに)提示し、調査対象製造所から立入りについての理解を得ること。</p>	<p>6.5.1 初回会議の開催 実用上の手引き-初回会議が示されている。</p>
<p>8. 調査基本事項確認</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 調査対象製造業者等の責任者に対し、各調査実施者の氏名、職名及び所属を自己紹介、調査実施者と調査対象製造業者等双方の連絡窓口の確認 (2) 調査通知書を手交し、調査の目的と調査事項の説明 (3) 調査手順の説明 (4) 上記について、調査実施者と、調査対象製造業者等の責任者との間で確認 (5) 調査実施者のための資源(打合せのための会議室等)の確認 (6) 講評のための段取りの確認 (7) 調査実施者の打合せ時間、各日の調査終了予定時刻の決定 (8) 初回の調査の場合においては、基本的な申請事項等(調査対象製造業者等の氏名及び住所等)の確認 (9) 組織図、製造管理及び品質管理の概要(QMS調査の場合においては品質方針、品質管理監督システム基準書等の概要)、前回調査以後の変更、前回調査時において不備とされた事項の改善の内容等について、調査対象製造業者等の責任者から概要説明 	<p>6.5.1 初回会議の開催 実用上の手引き-初回会議 会議では、監査チームリーダーが議長を務め、次の事項を適宜考慮することが望ましい。</p> <ol style="list-style-type: none"> a) 参加者及びその役割の概要の紹介 b) 監査の目的、範囲及び基準の確認 c) 監査の時間割及び被監査者とのその他関連する取決め事項の確認 d) 監査実施の方法及び手順 e) 監査チームと被監査者との正式な連絡窓口の確認 f) 監査中に使用する言語の確認 g) 監査中は、監査の進捗状況を被監査者に常に知らせることの確認 h) 監査チームが必要とする資源及び施設が利用可能であることの確認 i) 機密保持に関係する事項の確認 j) 監査チームのための関連する作業安全、緊急時及びセキュリティの手順の確認 k) 案内役の手配状況、その役割及び氏名の確認 l) 不適合の等級付けを含む報告の方法 等
<p>9. 調査実施</p> <ol style="list-style-type: none"> (1) 調査権者は、調査期間中の調査実施者からの照会等の連絡に対応できるような体制を整備しておくこと。 (2) 調査実施者は、友好的な雰囲気醸成に努めること。 (3) 調査チームは、チームとしての能力を最大限発揮できるようにし、調査実施者間のお互いの意思疎通を図り(適宜席を外して意見交換を行うこと、調査実施者が二手以上に分かれて別の場所を調査するときに調査実施責任者から他の調査実施者に対し調査のポイントを指示すること等)、対応・見解の整合性を確保すること。 (4) 調査実施責任者は、調査が複数の日にわたる場合においては、各日(最終日を除く。)の調査終了時に調査対象製 	<p>6.5.2 監査中の連絡 監査の範囲及び複雑さによっては、監査中の監査チーム内及び被監査者との連絡について正式な取り決めが必要なものもある。 監査チームは、情報交換、監査進捗状況の評価、及び必要な場合には、監査チームメンバー間での作業の再割当てを行うために、定期的に打ち合わせることが望ましい。以下略</p> <p>6.5.4 情報収集及び検証 監査中は、監査の目的、範囲及び基準に関連する情報を適切なサンプリングによって収集し、検証することが望ましい。 監査証拠は、入手可能な情報からサンプルに基づいたものである。</p>

造業者等の責任者に対し、調査が未了であることを伝達すること。調査通知書の手交は初日の1回のみで差し支えないが、調査が当初の予定よりも長い時間を要することが予想される場合においては、調査対象製造業者等の責任者に対しその旨をあらかじめ伝達すること。

- (5) 調査実施者は、調査中に不備をみつけたときは、遅滞なく調査対象製造業者等の責任者にその旨伝達がなされるようにし、講評時になってはじめて同責任者が知るということのないようにすること。
- (6) 製造記録、教育訓練記録等の調査においては、利用可能な資源と時間の範囲内において、文書又は記録のサンプリングがリスク又は統計学的に妥当なものとなるよう努めること。
- (7) 調査が効率的に進行するよう、調査の手順を適切に組み立てること。例えば倉庫等のツアーを先に行き行って不合格や逸脱の事例などサンプリングのための情報を当初に確認しておくこと、用意に手間を要する文書記録類について早い段階で提出を指示すること等である。
- (8) 69条調査の調査実施者は、身分を示す証明書を携帯し、関係人の請求があったときはこれを提示しなければならない(法第69条第5項)が、薬事監視員証の複写には応じてはならないこと。調査が拒まれ、妨げられ又は忌避され、調査に着手できない場合においては、調査通知書の裏面の記載事項を調査対象製造所に提示し、調査を拒み、妨げ、又は忌避した場合における法令の規定を説明すること。それでもなお調査に応じようとする場合においては、調査通知書を手交してから調査対象製造所を離れるようにし、直ちに調査権者に報告すること。調査の実施中に、製造工程、情報等の一部について調査が拒まれ、妨げられ又は忌避された場合においては、上記法令の規定を説明した上で調査を続行すること。
- (9) 調査実施者は、調査対象者から、傷害の免責、企業秘密等の漏洩等について署名を求められた場合においては丁寧に断ること。ただし、かかる要請があったときはその旨を調査結果報告書その他に適切に記録しておくこと。
- (10) 調査の内容が録音されるケースは相互の信頼関係上通常は想定し難いが、万が一にも調査対象者から録音の許可を求められた場合においては、必ずしも拒否する必要はないが、調査実施者の記録の正確性を確保する観点から調査実施者も録音を行うことを調査対象者に伝えるものとする。
- (11) 調査の実施時に、調査実施者及び調査対象者ではない外部の者が調査の場所に参加することは原則として認められないこと。特段の事情により外部の者の参加を認める場合においても、当該外部の者は調査に何ら影響を及ぼすことはできず、調査の実施に不適切な影響を及ぼす場合においては退出を求めること。また、調査実施者が調査において入手した企業秘密等が当該外部の者に漏洩しないよう細心の注意を払うこと。なお、外部の者による企業秘密等の漏洩については、調査実施者は何ら責任を負わないものであることを調査対象者に伝達すること。
- (12) 不注意な言動等による他の製造所等に係る機密の漏洩等、調査権者の信頼を失墜させることのないよう慎重に行動すること。外部試験検査機関等及び外部設計開発管理機関等、滅菌を担当する製造所等、同一品目(製品)に係る製造所に対してであっても機密である情報があり得ることに留意すること。
- (13) 調査期間中に調査実施者が作成した記録、撮影した写真(写真機の持込み等について製品の品質に影響を及ぼさないか製造業者等に確認すること)等について、調査対象者から複写させて欲しい旨の希望があった場合においては、その場では複写に応じず、後日情報公開手続きによるよう伝えること。

6.5.5 監査所見の作成 監査所見を作成するために、監査基準に照らして監査証拠を評価することが望ましい。監査所見では、監査基準に対して適合又は不適合の何れかを示すことができる。

監査中の適切な段階で監査所見をレビューするために、監査チームは、必要に応じ打合せすることが望ましい。

不適合及びその証拠となる監査証拠は、記録しておくことが望ましい。不適合は、等級付けをしてもよい。不適合は、被監査者と確認することが望ましい。この確認作業の目的は、監査証拠が正確であること及び不適合の内容が理解されたことについて被監査者に認めてもらうことである。

6.5.6 監査結論の作成 監査チームは、最終会議に先立って、次の事項を行うためにチーム内の打合せをすることが望ましい。

- a) 監査所見及び監査中に収集したその他の適切な情報を、監査目的に照らしてレビューする。
- b) 監査プロセスに内在する不確実性を考慮したうえで、監査結論について合意する。
- c) 監査の目的で規定している場合は、提言を作成する。
- d) 監査計画に含む場合は、監査のフォローアップについて協議する。

<p>(14)無菌操作を行う区域等に入る必要性がある場合においては、調査対象製造所における無菌管理の妥当性に十分留意の上、調査対象製造所の衛生管理基準の遵守等必要な措置を採ること。</p>	
<p>10. 講評、指摘事項書の交付</p> <p>(1) 調査実施責任者は、調査の全体を概括し、調査において観察された不備等を伝達し、当該事項について調査対象製造業者等の責任者との意見交換を行い、調査実施者が指摘する事項について調査対象製造業者等の理解を深めるための会合(以下「講評」という。)を開催する。講評は、調査期間中に調査実施者が観察した事項について、調査対象製造業者等の適正な認識及び理解を確保することを目的として行うものであり、調査において把握した客観的事実に基づき説明をし、質問には誠意をもって対応し、調査対象製造業者等の側も納得するよう努めること。指摘事項の伝達は、不備のあった事項に限定して、施行通知の適合性評価基準を踏まえ、明確に行うことを旨とすること。なお、調査対象者が製造業者等及び製造販売業者である場合においても指摘事項は調査対象製造業者等に伝達すること(製造販売業者から指摘事項の内容について照会があったときは、不備の有無についてに限って、製造業者等を介さずに当該製造販売業者に直接回答しても差し支えないこと。)。異なる作業所、作業区域等において見出された不備であっても共通のものについては、改善をより容易にする観点から適宜まとめること。なお、重度の不備と疑われる事項については、調査実施者単独で法令違反か否かを断定することはせず、持ち帰りあらためて連絡することとする等により、調査権者としての判断に委ねること。</p> <p>(2) 調査実施責任者は、調査をすべて完了し、調査対象製造所を離れるに当たっては指摘事項の内容を伝達するようにし、調査対象製造所の責任者に対し調査対象製造業者等であってGMP/QMS調査指摘事項書(別紙3)・別紙18をその場で手交するか、又は後日すみやかに調査対象製造業者等に交付するようにすること。なお、調査の完了前に調査対象製造所を離れる必要が生じた場合においては、あらかじめ調査が未了であること、調査を再開してすべての調査が完了した後に指摘事項を伝達する予定であることを調査対象製造所の責任者に伝えておくこと。</p> <p>(3) 講評において不備の程度について説明を行う調査実施者は、適合性調査又は69条調査以外の立入検査等においては総合機構又は都道府県の職員、69条調査においては法第69条第5項又は法第69条の2第4項の身分を示す証明書を携帯する職員であることを原則とすること。なお、調査通知書に記載した調査実施者(専門家を含む。)であって上記職員に該当しない者であっても、指摘事項の内容について技術的説明を行うことはできるものであること。</p> <p>(4) 調査実施者が記名押印又は署名していないGMP/QMS調査指摘事項書(案)については、調査対象製造業者等に交付してはならないこと。講評は口頭で行った上で、各指摘事項について調査対象製造業者等の十分な認識と理解を確保した上でGMP/QMS調査指摘事項書を交付するようにすること。</p> <p>(5) 指摘事項のうち、調査対象製造業者等から調査期間中に是正した旨の報告があったときは、調査期間を不合理に延長させるものではない限りにおいて確認に応じることが望ましいこと。</p> <p>(6) GMP/QMS調査指摘事項書をその場にて交付する場合において、講評の際に是正されたと認める指摘事項については二重線を引き調査実施責任者の記名押印又は署名を付して訂正すること。なおその経緯については調査結果報告書に記載すること。</p> <p>(7) 講評の際に、調査対象者から改善の方法等について相談された場合においては、調査実施者は、自らの職務上責</p>	<p>6.5.7 最終会議の開催 被監査者に理解され認めてもらえる方法で、監査所見及び監査結論を提示するために、並びに、該当する場合には、是正処置及び予防処置の計画を提示する時間枠について被監査者と合意するために、監査チームリーダーが議長を務め、最終会議を開催することが望ましい。</p> <p>監査所見及び/又は監査結論に関して、監査チームと被監査者との間で意見の食い違いが生じた場合は、協議し、可能であれば解決することが望ましい。解決に至らない場合は、すべての意見を記録に残すことが望ましい。</p> <p>6.6 監査報告書の作成、承認及び配布</p> <p>6.6.1 監査報告書の作成 監査報告書は、全般にわたる正確、簡潔かつ明瞭な監査の記録を提供するものであり、次に示す事項を含むか、又はその事項の参照先を示すこと。</p> <ol style="list-style-type: none"> 監査の目的 監査の範囲、特に、監査を受けた組織単位及び部門単位又はプロセスの特定、並びに監査の対象とした期間 監査依頼者の名称 監査チームリーダー及びメンバーの特定 現地監査活動を行った日時及び場所 監査基準 監査所見 監査結論 <p>6.6.2 監査報告書の承認及び配布 監査報告書は、合意した期間内に発行することが望ましい。これが不可能な場合は、遅延の理由を監査依頼者に連絡し、新たな発行日について合意することが望ましい。</p> <p>監査報告書は、監査プログラムの手順に従って、日付を付し、レビュー及び承認を受けることが望ましい。</p> <p>監査報告書は、監査依頼者の所有物である。監査チームメンバー及びすべての報告書受領者が、その報告書の機密保持を尊重し、維持することが望ましい。</p>

<p>任をもって応じることができるものを除き、対応することはず、調査権者に対して別途照会するように指示すること。</p> <p>(8) 条項別適合状況の評価結果が重度の不備(D) (必要な処分等は薬事監視指導要領によること。)に分類された事項については、直ちに改善を行い詳細な改善結果報告書(その改善についての客観的証拠の提示が求められる。)を提出するよう指示すること。この際、当該事項については、GMP/QMS調査指摘事項書の交付日から15日以内にすみやかに改善を行い詳細な改善結果報告書(別紙 6) …別紙19を提出し確認を受けないときは「重度の不備」として確定する(15日以内に改善を行い確認を受けた場合であっても、不備の内容等により「重度の不備」として確定することがある)旨を伝えること。なお、既に該当の品目(製品)について自主回収に着手していたことをもって直ちに重度の不備の指摘が撤回されるものではないこと。</p> <p>(9) 条項別適合状況の評価結果が中程度の不備(C)に分類された事項については、適切な期間内(承認前適合性調査の場合においては当該不備が他の品目(製品)には関係しないときは、当該承認審査に係る標準的事務処理期間の残余期間内)に、適切な改善がなされた詳細な改善結果報告書(別紙 6) (その是正措置についての客観的証拠の提示が求められる。)を、次回更新の日から仮に不利益処分となった場合において要する日数を遡った日を期限日として、提出するよう指示すること。</p> <p>(10) 条項別適合状況の評価結果が軽度の不備(B)に分類された事項については、具体的な改善計画書(別紙 5)又は詳細な改善結果報告書(別紙 6)の提出を求め、次回調査等において改善を確認する旨を伝えること。</p> <p>(11) 中程度の不備(C)又は軽度の不備(B)に分類された事項であっても、又は指摘事項がなくても、調査権者により重度の不備事項と判断される場合があり得ること、その場合においてはおって連絡がなされることを言い置くこと。</p> <p>(12) 適合性評価基準に基づき適切に評価を行った結果、「不適合」である場合においては、薬事監視指導要領に従って措置を行うこと。</p> <p>(13) 69条調査においては、試験のため必要な最少分量に限り試料の収去を行うことがあるが、原則として試験結果を調査対象製造業者等にフィードバックする必要があること、試験は信頼性をもって実施することができるようになっていくこと等を念頭において実施すること。</p> <p>(14) 調査終了時に手交しなかったGMP/QMS調査指摘事項書(例: 調査権者として一部修正したGMP/QMS調査指摘事項書)については、調査終了日から原則として10業務日以内に交付するようにすること。</p> <p>(15) 調査権者は、GMP/QMS調査指摘事項書の写しを、監視指導を行う部門等にも送付するなどして、回収の指示等の措置等に資するようにすること。指摘した不備がその他の製造販売業者にも関係する場合には、薬事監視指導要領に定める手順に基づき製造販売業許可権者に適宜連絡をすること。</p>	
<p>11. 改善計画書、改善結果報告書の徴収、改善内容確認(調査)</p> <p>(1) 調査実施責任者は、徴収した改善計画書又は改善結果報告書の内容を確認し、必要に応じて内容確認のための調査を行い、妥当と認める場合においては、調査結果報告書を作成し、調査を終了する。</p> <p>(2) 改善計画書の内容が適切ではない場合においては、調査対象製造業者等に対し是正を指導し、なお是正されない場合においては、調査権者として薬事監視指導要領等に従い適切な措置を採るよう取り計らい、調査を終了すること。</p> <p>(3) 改善内容確認(調査)を行った結果、改善が確認された場合においては、改善の契機となったGMP/QMS調査指摘事項書をもとに監視指導措置等が採られていたときはす</p>	<p>6.7 監査の完了 監査計画に示したすべての活動を実施し、承認された監査報告書を配付した段階で、監査は完了となる。</p> <p>監査に関係する文書は、監査に参加した関係者間の合意によって、及び監査プログラムの手順並びに適用される法令上、規制上及び契約上の要求事項に従って、保持又は破棄することが望ましい。</p> <p>法律で要求されない限り、監査チーム及び監査プログラムの管理責任者は、監査依頼者の明確な承認なしには、及び被監査者の承認が必要な場合にそれなしには、文書内容、監査中に入手したその他の情報又は監査報告書を、他の者に開示しないことが望ましい。監査文書の内容の開示を要求された場合は、できるだけ速やかに監査依頼者及び被監査者に知らせることが望ましい。</p>

<p>みやかに当該措置を採った関係部門に連絡すること。</p> <p>(4) 改善計画書、改善結果報告書の徴収の際において、他の部門等が受領すべき書類(製造販売承認事項一部変更承認申請書、軽微変更届出書等)を受領しないよう注意すること。</p>	<p>6.8 監査のフォローアップの実施 監査結論には、該当する場合には、是正処置、予防処置又は改善処置の必要性を示してもよい。通常、合意した期間内に被監査者が、このような処置を決定し、実施するが、このような処置は監査の一部とはみなされない。被監査者は、これらの処置の状況を、監査依頼者に常に連絡することが望ましい。</p> <p>是正処置の完了及び有効性は、検証することが望ましい。この検証は、その後の監査の一部としてもよい。</p>
<p>12. 調査結果報告書作成、写しの交付、台帳(薬事監視指導要領に定める処分台帳を含む。)記録</p> <p>(1) 調査権者は、GMP/QMS調査を実施したときは、調査実施責任者に別紙 4の様式により調査結果報告書…別紙 16を作成させること。</p> <p>(2) 調査結果報告書の作成に当たっては、GMP/QMS調査指摘事項書に記載した不備事項について、調査実施者が調査において実際に確認した事実(不備事項については、その具体的な内容を含む。)をもとに、その原因(当該不備に係る責任者を含む。)について適宜言及し、要点を明瞭かつ簡潔に記載すること。</p> <p>(3) 調査しなかったサブシステムを記載すること。</p> <p>(4) 可能な限り調査対象製造業者等にとって改善のための有用な情報となるように記載するよう努めること。個人的感想や自明の事項は極力記載しないようにすること(製造販売承認申請書、製造販売承認書又は製造販売届出書、引用された原薬等登録原簿等に記載された事項等については、番号等を引用することで足りる。)。調査実施責任者は、調査権者から措置の承認を得ることを前提に記載(例:調査権者の責任において行う監視指導上の措置を断定しないこと等)すること。調査そのものには関係しないが、調査において得られた情報は必要に応じ別途のメモ等により必要な部門等に連絡すること。</p> <p>(5) 調査実施者は、不備とした事項の証拠が調査対象製造所の外部にあつて証拠隠滅のおそれがあると認めるときは、迅速に調査権者に連絡すること。連絡を受けた調査権者は、製造販売業許可権者への連絡等必要な措置を採ること。</p> <p>(6) 調査権者は、調査結果報告書が総合判定として適合か不適合かについて明確に結論づけられていることを確保すること。不適合とする場合においては、それに基づき採られる不利益処分において調査結果報告書が重要な証拠となることを十分に認識し、その記載に遺漏なきようにすること。</p> <p>(7) 調査結果報告書においては、原則として、不利益処分、報告命令、告発等の法的措置の勧告等は行わないものとする。</p> <p>(8) 調査結果報告書の作成については、見出された不備事項が軽度のみの場合においては具体的な改善計画書を受領後すみやかに、また、それ以外の場合においては具体的な改善結果報告書が提出され改善内容を確認後すみやかに行うこと。</p> <p>(9) 調査結果報告書の写しを、当該調査に係る製造販売承認等の処分が完了していること等その開示可能性に十分留意して、調査対象となった製造所に係る製造業者等に交付した後、台帳に必要事項を記録すること。</p> <p>(10) MRA、GMP/QMS調査等協力覚書(MOU)等に基づく相手国等からの要請、証明書発給の際の内容確認等の理由により、厚生労働省より求めがあった場合においては、調査結果報告書の写しをすみやかに送付すること。</p>	

4. 2 調査時における記録の確認の留意事項

下記の記録を調査対象とすることによって、監査員が先入観を持って調査を行うことになり、監査の公正さを欠くことが起こり得ること、及び被監査側において品質管理監督システム運用上でネガティブなインセンテ

イブが働かないようにするため、QMS 調査に当たっては、その内容の妥当性については調査対象から外した方が望ましい。なお、米国の QSR においては以下の記録については、「例外」^{注8)}と規定され、EU は、特に規定はなく、Notified Body の考え方によっている。

ただし、実施された結果による適切な是正措置等がとられて、品質管理監督システムが適切である証拠を求めることは差し支えない。

- － 管理監督者照査の記録
- － 内部監査の記録
- － 供給者、請負業者及びコンサルタントの評価記録

注8) : FDA QSR 820.180(c) 例外 :

FDA QSR 820.180(c) 例外:

本条は、第 820.20(c)条のマネジメントレビュー、第 820.22 条の品質監査で要求されている報告書のほか、第 820.50(a)条の供給業者、請負業及びコンサルタントの評価の要求事項に対応すべく使用される供給業者監査報告書には適用されないが、以上の条項に基づき確立されている手順書には適用される。FDA の指定職員から要請があれば、執行責任を持つ経営者は、本パートで要求されているマネジメントレビュー及び品質監査のほか、該当する場合には供給業者監査を実施し、その実施日及び必要とされるすべての是正措置がとられたことを文書化している旨を書面で証明するものとする。

5. 他の調査権者等の調査結果の活用

1) 他の調査権者等の調査

「GMP/QMS 調査要領について」通知の第3及び第4 5. に準じ、以下のようになる。本通知は、総合機構及び都道府県が行う QMS 調査に適用される。

○薬食監麻発第1130005号「GMP/QMS調査要領について」

第3. GMP/QMS調査の基本的留意事項

1. 計画的実施 :GMP/QMS調査は、特に外国製造所の調査をはじめとして多大な資源を要する業務であることから、調査権者は、年度当初に従前の実施状況等を勘案の上、年次計画を定め、利用可能な資源に照らして実際の、現実的な計画となっているか所要の確認を行うようにすること。また、個別の調査についても、調査実施前に可能な限り調査対象製造所について主体的に情報を得て計画的に進めるようにすること。
2. 調査権者間の連携 :GMP/QMS調査において、調査権者である総合機構と都道府県とは、密接に連携及び協力を図るほか、登録認証機関(法第23条の2第1項に規定する登録認証機関をいう。)のQMS調査に係る利用可能な情報を適宜活用すること。
3. 監視指導との関係:GMP/QMS調査は、一般的に無承認品、不正表示品その他不良品そのものの発見を主たる目的とするものではない(これを目的とする立入検査等を除く。)が、万が一発見した場合においては薬事監視指導要領の規定に基づき適切かつ迅速に処理すること。
4. 調査の品質管理監督システム:調査権者は、様々な製造所においても、調査の深さ、不備の探知能力、不備の程度の判断能力、是正措置・予防措置の提案能力等の観点から正確かつ整合性のとれた調査を実施することを確保するため、別紙 1の指針に基づき調査の品質確保を図ること。

第4. GMP/QMS調査の方法

5. 他の調査権者等の調査:調査権者は、その責任において、他の調査権者等の調査結果のうち利用可能なものを活用することができること。

別紙 1

GMP/QMS調査品質管理監督システム指針(暫定)

1. GMP/QMS調査に係る組織
 - (1) GMP/QMS調査権者(以下「調査権者」という。)は、GMP/QMS調査を行う部門(保健所等の出先機関等を含む。)(以下「調査部門」という。)を明確にすること。
 - (2) 調査権者は、医薬品・医薬部外品GMP省令及び機器・体外診断QMS省令の要求事項への適合状況又は遵守状況の調査に必要な資源を有すること。
2. GMP/QMS調査品質管理監督システム基準書
 - (1) 調査権者は、そのGMP/QMS調査に係る品質管理監督システムを規定する文書(以下「調査品質管理監督システム基準書」という。)を作成し、当該文書に規定する事項を実施すること。
3. GMP/QMS調査の手順に関する文書
 - (1) 調査権者は、GMP/QMS調査を適正かつ円滑に実施するため、次に掲げる文書(以下「手順書」という。)を作成すること。
 - ア. 適合・不適合とすることの可否の決定、調査結果通知の手順
 - イ. 調査の実施に関する手順
 - ウ. 苦情等の処理に関する手順
 - エ. 自己点検に関する手順
 - オ. 教育訓練に関する手順
 - カ. 文書及び記録の管理に関する手順
 - キ. 監視指導部門その他のGMP/QMS調査業務に関係する部門との連携に関する手順