

200637060A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器レギュトリーサイエンス総合研究事業

技術の進展に対応した医薬品医療機器等の
製造所の効率的監査手法のあり方に関する研究

平成18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 四方田 千佳子

平成18年(2007) 4月

目 次

I. 総括研究報告

技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の効率的監査手法のあり方 等に関する研究	1
--	---

四方田千佳子

II. 分担研究報告書

1. 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方	7
(規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究：査察プロセスを 簡便にするための GMP 査察メモの検討)	
檜山 行雄	

資料

GMP 査察メモ：管理監督システム（品質システム）バージョン 1.0	13
------------------------------------	----

2. 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究	41
浅井 英規	

添付資料 1	医療機器 QMS 適合性調査の法的要求事項	47
添付資料 2	欧州における QMS 調査の整理	57
添付資料 3 a	米国における QMS 査察に関する調査報告	63
添付資料 3 b	FDA コンプライアンスプログラム 7382.845 “医療機器製造業者の査察 “	65
添付資料 3 c	FDA コンプライアンスプログラム 7383.001 “医療機器の市販前承認（PMA）と市販後調査 “	125
添付資料 4 a	オーストラリアにおける QMS 査察に関する調査研究	149
添付資料 4 b	Medical Device Conformity Assessment and Quality Management System Audits	151
添付資料 5 a	Global Harmonization Task Force 最終文書 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	169
添付資料 5 b	Global Harmonization Task Force 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 法的監査に対する指針－Part3：法的監査報告	199
添付資料 5 c	GHTF/SG4 の活動報告＜QMS 監査指針＞	213

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュトリーサイエンス総合研究事業）

総括研究報告書

技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の効率的監査手法の

あり方等に関する研究

主任研究者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

研究要旨 近年の医薬品・医療機器関連科学技術の一層の進展、改正薬事法の施行、関連規制の国際調和や当局間の国際協調の深化等は、医薬品・医療機器の製造管理及び品質管理のあり方に大きなインパクトを与えている中で、これに即応した監査手法の一層の効率化は喫緊の課題である。本研究では、改正薬事法の施行に伴って導入された承認前監査等新たな制度等に対応し、かつ製造技術の進歩にも即応した効率的な監査手法のあり方等を提案するものである。

医薬品、医療機器等の品質を確保するためには、妥当性の確認された製造工程において品質管理を積み上げる一連の規範（GMP）によることが、最終製品の全数試験検査よりも信頼性が高く、かつ高度な器具器械のように完成後は分解できないものにも有効であるとされ、早くから薬事法に導入されてきた。改正薬事法に伴い、平成 17 年 4 月に施行された GMP 省令においては、国際調和等の観点から、新たに変更管理、逸脱管理、出荷可否決定の独立性強化等の規定が盛りこまれた。このような法的要求事項に対し、一層の効率的な監査手法の確立が求められている。

改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究においては、平成 17 年度に、システム査察制度に基づく GMP 査察の実施に際しての調査方法の提案研究を行い、GMP 査察運用のためのチェックリストを作成した。そこで、初年度にあたり、作成チェックリストの有用性を明らかにすることを目的として、GMP 査察における模擬的使用を依頼した。GMP 査察担当者からは、「必要とされる要求事項が明確になり、指摘の根拠の理解と、査察時の重要項目を確認するものとして使える。また、教育資料として有用である。」との肯定的意見と、「時間に制約がある中では確認項目が多く、視点がぼける。」など、効率化を達成できないのではとの意見も多くあった。GMP 査察の第一義としての適正化に加え、システム査察制度の目的である効率化を推進するため、チェックリストの長所はそのまま残し、GMP 査察時に“実際の調査対象は何か”に視点を置き、共通と考えられる項目をまとめ、“調査対象”を明確にし、GMP 査察チェックリストと連動する新たな GMP 査察用の作成を検討した。GMP 査察システム時には、チェックリストと査察メモを用いることで、GMP 査察の平準化・効率化・省力化が達成でき、査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考える。

改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究においては、改正薬事法における品質管理監督システム（QMS）適合性調査の法的要求事項について、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内での QMS 調査の現状をまとめた。また、諸外国における QMS 調査の方法に関して、米国 FDA、オーストラリア厚生省（TGA）、欧州認証機関の監査手法に関して調査を実施し、米国 FDA の監査マニュアル等の翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状をまとめた。さらに、医療機器規制国際整合化会議（GHTF）の動向に関して、法的監査指針文書に関する調査を行った。これらの調査は、国際調和に配慮した監査手法のあり方の確立のための基盤となるものである。

キーワード: GMP, 査察, 医薬品, 医療機器, ガイドライン, 製法, 変更管理

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
浅井英規	日本医療機器産業連合会, QMS 委員会委員長

A. 研究目的

医薬品・医療機器等は、その品質が十分確保され、使用する国民にとって安全を確保しつつ有効性をもたらしことが必須である。医薬品、医療機器等の製造において品質を確保するためには、妥当性の確認された製造工程において品質管理を積み上げる一連の規範（GMP）によることが、最終製品の全数試験検査よりも信頼性が高く、かつ高度な器具器械のように完成後は分解できないものにも有効であるとされ、早くから薬事法において導入されてきた。改正薬事法に伴い、平成 17 年 4 月に施行された GMP 省令においては、国際調和等の観点から、新たに変更管理、逸脱管理、出荷可否決定の独立性強化等の規定が盛りこまれた。製造する製品の設計が明確に存在し、かつ頻繁に変更される一方で多品種少数生産を常とする医療機器の製造においては、品質管理監督システム（QMS）を導入することが有効とされ、改正薬事法の下に新たに QMS 省令が制定され施行された。このように増加の一途をたどる新たな法的要求事項に対し、一層の効率的な監査手法の確立が求められている。

改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究では、他研究課題で、“GMP 査察の方針（GMP 査察基本方針と 11 項目 GMP 査察方針）”、GMP システム査察制度とその基本設計、および“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提案”を作成、実施した。今年度は、新たな研究課題の中で、GMP 査察チェックリストを GMP 査察へ実際に簡便に用いることを目的とする GMP 査察メモの検討と作成を主題とし、平成 17 年度の成果である GMP 査察チェックリストの有用化を主たる研究目的とした。

改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関する研究では、リスクマネジ

メントに基づき、製剤技術、製造技術等の進歩に対応可能な、製造所に対する承認前監査、承認後監査のあり方について検討するとともに、構築した監査手法の有用性を検証することとし、諸外国との相互認証を踏まえた、システム監査等製造所全体の監査、特定の品目に特化した監査、書面監査を組み合わせた総合的監査手法体系の構築、薬事法改正に伴って導入された承認前監査のあり方と合理的な監査手法の開発及び検証、システム監査手法の具体的な例示及び検証、製造方法等の変更に対する効率的監査手法の開発及び検証に取り組むこととする。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

特になし。

1) 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究では、平成 17 年度作成のチェックリストは、GMP 査察項目の根拠としての規制（省令・通知等）及びその他関連する推奨事項の漏れをなくすことを目的に作成した。その結果として、GMP 査察項目の表現方法に違いはあるが、各小項目に類似（重複）した内容がある。更に、GMP 査察チェックリストを用いて記載されている“小項目”の全てを GMP 査察することは効率的ではないとの意見が多くあることから、実際の GMP 査察で確認する“調査対象”に視点をあて、6 サブシステム中項目毎の小項目につき、互いに類似した内容を分類することを検討した。次に、“調査対象”に基づいて分類した項目を査察実施時の“調査項目”とした。即ち“調査項目”にはチェックリストの複数小項目を含むことになることを意図した。

2) 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関する研究では本年度は、改正薬事法における QMS 適合性調査の法的要求事項について、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内での QMS 調査の現状をまとめた。また、諸外国における QMS 調査の方法に関して、米国 FDA、オーストラリア TGA、欧州認証機関の QMS 監査手法に関して調査を実施し、米国

FDA の監査マニュアル等の翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状調査を実施した。

さらに、GHTF（医療機器法規制整合化会議）における QMS 監査の動向に関して、GHTF 第 4 研究班にて作成された法的監査指針文書に関する調査を行った。

C. 研究結果

1) 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

1-1) GMP 査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”の分類

平成 17 年度の研究で提案したチェックリストの構成を表 1 のとおり整理した。この中で、“小項目”は、関連規制及びその他関連する要求事項(推奨事項含む)の漏れをなくすように作成したもので、表現方法は違うが互いに類似した“小項目”内容(要求事項)の重複がある。

表 1 平成 17 年度のチェックリストの構成

大項目	中項目	小項目
GMP システム査察制度で提案した 6 サブシステム	各サブシステムが包括しなければならない項目	実際の GMP 適合性調査での調査事項

実際の GMP 査察での調査事項に基づき、表 1 の“小項目”で互いに類似した内容(要求事項)をグルーピングした。チェックリストの小項目から、本研究での GMP 査察対象項目への検討のプロセスを表 2 に示す。本研究では表 2 に示したプロセスにより設定した GMP 査察対象項目に基づき、実際の GMP 査察用として、GMP 査察メモを提案した。

表 2 GMP 査察対象項目とチェックリストの小項目との関係

査察対象項目 ←	分類 ←	小項目
実際に GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にする	互いに類似した内容(要求事項)を分類し纏める	実際の GMP 適合性調査での調査事項

※6 サブシステムの中項目ごとにまとめる。

※大項目と中項目記載内容は変更しない。

1-2) GMP 査察メモ

本研究結果として、まず「管理監督システム(品質システム)」につき検討・作成を行い、グルーピング手法を用いて作成した GMP 査察メモには、根拠条項に基づいて作成したチェックリストの小項目との関連を纏め、GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にした。その内容の確認を容易にするため、調査項目毎に、関連するチェックリストの小項目番号を記載した。GMP 査察メモには、調査上で確認すべき重要な“確認文書”についても記載した。

欄外には、GMP 査察で確認すべき特記事項があると判断した調査項目については、特記事項の内容を注釈として記載し、GMP 査察の整合性を図った。

2) 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究

我が国では、厚労省告示第 440 号(厚労省告示第 85 号により一部改正、により、QMS 適合性調査適用機器の範囲が公示されており、承認(認証)申請の対象となる QMS 適用機器数は、2,849 品目である。承認(認証)申請時、承認(認証)一部変更申請時、5 年ごとの更新時に調査が行われることになる。また、輸出用医療機器については、製造しようとする際及び製造開始後 5 年ごと適合性調査を受けなければならないとされている。薬食監麻発第 1130002 号にて、調査分類ごとに調査対象のあり方が示されて、薬食監麻発第 0330001 号にて、総合機構、都道府県及び登録認証機関ごとに調査対象が明確にされている。

欧州では、品質マネジメント要求事項に欧州規格“EN ISO 13485:2003 が適用され、国際規格と欧州整合規格の内容は全く同一である。医療機器製造業者に対する法的な QMS 調査は、欧州医療機器指令(MDD)に定められた「適合性評価方法」の中に組み込まれて、市販前に実施される。体外診断用医薬品は医療機器に分類されているが、欧州体外診断用医療機器指令(IVDD)の対象となる。MDD/IVDD の付属書に基づき技術文書の作成と管理、欧州代理人、ビジランスシステム&市販後の欧州市場監視システムも監査される。また、QMS 適合性の継続的な評価として定期監査が年一回実施される。

また、EC 指令の認証書の期限は5年間で、5年ごとに更新する。

EU 加盟国の行政当局から指定された認証機関であるノーティファイドボディが監査を行う。なお、欧州各国の行政当局も、必要であると判断した場合は、自ら QMS 監査を実施することができる権利を留保し、実施される場合もある。通常は、ノーティファイドボディに監査をさせ、行政当局はノーティファイドボディを監査する。監査の方法は、ISO13485:2003 の監査と全く同様に実施される。

米国では、医療機器の品質保証に関する規制として 1997 年に発効した QSR (Quality system regulation : 品質システム規則) が適用されている。米国において体外診断用医薬品も医療機器に分類され本 QSR が適用されている。査察は海外を含め FDA の地方局の査察官が実施しており、査察の対象は、品質システム QSR だけでなく、不具合・回収報告、トラッキング等の医療機器規制も対象となっている。査察は FDA コンプライアンスプログラムにより実行され、具体的な査察方法は、QSIT (Quality System Inspection Technique) と呼ばれる手法による。査察のタイミングは、市販前査察 (PMA) では、原則的にはその承認前に実地の査察が行われる。定期査察は、2 年に一度を目途として実施され、査察は医療機器のリスクの高さ、査察経験の有無、前回査察の結果、公的な是正要求の有無、重大事故報告 (MDR) や修理及び回収 (CAR) の傾向等を考慮してその優先度が決定される。

オーストラリアでは、医療機器の QMS 規制として ISO13485:2003 に完全に合致した、オーストラリア規格 AS/NZS ISO 13485:2003 を採用している。QMS 調査機関は、オーストラリア厚生省 (Therapeutic Goods Administration, TGA) の一部門である、Manufacturer Assessment Branch (MAB) が医療機器の QMS 監査を実施している。オーストラリア自体では、第三者認証機関の認証を実施していないが、欧州との相互承認協定 (MRA)、カナダとの覚え書き (MOU) により、欧州のカナダが認証している第三者認証機関による監査を受け入れている。基本的に、市販前の承認条件として QMS の適合性の評価が行われる。実際に MAB が直接評価する製造業者は、

基本的に能動埋め込み医療機器等の一部高リスク機器、MRA/MOU にもとづく QMS 調査が実施されていない業者に限定される。な認証期限は、5 年間であり、基本的に 5 年に一回のフル QMS 監査が実施される。また、製造業者は、その間に 16-20 ヶ月に一度のサーベイランス監査を受ける。

医療機器規制国際整合化会議 (GHITF) では、QMS の規制目的の監査の方法を調査し、監査プロセスの調和した原則に関して法的監査指針としてガイダンス文書を開発している。第一部の一般的要求事項は、監査の確立、計画及び文書化に責任を持つ監査機関のための指針であり、ISO 等の文書を元に作成され、現在改訂中である。国内においても本内容が今後の監査主体のレベルの共通化の課題に対して有効であると考えられ今後引き続き調査を実施する必要がある。第二部の法的監査戦略は、監査の具体的な計画、進め方に関する指針でありサブシステム監査の手法を取り入れている。第三部の法的監査報告は、監査の結果報告の整合化を意図しており製造業者及び非監査者の情報、監査結果の記述の内容となっている。第三部は現在提案文書である。

D. 考察

1) 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

医薬品 GMP 査察手法に関する研究では、サブシステム毎に GMP 査察メモを提案しており、GMP 査察に際しては、平成 17 年度のチェックリスの使用による妥当性の確保と、GMP 査察メモの使用による効率化・省力化が得られると考える。今後は、サブシステム毎の GMP 査察メモの検討・作成後、試用及び実際の使用による経験を積み、チェックリストと GMP 査察メモの調整を行う必要がある。それらを通して、GMP 査察メモの精度の確認と修正による向上を図る予定である。

2) 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究

国内における QMS 適合性調査に係る法的要求事項の根拠条文の整理を行い、いわゆる QMS 施行通知及び QMS 調査要領の関連通知により、基本的な適合性調査要領が示されたこ

となる。これらの通知は承認申請が必要となる医療機器が対象となるもので、指定管理医療機器の QMS 適合性調査に関しては、登録認証機関の登録要件である ISO/IEC ガイド 62 に従うことになり、承認品目と認証品目との QMS 調査において、若干相違がある。今後の研究において諸外国の調査結果を踏まえて整合した指針を提案する必要がある。

諸外国の調査において、米国 FDA、欧州、オーストラリア TGA における具体的な市販前監査の考え方及び監査内容の詳細に関する情報を得た。基本的に、高リスク機器では、市販前の QMS 調査により、対象品目の医療機器が QMS 要求事項に適合して設計開発、製造される事の確認を行っていることが明確になった。しかし、定期監査等との兼ね合いもあり、GHTF の QMS 調査に関する調査結果、及び今後の GHTF の動向を踏まえて市販前の QMS 調査のあり方のさらなる検討が必要である。

QMS 調査の手法に関しても、FDA のコンプライアンスプログラム、QSIT、及び、GHTF の法的監査手法文書の調査により、基本的な考え方が明確になった。製品の変更時における QMS のかわりに関して、今年度は一部変更承認申請、軽微変更届出に係る要求事項等を整理した。今後これを踏まえて効率的かつ効果的な監査手法のあり方について検討を行って監査手法案を作成し、3年目に承認申請との関連についても検証等を行う。

E. 結論

1) 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

本年度は、GMP 査察の適用プロセスを簡便にするためのチェックリストの有用活用としての GMP 査察メモの作成研究を行った。本年度は、管理監督システムの GMP 査察メモを作成し、その他のサブシステムに係わる GMP 査察メモは継続研究とする。

GMP 査察メモの運用には、模擬査察での検証を行う必要がある。GMP 査察メモの運用は、システム査察の平準化も達成でき、企業における品質システムの向上に貢献できると考える。

2) 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究

医療機器の QMS 調査に関しては、改正薬事法における QMS 適合性調査の法的要求事項について、薬事法、薬事法施行令、厚生労働省告示、薬事法施行規則及び関連通知を調査し国内での QMS 調査の現状をまとめた。また、QMS 調査の方法に関する各国規制の基準、マニュアル等の情報を収集して翻訳を行い、各国の QMS 調査の現状をまとめた。さらに、GHTF の動向に関して、第 4 研究班にて作成された法的監査指針文書に関する調査を行った。本研究により、次年度に予定している、市販前承認時、一部変更申請時の調査方法、及び、滅菌等の特定のプロセスに関する QMS 調査の方法に関する具体的な QMS 調査ガイダンス案の作成のための基礎築く事ができた。今後、国、新独立行政法人、都道府県及び第三者認証機関の多くの監査主体に共通に利用でき、監査機関間の QMS 調査のレベルの統一、QMS 調査の効率、有用性の向上に役立つガイダンスの作成に活用する予定である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

医薬品事業の国際化の中で、医薬品・医療機器の開発及び製造管理・品質管理に関わる国際的調和がより一層要求されている。また、製造所で製造され、供給される医薬品・医療機器における適正品質の確保は、最終ユーザーである患者に対する企業の責任である。行政（規制管轄）当局が行う医薬品 GMP 査察（薬事法上の GMP 適合性調査）においても、国際調和を踏まえ、製造所における医薬品品質確保に係わる責任遂行システムを含めた具体的な査察方法が必要となる。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 年度には、GMP 査察方針に基づき、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及び GMP 査察(6 サブシステム)の効率化を提案した。平成 17 年度には、GMP 査察のシステム査察制度に基づく GMP 査察の実施に際しての調査方法の提案研究を主体とし、その成果として、GMP 査察運用のためのシステム査察チェックリスト(以下チェックリスト)を作成し、チェックリストの活用を提案した。チェックリスト内容は、6 サブシステム毎に調査すべき項目について関係する規制（省令・通知等）根拠を明示し、それに加えて各種ガイドライン・指針・JP・ISO などから必要と考えられる事項を推奨事項として追記した。平成 17 年度の成果として提案したチェックリストを模擬的に使用した GMP 査察担当者から、「必要とされる要求事項が明確になり、GMP 査察経験者は、指摘の根拠の理解と、査察時の重要項目を確認するものとして使える。また、新人・異動者への教育資料として有用である。」と、提案したチェックリストの有効活用に係わる多くの意見がある一方で、「時間に制約がある中では確認項目が多い。視点がぼける。」など、効率化を達成できないのではとの意見も多くあった。GMP 査察の第一義としての適正化に加え、システム査察制度の目的の一つである効率化を推進するため、平成 18 年度の研究は、チェックリストのメリットはそのままに、GMP 査察時に“実際の調査対象は何か”に視点を置き、共通と考えられる“小項目”をグルーピングし纏め、それらを調査するための“調査対象”を明確にし、平成 17 年度に提案したチェックリストと連動する新たな GMP 査察法(査察法)の作成を検討した。GMP 査察時には、チェックリストの使用による妥当性の確保と、GMP 査察法の使用による平準化・効率化・省力化が達成でき、GMP 査察本来の目的である企業における品質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）、嶋田慎一（大阪府）、今井勇治（愛知県）、伊井義則（小野薬品）、原 芳明（ザルリクス）、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)においては、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、製品の品質確保を図ることができる。更に、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。

本分担研究班は、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 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。本分担研究班の最終年の成果として平成 17 年度「GMP 査察方針・手法の研究」では、“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提案”を提案した。

平成 15 年度、平成 16 年度及び平成 17 年度の本厚生労働科学研究の根拠と成果の要約は次のとおりである。

GMP 査察における本質の理解及びその共有化と国際調和を図ることを目的として、GMP 査察の方針について研究し、また、その成果を広く公表することにより、製造業者及び製造販売業者の理解を求めることができる。

一方、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一つへと、位置付けが改められた。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、査察資源を優良な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た。また、GMP 査察の実践に即した、“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提案”を行った。

平成 18 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：GMP 査察への適用プロセスを簡便にするためのチェックリストに基づく GMP 査察の検討と作成を主題とし、平成 17 年度成果のチェックリストの有用化を主たる研究目的とした。

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)”、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 査察のシステム査察制度と書面調査基準”及び平成 17 年度「GMP 査察方針・手法の研究」の“システム査察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提案”

からの継続研究である。

平成 17 年度の成果であるチェックリストは、GMP 査察項目の根拠としての規制（省令・通知等）及びその他関連する推奨事項の漏れをなくすことを目的に作成した。その結果として、GMP 査察項目の表現方法に違いはあるが、各小項目に類似（重複）した内容がある。更に、GMP 査察チェックリストを用いて記載されている“小項目”の全てを GMP 査察することは効率的ではないとの意見が多くあることから、実際の GMP 査察で確認する“調査対象”に視点をあて、6 ヶ月システム中項目毎の小項目につき、互いに類似した内容をグルーピングすることを検討した。

次に、“調査対象”に基づいてグルーピングした項目を査察実施時の“調査項目”とした。即ち“調査項目”にはチェックリストの複数小項目を含むことになることを意図した。

チェックリストは要求項目の根拠及びシステム査察での関連性を確認する上で機能を果たしているとの意見を得ていることから、本研究はチェックリストを補完する資料として、実際の GMP 査察時に使用する GMP 査察表を検討・提案することとした。

GMP 査察表の検討・提案の元になった平成 17 年度の厚生労働科学研究成果であるチェックリストのシステムの構成と、各システムの大項目・中項目の構成を次のとおり整理する。

1) チェックリストの構成：

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平成 17 年度の研究で実施した。さらに、各小項目については、査察の根拠となる規制（省令、通知等）を明確にする方法を実施した。

2) 大項目及び中項目：

①大項目：管理監督システム（品質システム）

中項目：組織、製品標準書、文書管理、出荷管理、変更管理、逸脱管理、品質情報・品質不良（苦情）、自己点検、回収処理、GMP 教育訓練、

製造販売業者との合意事項の遵守、品質方針、品質マネジメント構築文書、製品品質の照査、継続的改善（リスマネジメント）、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、技術移転。

②大項目：構造設備システム

中項目：手順書・記録書、図面管理、建屋・施設（作業室含む）及び設備と適格性確認（製造用水・製造設備・空調設備）、設備・機器管理（メンテナンス）、コンピュータ管理、校正、原水管理、空調管理、遮光管理、出入り口管理、構造躯体管理、衛生管理、防虫・防そ管理。

③大項目：製品原料資材保管等システム

中項目：手順書・記録書、受入れ管理、区分保管管理、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、衛生管理、環境管理、防虫・防そ管理、出荷作業、教育訓練。

④大項目：包装・表示システム

中項目：手順書・記録書、作業前確認、表示材料管理、工程管理、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、衛生管理、作業着管理、動線、ゾーニング（区分）、防虫・防そ管理、環境管理、バリデーション、教育訓練。

⑤大項目：試験検査システム

中項目：手順書・記録書、検体採取、施設及び設備の管理、設備・機器管理、校正、試薬・試液・標準品管理、試験用水管理、試験動物管理、試験検査結果判定・逸脱管理、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（分析法バリデーション）、委託試験管理、教育訓練、試験室環境管理、微生物試験管理、無菌試験管理。

⑥大項目：製造システム（一般、無菌、生物由来、放射性）

中項目：製造システムは、査察対象の製造業許可区分に応じて設定する。一般医薬品製造としては、手順書類、製造指図書・記録書管理、作業前確認、工程管理、異物混入・汚染・混同防止、

設備・機器管理、校正、動線、ゾーニング(区分)、防虫・防そ管理、作業着管理、衛生管理、環境管理、微生物学的モニタリング、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、エンドトキシン管理、培地充てん試験、清浄化(サニタイズ)、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。

C. 研究結果

1. GMP 査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”のグルーピング

既に平成17年度の研究で提案したチェックリストの構成を表1のとおり整理した。この中で、チェックリストの“小項目”は、関連規制及びその他関連する要求事項(推奨事項含む)の漏れをなくすように作成したもので、表現方法は違うが互いに類似した“小項目”内容(要求事項)の重複がある。

表1 平成17年度のチェックリストの構成

大項目	中項目	小項目
GMP システム査察制度で提案した6サブシステム	各サブシステムが包括しなれない項目	実際の GMP 適合性調査での調査事項

実際の GMP 査察での調査事項に基づき、表1の“小項目”で互いに類似した内容(要求事項)をグルーピングした。チェックリストの小項目から、本研究での GMP 査察対象項目への検討のプロセスを表2に示す。本研究では表2に示したプロセスにより設定した GMP 査察対象項目に基づき、実際の GMP 査察用として、GMP 査察表を提案した。

表2 GMP 査察対象項目とチェックリストの小項目との関係

査察対象項目 ←	グルーピング ←	小項目
実際に GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にする	互いに類似した内容(要求事項)をグルーピングし纏める	実際の GMP 適合性調査での調査事項

※6サブシステムの中項目ごとにまとめる。

※大項目と中項目記載内容は変更しない。

2. GMP 査察表

本研究結果として、まず「管理監督システム(品質システム)」につき検討・作成を行い、提案する GMP 査察表を別添する(添付資料)。グルーピング手法を用いて作成した GMP 査察表には、根拠条項に基づいて作成したチェックリストの小項目との関連を纏め、GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にした。その内容の確認を容易にするため、調査項目毎に、関連するチェックリストの小項目番号を記載した。GMP 査察表には、調査上で確認すべき重要な“確認文書”についても記載した。

欄外には、GMP 査察で確認すべき特記事項があると判断した調査項目については、特記事項の内容を注釈として記載し、GMP 査察の整合性を図った。

D. 考察

1. GMP 査察表の提案

本研究では、サブシステム毎に GMP 査察表を提案しており、GMP 査察に際しては、平成17年度のチェックリストの使用による妥当性の確保と、GMP 査察表の使用による効率化・省力化が得られると考える。

今後は、サブシステム毎の GMP 査察表の検討・作成後、試用及び実際の使用による経験を積み、

チェックリストと GMP 査察の調整を行う必要がある。それらを通して、GMP 査察の精度の確認と修正による向上を図る予定である。

E. 結論

本年度(平成 18 年度)は、GMP 査察の適用プロセスを簡便にするためのチェックリストの有用活用としての GMP 査察の作成研究を行った。本年度は、管理監督システムの GMP 査察を作成し、その他のシステムに係わる GMP 査察は継続研究とする。

GMP 査察の運用には、模擬査察での検証を行う必要がある。GMP 査察の運用は、システム査察の平準化も達成でき、企業における品質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

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし

添付資料

GMP 査察 (管理監督システム (品質システム)バージョン 1.0)

参考文献

厚生労働省令第 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及び品質管理の基準に関する省令

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 査察がトラン案の研究」(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 査察がトラン案の研究—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 がトラン」(平成 16 年度)

厚生労働科学研究「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」(平成 17 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/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

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”

= 査察メモ =

大項目 1: システム名称: 管理監督システム

中項目 1-1: 組織	2
1-2: 製品標準書	3
1-3: 文書管理	5
1-4: 出荷管理	8
1-5: 変更管理	10
1-6: 逸脱管理	11
1-7: 品質情報・品質不良(苦情)	12
1-8: 自己点検	13
1-9: 回収処理	15
1-10: GMP教育訓練	16
1-11: 製造販売業者との合意事項の遵守	18
1-12: 品質方針	19
1-13: 品質マネジメント構築文書	20
1-14: 製品品質の照査	21
1-15: 継続的改善(リスクマネジメント)	22
1-16: 傾向分析	23
1-17: 原材料ベンダー監査	24
1-18: 経営トップの参画	25
1-19: 内部監査	26
1-20: 技術移転	27

注 小項目番号のうち、イタリック文字で記載したものは GMP 指針を表し、それ以外は GMP 省令及び解説通知を表している。「参考情報」は QMS 省令及び解説通知を表している。一つの中項目に参考情報が複数ある場合には、「参考情報 1、参考情報 2」のように番号を付けているが、チェックリストに記載された上から順に 1、2、...の番号を付けている。

大項目 1: 管理監督システム	
中項目 1-1: 組織(製造/品質管理を行う組織が適切に設けられていること)	
調査項目と確認文書	小項目
GMP 組織を確認すること	1-1-1 1-1-2 1-1-3 1-1-7 1-1-8 1-1-10
組織及び責任者の業務分掌があること	1-1-2 1-1-3 1-1-4 1-1-5 1-1-6 1-1-10 1-1-12
自己点検計画書・報告書があること	1-1-5
製造管理・品質管理責任者を指名した文書があること(責任者が明確になっていること)	1-1-7 1-1-8
教育記録があること(各組織を構成する職員に対する教育体制があること)	1-1-9
必要な文書があること(品質部門が全ての事項に関与していること) ・衛生管理基準書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書 ・出荷手順 ・バリデーション手順 ・変更の管理手順 ・逸脱の管理手順 ・品質情報等及び品質不良等処理手順 ・回収処理手順 ・自己点検手順 ・教育訓練手順 ・文書及び記録管理手順 ・製造販売業者との連携手順 ・製品標準書 ・製造記録 ・試験記録 ・ユーティリティ試験記録 ・環境モニタリング記録	1-1-11
業務の委任に関する規定があること(品質部門が自ら実施すべき業務が明確にされていること)	1-1-12

大項目: 管理監督システム	
中項目 1-2: 製品標準書(必要な事項の規制、品質部門の承認及び保存状態)	
調査項目と確認文書	小項目
製品標準書を作成し保管していること	1-2-1 1-2-2 1-2-3 1-2-4 1-2-5 1-2-6 1-2-7
製品標準書には次の文書に規定された必要な事項(注1)を記載していること ・製造販売承認書 ・製造販売業者との GQP 取決め ・製造手順書 ・生物学的製剤基準 ・生物由来原料基準 ・放射性医薬品基準	1-2-1 1-2-2 1-2-3 1-2-4 1-2-5 1-2-6 1-2-7
衛生管理基準書を作成し保管していること	1-2-8
製造管理基準書を作成し保管していること	1-2-9
品質管理基準書を作成し保管していること	1-2-10
製造管理・品質管理に必要な次の文書を作成し保管していること ・出荷手順 ・バリデーション手順 ・変更の管理手順 ・逸脱の管理手順 ・品質情報等及び品質不良等処理手順 ・回収処理手順 ・自己点検手順 ・教育訓練手順 ・文書及び記録管理手順 ・製造販売業者との連携手順	1-2-11

注1: 製品標準書に掲げるべき事項

1 製造販売承認事項

- イ. 当該製品に係る医薬品又は医薬部外品の一般的名称及び販売名
- ロ. 製造販売承認年月日及び製造販売承認番号(製造販売承認不要品目に係る製品の場合においては、製造販売の届出年月日)

ハ. 成分及び分量(成分が不明なものにあつてはその本質)

二. 製品等の規格及び試験検査の方法

- i) 製造販売承認書又は公定書において定められている規格及び試験検査の方法に比してより厳格な規格及びより精度の高い試験検査の方法を用いている場合においては、その規格及び試験検査の方法並びにその根拠
- ii) 製品等(中間製品を除く。)の規格及び試験検査の方法が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合であつて、品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠
- iii) 中間製品及び容器の規格及び試験検査の方法並びに表示材料及び包装材料の規格が製造販売承認書又は公定書において定められていない場合あるいは定められていても規格又は試験検査の方法が不足している場合であつて、それらについて品質管理上必要と判断されるものとして自主的に設定した規格及び試験検査の方法並びにその根拠
- iv) 製品等又は容器の試験検査を外部試験検査機関等を利用して行う場合においては、これらを利用して行う試験検査項目並びにそれらの規格及び試験検査の方法

ホ. 容器の規格及び試験検査の方法

ヘ. 表示材料及び包装材料の規格

ト. 用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意又は取扱い上の注意

- 2 法第42条第1項の規定により定められた基準その他薬事に関する法令またはこれに基づく命令もしくは処分のうち品質に関する事項
 - イ. 生物学的製剤基準(平成16年厚生労働省告示第155号)
 - ロ. 生物由来原料基準(平成15年厚生労働省告示第210号。以下「生物由来原料基準」という。)
 - ハ. 放射性医薬品基準(平成8年厚生省告示第242号)
 - ニ. 製造販売承認条件等のうち、当該製品に係る品質に関する事項
- 3 製造手順
 - イ. 製造方法及び製造手順(工程検査を含む。)
 - ロ. 標準的仕込量及びその根拠
 - ハ. 中間製品の保管条件
 - ニ. 製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間
 - イ) その根拠となった安定性試験の結果
- 4 生物由来製品である場合には
 - イ. 原料として使用する人、動物、植物又は微生物から得られた物に係る名称、本質及び性状並びに成分及びその含有量その他の規格
 - イ) 第4号イの「その他の規格」とは、原料の品質を確認するために必要な基原、産地、製造管理及び品質管理の方法等に係る事項をいうものであり、生物由来原料基準に規定される原料に係る必要事項については、この条に係る事項として製品標準書に含められる
 - ii) また、施行規則第233条(人の血液を有効成分とする生物由来製品等の表示の特例)により規定する人の血液又はこれから得られた物を有効成分とする生物由来製品及びこれ以外の人の血液を原材料として製造される特定生物由来製品の場合においては、原材料である血液が採取された国の国名及び献血又は非献血の別もこれに含まれる
 - ロ 飼育管理の方法を含む使用動物の規格
- 5 その他所要の事項
 - イ. 製造販売業者との取決めの内容が分かる書類(例えば、取決めのために交わした契約書の写し)
- 6 ロットを構成しない血液製剤に係る製品の場合の、第1号の「製造販売承認事項」、第3号「製造手順(第1号の事項を除く。)」及び第5号の「その他所要の事項」
 - イ. 当該製品に係る血液製剤の一般的名称及び販売名
製造販売承認年月日及び製造販売承認番号
 - ロ. 成分及び分量(成分が不明なものにあつてはその本質)
 - ハ. 製品等の規格及び試験検査の方法
 - ニ. 資材(表示材料及び包装材料を除く。)の規格及び試験検査の方法
 - ホ. 表示材料及び包装材料の規格
 - ヘ. 原料とする血液の指定
 - ト. 方法及び製造手順(工程検査を含む。)
 - チ. 原料とする血液及び中間製品の保管条件
 - リ. 製品(中間製品を除く。)の保管条件及び有効期間又は使用期間
 - ヌ. 用法及び用量、効能又は効果並びに使用上の注意
 - ル. 製造販売業者との取決めの内容が分かる書類(例えば、取決めのために交わした契約書の写し)

大項目: 管理監督システム	
中項目 1-3: 文書管理(文書管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況)	
調査項目と確認文書	小項目
文書及び記録管理手順を作成し保管していること	1-3-1
文書及び記録管理手順には文書及び記録の管理に必要な事項(注2)が規定されていること	1-3-2 1-3-3 1-3-10 1-3-15
文書体系図が作成されていること	1-3-1
文書及び記録管理責任者が定められていること	1-3-2 1-3-3
次の文書が手順に従って承認/配布/保管され、改定日/改定履歴が記載されていること ・製品標準書 ・衛生管理基準書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書 ・製造している品目ごとの製造に関する手順 ・製造している品目ごとの品質管理に関する手順 ・出荷管理手順 ・バリデーション手順 ・変更の管理手順 ・逸脱の管理手順 ・品質等情報及び品質不良等処理手順 ・回収処理手順 ・自己点検手順 ・教育訓練手順 ・記録及び記録管理手順 ・製造販売者との連携手順	1-3-2 1-3-3
製造する品目の種類に応じて定められた期間次の文書及び記録を保存していること ・製造している品目ごとの製造手順 ・製造している品目ごとの品質試験手順 ・製造している品目ごとの製造記録 ・製造している品目ごとの試験検査記録 ・出荷記録 ・バリデーション報告書 ・変更の管理記録 ・逸脱の管理記録 ・品質等情報及び品質不良等処理記録 ・回収処理記録 ・自己点検記録 ・生物由来原料基準に係る記録	1-3-4 1-3-5 1-3-6
品質管理に係る次の文書を作成し保管していること ・製造している品目ごとの品質試験手順 ・製造している品目ごとの試験検査記録 ・サンプルの採取記録 ・サンプルの保管記録 ・試験に供する機器の校正記録 ・試験検査の結果の判定記録	1-3-7
外国製造業者の確認に関する文書及び記録を作成し保管していること ・外国製造業者に対する監査報告書 ・外国製造業者に対する監査記録 ・外国製造業者の試験検査結果確認記録	1-3-8
品質部門の記録の確認	1-3-9

・製造している品目ごとの製造記録	
文書業務を行う職員が理解できる言語で作成していること ・製品標準書 ・衛生管理基準書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書 ・製造している品目ごとの製造に関する手順 ・製造している品目ごとの品質管理に関する手順 ・出荷管理手順 ・バリデーション手順 ・変更の管理手順 ・逸脱の管理手順 ・品質等情報及び品質不良等処理手順 ・回収処理手順 ・自己点検手順 ・教育訓練手順 ・記録及び記録管理手順 ・製造販売業者との連携手順	1-3-11
文書と文書の関係を明確にしていること ・製品標準書 ・衛生管理基準書 ・製造管理基準書 ・品質管理基準書 ・製造している品目ごとの製造に関する手順 ・製造している品目ごとの品質管理に関する手順 ・出荷管理手順 ・バリデーション手順 ・変更の管理手順 ・逸脱の管理手順 ・品質等情報及び品質不良等処理手順 ・回収処理手順 ・自己点検手順 ・教育訓練手順 ・記録及び記録管理手順 ・製造販売業者との連携手順	1-3-12
記録の記載及び修正が明確にされていること ・製造している品目ごとの製造記録 ・製造している品目ごとの試験検査記録 ・構造設備の衛生管理記録 ・職員の衛生管理記録 ・環境モニタリング記録	1-3-13
記録は記録に関する事項が実施された製造所で取り出せるように保管していること ・製造している品目ごとの製造記録 ・製造している品目ごとの試験検査記録 ・構造設備の衛生管理記録 ・職員の衛生管理記録 ・環境モニタリング記録 ・ユーティリティの試験検査記録	1-3-14

注2: 文書及び記録の管理に必要な事項

- 1 文書を作成し、又は改訂する場合においては、手順書等に基づき、承認、配付、保管等を行うこと。
- 2 手順書等を作成し、又は改訂するときは、当該手順書等にその日付を記載するとともに、それ以前の改訂に係る履歴を保管すること。
- 3 手順書等を作成し、又は改訂したときには、作成の責任者及び年月日又は改訂の責任者、年月日、内容及び

理由をそれぞれの文書に記載しておくこと。

- 4 この省令に規定する文書及び記録を、作成の日(手順書等については使用しなくなった日)から五年間(ただし、当該記録等に係る製品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、教育訓練に係る記録を除き、その有効期間に一年を加算した期間)保管すること。
- 5 生物由来医薬品等に係る製品を製造する場合においては、この省令に規定する文書及び記録を作成の日から次の各号に掲げる期間(ただし、教育訓練に係る記録にあつては五年間)保存すること。
 - イ. 生物由来医薬品及び細胞組織医薬品(以下「生物由来・細胞組織医薬品」という。)以外の製品にあつては、五年間(ただし、当該医薬品の有効期間に一年を加算した期間が五年より長い場合においては、その有効期間に一年を加算した期間)。
 - ロ. 特定生物医薬品又は人の血液を原材料として製造される生物由来医薬品に係る製品にあつては、その有効期間に三十年を加算した期間
 - ハ. 生物由来・細胞組織医薬品に係る製品(前号に掲げるものを除く。)にあつては、その有効期間に十年を加算した期間
- 6 製品標準書、指図書、手順書及び記録の原本の写し(photocopy、マイクロフィルム、マイクロフィッシュその他原本の正確な複写物)の保管にマイクロフィルム、電子記録等縮小技術を使用する場合においては、必要な情報の取出し及びハードコピーを容易に行うことができるものとする。