

GHFF 法的監査指針 第一部	監査要領 (PMDA, 都道府県)	ISO 17021 (登録認証機関)
はじめに		
1. 序文		
2. 適用範囲		
3. 目的	1. 目的	
4. 作成理由		
5. 参照文書		
6. 定義		
7. 監査機関のための一般事項	<PMDA, 都道府県に対しては無い>	4. 原則
7. 1 法的責任		4. 4 責任
7. 2 独立性及び公平性		4. 2 公平性
7. 3 職業専門家としての正当な注意及び倫理規定に基づく機密保持		4. 6 機密保持
7. 4 債務及び資金調達		5. 3 債務及び財務
8. マネジメント		
8. 1 構造上の要求事項		6. 組織運営機構に対する要求事項
8. 2 品質マネジメントシステム	3. 4 調査の品質管理監督システム	10 審査登録機関に対するマネジメントシステム要求事項 10. 3 一般マネジメントシステム要求事項
8. 3 一貫性		
8. 4 監査機関		

8. 5 公平性の管理	6. 2 公平性委員会
8. 6 機密保持の管理	
9. 資源	
9. 1 資源	7. 資源に対する要求事項
9. 2 監査チームの力量	<ISO19011:2002 Section 7>
9. 2. 1 監査チームの力量の基準	
9. 2. 2 監査チームの力量の記録	7. 4 要員の記録
9. 2. 3 監査員の資格、訓練及び経験	
9. 3 アウトソーシング	7. 5 外部委託
10 監査プロセス	<ISO19011:2002 Section 6.2.2>
10. 1 監査の目的及び適用範囲	2. QMS 調査の分類
10. 1. 1 監査の目的	適合性調査
10. 1. 2 監査範囲	承認前適合性調査
10. 2 監査の種類	承認後適合性調査 (定期調査)
10. 2. 1 全体監査	6.9 条調査
10. 2. 2 部分監査	通常調査
10. 2. 3 定期監査	特別調査
10. 2. 4 特別監査	
10. 2. 5 複合監査	
10. 2. 6 合同監査	
10. 3 フローチャート (監査プロセス)	5. 6. 実地調査の手順

10.4 役割、責任及び権限		
10.4.1 監査員		
10.4.2 主任監査員		
10.4.3 非監査者		
10.4.4 オブザーバー		
10.4.5 言語の要求事項		
10.5 監査チームの構成	5.3. チーム編成	
10.6 監査活動		ISO 19011:2002 Section 6 9. プロセス要求事項
10.6.1 通知	5.5. 事前通知	
10.6.2 準備		
10.6.2.1 品質マネジメントシステム 記述の予備審査		
10.6.2.2 監査計画	5.4. 調査計画の策定	
10.6.2.3 監査計画の変更		
10.6.2.4 監査チームへの割り当て		
10.6.2.5 作業文書	4.10 調査資料	
10.6.3 監査の実施	5.6. 実地調査の手順	
10.6.3.1 初回会議	5.7. 立ち入りの理解の確保 5.8. 調査基本確認事項	
10.6.3.2 調査	5.9. 調査の実施	
10.6.3.3 監査所見	5.10. 講評、指摘事項書の交付	
10.6.3.4 監査の結論		

10.6.3.5 最終会議		
10.6.4 監査報告書	5.12 調査報告書作成、写しの交付、 台帳記録、	
10.6.5 監査の完了		
10.6.6 監査文書の保持		
10.7 監査文書の適切性		
10.8 フォロワーアップ活動	5.11.1 改善計画書、改善結果報告書の 徴収、改善内容の確認（調査）	

添付資料 7

QMS 適合性調査における滅菌の監査について

QMS 適合性調査における滅菌の監査について

中村宗弘

QMS 適合性調査における滅菌プロセスの調査のあり方について、医器工滅菌委員会メンバーを交え検討を行った。

1. MDDにおける滅菌に関する監査受審経験

1.1. 自社滅菌の場合

MDD 認証取得のための附属書 5 あるいは 2 における監査においては、MDD 対象の個別製品について、適用される欧州調和規格への適合性が監査されていた。

しかしながら、規格の要求事項に対する詳細な適合性の調査は行われているとは言い難く、例えばバリデーション時や、滅菌装置をコントロールしあるいは記録を行うセンサーの数が規格要求事項に適合しているか、あるいはガイドラインに示されたものに対して妥当性があるか等の調査が主体であり、技術的詳細についての調査が行われているとは言い難い面がある。

代表的な指摘事項として以下が挙げられる

- ・ 滅菌装置附属の温度センサー数の不備
- ・ 加湿蒸気の品質（EO滅菌）の規定が不十分
- ・ エアレーション（ガス抜き）の条件管理の不備
- ・ 滅菌前製品のバイオバーデンコントロールのための作業環境管理

1.2. 受託滅菌施設の場合

調査対象は 1 社のみであるが、滅菌の技術的内容あるいは滅菌に関する適用規格への適合性についての調査はなく、QMS への適合性のみが調査されているとのことであった。

2. 都道府県による監査受審経験（新法下）

2.1. 自社滅菌の場合

新法下における QMS 調査の例はまだ限定的なものであるが、受審例（定期監査）としては、滅菌バリデーションの概要の説明を求められたものがあつた。滅菌プロセスの日常管理については設定したプロセスパラメータとこれに対する記録の確認が行われていた。

一部の県においては、バイオロジカルインジケータの取扱いについての間違つた指導が行われている例があり、QMS 調査担当官の力量について改善が必要と考えられた。

2.2. 受託滅菌施設の場合

一般的な QMS に関する調査が一回行われた後、新規承認申請品目について個別の調査が行われている。内容は当該製品に関する製品標準書の確認と、バリデーションを実施したことの記録確認であつた。バリデーションの内容の適用規格への適合性までは立ち入っていない。

3. 滅菌に関する調査のあり方

滅菌に関する具体的な調査手法としては、FDAのQSITおよびGHTFの監査戦略にほぼ同内容の質問が提示されている。

この内容について検討を行った結果、これらの調査方法は妥当なものと判断された。

問題点としては、滅菌バリデーションについて高度な技術的内容が伴うものであり、調査を行う担当者の力量がこれに対応できるものであるかという点がある。またMDDの審査を行う第三者認証機関では滅菌に関する国際規格への理解が資格認定の要件であるのに対し、都道府県では医薬品を中心とした滅菌に関する知識によって調査を行っている例が見受けられ、規格への理解が不足している点が否めない。今後調査を受ける側である製造業者ならびに調査を行う側の双方について、滅菌規格への理解を深める必要があるのではないかと思量する。

研究要旨 後発医薬品の品質確保におけるGMPの役割について、特に留意すべき点について考察した。後発医薬品の同等性の確保は、先発医薬品が平成7年以前に承認され、溶出試験が設定されていなかったものについては、先発医薬品との4液性における溶出試験プロファイルの類似性を基に、その生物学的同等性を担保することとして、その進捗結果を、医療用医薬品集（オレンジブック）に収載してきた。これらの、オレンジブック収載以後の後発医薬品の品質確保のために、GMP上、他の医薬品とは異なる着眼点が必要と考えられる。後発医薬品の品質の現状を踏まえながら、そのあり方を検討した。

後発医薬品の生物学的同等性試験において、溶出性の類似性または同等性は4種類の試験液による結果が比較されるが、その後のスケールアップ、ロット変更時等にも詳細な溶出性の検討が望ましいことを示唆した。

A. 研究目的

医薬品のGMPは、薬事法改正に伴い医薬品の品質保証のために大きな役割を果たすこととなり、本研究班のなかでは、一方で国際調和を踏まえた医薬品品質確保に係わる具体的なGMP査察方法の標準化を目指して検討が行われている。

後発医薬品のGMPは先発医薬品と同様のGMP手法による品質確保が実施されることとなるが、ここでは後発医薬品の品質確保におけるGMPの役割について、特に留意すべき点について考察することとした。

後発医薬品の生物学的同等性の確保は、昭和55年以後はヒト試験による生物学的同等性試験が義務化され、平成9年以後は生物学的同等性ガイドラインの改訂により、溶出試験をサポートデータとして取り上げるなど進化を遂げてきている。平成10年から開始された、医療用医薬品の品質再評価事業では、すべての医薬品を対象として、平成7年以前に承認され溶出試験規格の設定されていなかったものについて、溶出試験規格を設定すること、後発医薬品に関しては、先発薬品との、溶出性プロファイルの類似性を基に、生物学的同等性を担保しても品質

の確保が可能であるとして、その評価終了の経過を、医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）に収載してきた。これらの、オレンジブック収載以後の後発医薬品の品質確保のために、GMP上、他の医薬品とは異なる着眼点が必要と考えられる。後発医薬品の品質の現状を踏まえながら、そのあり方を検討した。

B. 研究方法

先発医薬品、後発医薬品の経口固形製剤の溶出試験を、4種の液性で実施し、オレンジブックに収載されている溶出プロファイルの例を参考に、溶出の類似性の担保が適切に維持されているか検討した。

溶出試験は、医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）に規定された試験法に従い、溶出試験器は、品質再評価事業の公的溶出試験案の妥当性検証時に使用した大日本精機製 RT-3 を用いた。

C. 結果

栗田らにより、2004年に報告されたノルフロキサシン100mg錠の先発医薬品3ロットと、後発医薬品7種類のpH1.2、pH4.0、pH6.8及び水

を試験液とした場合の溶出プロファイルを図1に示した。各図中には、オレンジブックに例示された標準製剤とされた先発製剤の溶出プロファイルをオレンジ色の実線で示し、さらに、その溶出率 $\pm 15\%$ の範囲をオレンジ色の破線で示した。なお、ノルフロキサシン 200mg 錠のオレンジブックにおける溶出性の規格は pH6.8 で、60 分後に溶出率 80%以上と規定されている。

規格試験液である pH6.8 における各製剤の溶出プロファイルを比較すると、製剤 B ではオレンジブックの溶出率 $+15\%$ の溶出率の破線よりも上側に測定点があり、やや溶出が速いと思われたが、その他の製剤では、二つの破線に囲まれた範囲にほぼ収まっている。ほぼ同様に、pH6.8 と類似したプロファイルを示す水を試験液とした場合もオレンジブックの溶出率 $\pm 15\%$ の範囲内にほぼ収まることが示された。また、先発製剤の3ロットはほぼオレンジブックと近い挙動を示した。

一方、pH1.2 と pH4.0 の試験液では、溶出はかなり速く、大半の製剤で 30 分後には 85%以上の溶出率が得られているが、製剤 G ではかなり溶出が遅い。また、また、後発製剤では、オレンジブックの溶出率 $\pm 15\%$ 内に収まっているものが多い反面、むしろ先発製剤の3ロットがオレンジブックに収載されているプロファイルよりも溶出が速い傾向が見られた。

図1の製剤では、各製剤の製造メーカーが明らかではないため、本研究では、ノルフロキサシン 100mg 錠の先発製剤と、後発製剤 12 種類の pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水を試験液とした場合の溶出プロファイルを検討し、比較することとした。試験結果を図2に示した。図中には、図1と同様に、オレンジブックに例示された標準製剤の溶出プロファイルをオレンジ色の実線で示し、さらに、その溶出率 $\pm 15\%$ の範囲をオレンジ色の破線で示した。なお、ノルフロキサシン 100mg 錠のオレンジブックにおける溶出性の規格は pH6.8 で、60 分後に溶出率 75%以上と

規定されている。

規格試験液である pH6.8 における各製剤の溶出プロファイルを比較すると、後発製剤ではオレンジブックの溶出率 $\pm 15\%$ の範囲内にほぼ収まっていたが、むしろ先発製剤がかなり全体として溶出が速く、オレンジブックの溶出率 $+15\%$ のラインに近くなっている。水を試験液とした場合には、先発製剤はオレンジブックの溶出率 $+15\%$ のラインより上に外れ、先発製剤の溶出率の変動も溶出の類似の範囲を外れている可能性があった。後発製剤の中にはオレンジブックの溶出率 $+15\%$ の中に収まるものもあるが、先発製剤と同程度に溶出が速いグループもあった。

一方、pH1.2 と pH4.0 の試験液では、溶出はかなり速くなるが、特にオレンジブックと先発製剤の溶出が速い傾向が認められた。一方、多くの後発製剤でオレンジブックの溶出率 -15% の範囲を下回った。従って、規格試験の設定されていない試験液中では、類似性が維持されていない製剤が多かった。

D. 考察

図1及び図2の結果から、後発医薬品では、規格試験の設定されている試験液では、かなり精度の良い品質管理が実施されていると思われる。他方、規格試験の条件と大きく異なる試験液では、溶出性の変化が大きくなっていると推測された。また、先発製剤の溶出性もオレンジブックとかなり異なっている状況も認められ、先発、後発ともに 15%を超える溶出性の変動が起こっている可能性が高い。

後発医薬品の生物学的同等性の試験時に、溶出挙動の基準がその先発製剤に依っていたかは、その後の品質の維持の妥当性の判断には不可欠であるが、図2の検討製剤では、2007年に薬価収載された Talet 6 を除いて、平成 13年7月の品質再評価結果に収載されており、基本的には平成 13年7月の時点で、オレンジブックに溶出曲線の例が掲載されている標準製剤に溶出プロ

ファイルを合わせた後発医薬品である。Tablet 6の溶出挙動は、むしろ先発製剤の溶出挙動と近いように見え、先発製剤の溶出性が変化した後生物学的同等性試験を実施したためとも思われる。

ノルフロキサシンで見られた、溶出性のオレンジブックの溶出挙動からのずれは直ちに血中濃度に影響を及ぼすような非同等につながるものではないと思われる。しかし、品質再評価事業では、むしろ溶出性のコントロールが難しい溶出の遅い試験液で規格を設定し、製剤間の溶出の差を小さくすることが意図された結果、今後、患者に占める割合が増加する方向にある正常胃酸の患者での胃内 pH で溶出性に差が認められる様になっているのは好ましい方向とは思われない。溶出性に pH 依存性が認められる場合には、特に注意が必要と思われる。

後発医薬品の生物学的同等性試験は、1/10 スケールでの製造で実施されることが認められているため、その後のスケールアップ、ロット変更時に、当初確認された、多種の液性での溶出性が維持管理されることが望ましいが、先発メーカー、後発メーカーともに、スケールアップやロット変更時には、規格試験液のみによる溶出性規格への適合性は確認されても、多種の試験液での溶出性の類似性の担保は実施されてきていないものと思われる。

薬食審査発第 021001 号（平成 17 年 2 月 10 日）「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売申請書記載事項に関する指針について」では、5.医療用医薬品の製造方法等変更時の留意事項に、医薬品等の製造方法の変更については、品質への影響の大きさにかかわらず、一部変更承認申請又は軽微変更届出のいずれの変更においても適切なバリデーション、変更管理等が行われていることが前提である。すなわち、GMP に基づき実施した変更管理により、品質に明らかな影響がないと判断する根拠に基づき変更する必要がある。

また、一部変更承認申請の対象事項に該当する

か否かについては、あらかじめ設定された事項に照らし、申請者自らにより判断されるべきものであるが、・変更の際して実施する評価プロトコルの妥当性・プロトコールに従って実施した試験結果から、品質に明らかに影響がないとする判断の適否・その他、製造方法欄の変更時において相談を要する事項は、審査当局への相談を勧めている。

経口固形製剤のGMPにおいて、何らかの変更が品質に影響を及ぼさないことを管理、確認するためには、溶出性の比較と、ヒトによる生物学的同等性試験の実施が考えられる。特に大きな変更でない場合には、適切に設定された溶出試験方法に基づけば、処方変更のガイドラインのように溶出性の類似性をもって品質の維持管理も可能と考えられる。

現在、我が国における経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性ガイドラインは、平成 14 年に案が作成されたままとなっており、変更管理の方針として、ガイドラインあるいは指針として早期に確定し、発出することを目指す必要がある。

E. 結論

後発医薬品の品質確保における GMP の役割については、後発医薬品の生物学的同等性試験において実施される、多くの試験条件による溶出性の類似性は、スケールアップ、ロット変更を経て、維持されにくい場合のあることが示され、変更管理時等には詳細な溶出性の検討が望ましいことを示唆した。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

なし

(参考論文)

栗田浩幸、上村慎子、上田敦子、小和田和宏、渡部正幸、石川雅章、浮島美之、第41回衛生化学技術協議会講演要旨集(2004)

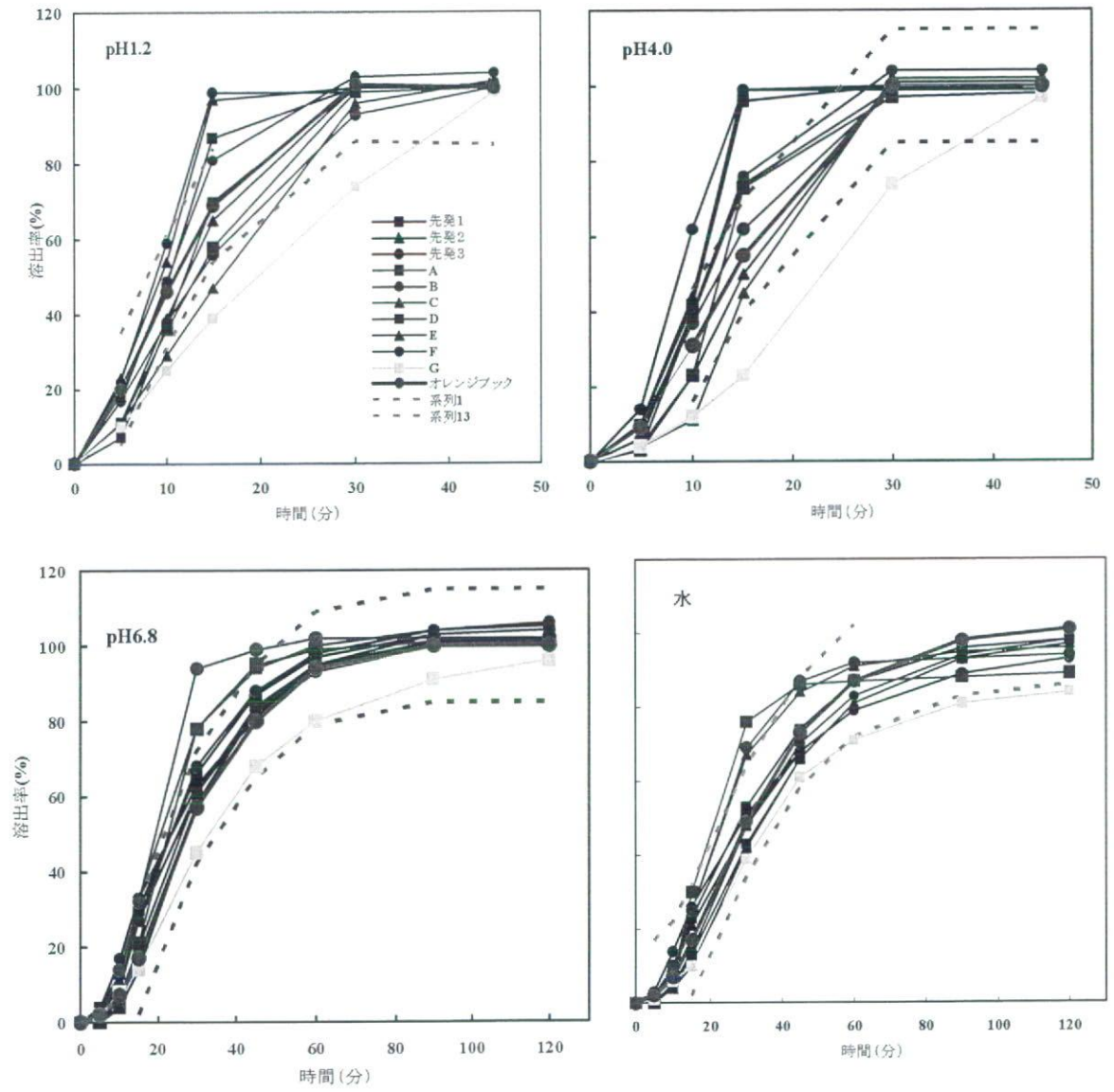


図1. ノルフロキサシン 100mg 錠の先発3ロット、7種後発医薬品の
 4液性における溶出プロファイルの比較 (静岡県環境衛生科学研究所)
 溶出試験規格: pH6.8、60分80%以上

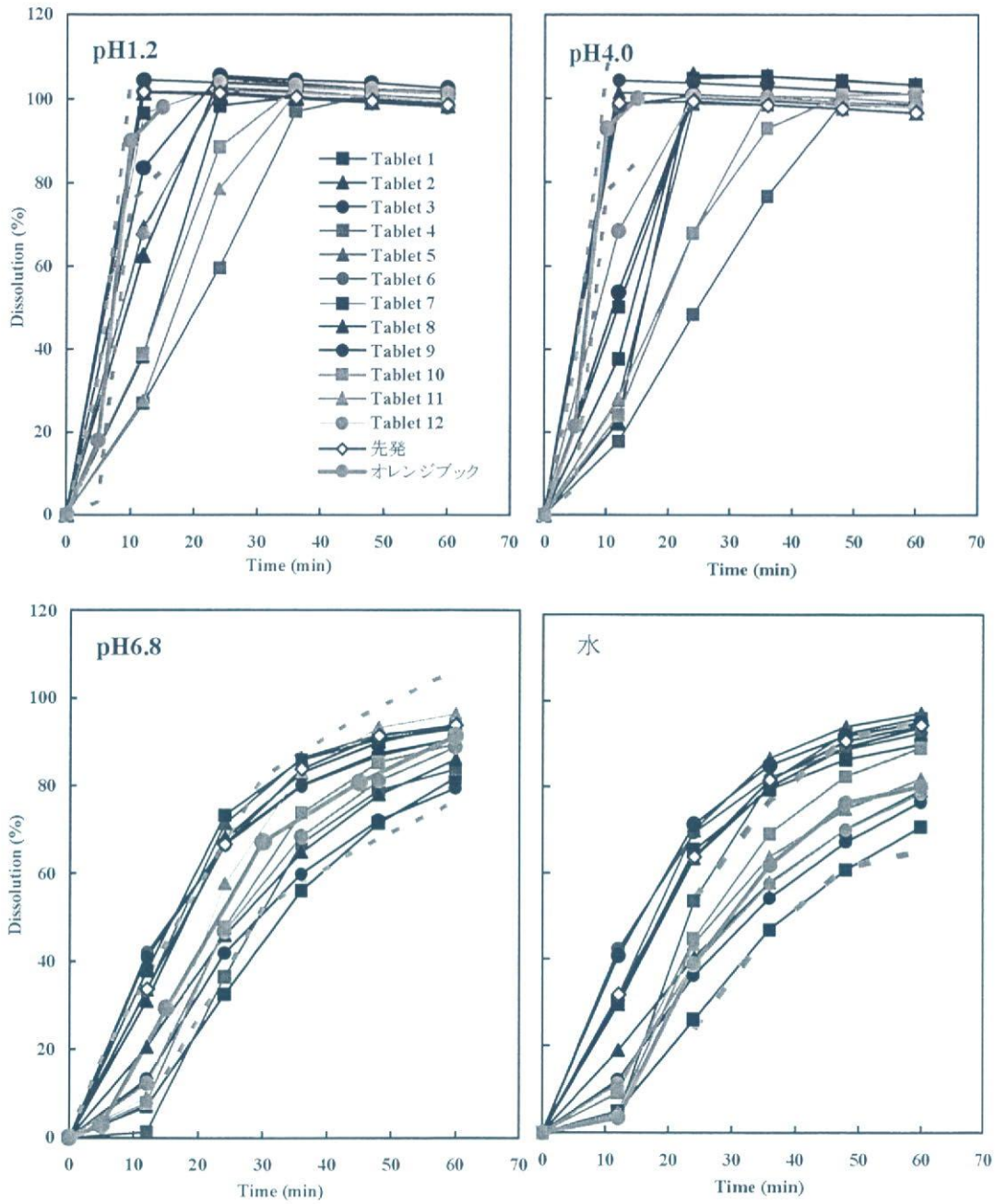


図2. ノルフロキサシン 200mg 錠の先発3ロット、13種後発医薬品の
 4液性における溶出プロファイルの比較 (国立医薬品食品衛生研究所)
 溶出試験規格: pH6.8、60分75%以上

GMP適合性調査のシステム査察に基づく チェックリストの解説

Guide to Checklist for Systems based Inspection on Compliance to GMP Regulation

株式会社ベネクス¹⁾、ファーマシー・ビスイロマ²⁾、小野薬品工業株式会社³⁾

参天製薬株式会社⁴⁾、国立医薬品食品衛生研究所⁵⁾

三宅正一¹⁾、稲津邦平²⁾、伊井義則³⁾、

竹谷浩一⁴⁾、西畑利明⁵⁾、槍山行雄⁵⁾

Shoichi Miyake¹⁾, Kunihiko Inazu²⁾, Yoshinori Iwai³⁾

Koichi Taketani⁴⁾, Toshiaki Nishihata⁵⁾, Yukio Higama⁵⁾

Benexs Corporation¹⁾, Pharma Service Icons²⁾, Ono Pharmaceutical Co. Ltd.³⁾

Santen Pharmaceutical Co. Ltd.⁴⁾, National Institute of Health Sciences⁵⁾

はじめに

平成17年4月1日施行の改正薬事法で承認制度が「製造承認」から「製造販売承認」に変わり、製造販売承認取得者は自ら製造を行わずに他の製造業者に製造を委託することができるようになった。このことにより、医薬品製造を製造業者へ委託することが今後増加すると思われる。また、原薬の承認制度が廃止され、原薬の製造方法が製造の承認に含まれることになった。このため、医薬品の原料から製剤までの製造方法、製造管理及び品質管理の方法が承認事項となり、製造所での製造管理及び品質管理の方法がGMP省令で定める基準(GMP基準)に適合することが承認要件となった。さらに、製造販売承認は5年ごとに承認権者による調査を受け、かつ製造所の製造管理及び品質管理の方法がGMP基準に適合していることの確認を受けることが更新の要件となった。

製造所に対するGMP査察の頻度が増えるため、GMP査察を実行する行政及びGMP査察を受ける製造業者の双方にとって製造所の製造管理及び品質管理方法のGMP適合性を効率的にかつ適確に評価する方法を構築することが必要となってきた。また、外国製造業者への製造委託が認められ、外国製造業者もGMP適合性調査の対象となる。このため、GMP適合性調査の内容に関する国際的な調和が求められるようになってきた。

厚生労働省は、平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号の第1章第3(適合性調査)の1で、GMP/

QMS調査を適合性調査申請に基づく適合性調査と薬事法第69条に基づく調査(69条調査)に人別することを規定した。さらに平成17年11月30日薬食監麻発第1130002号では、GMP調査の分類と調査対象のあり方を表1に基づいて定めるべきとの記載がある。適合性調査の調査対象製造所が初めて調査の対象となる場合および調査対象品目が複数の場合、ならびに69条調査では製造所全体を調査対象とすること、製造所全体を対象とする調査では製造管理及び品質管理の主たるサブシステムを勘案して行うべきことも記載されている。このサブシステムとしては、管理監督サブシステム(品質システム)、構造設備サブシステム、製品原料資材保管等サブシステム、製造サブシステム、包装表がサブシステム、および試験検査サブシステムの6つのサブシステムが設定されている。

これらを背景として、国立医薬品食品衛生研究所薬品部青柳伸男を主任研究者、同じく同薬品部槍山行雄を分担研究者とする厚生労働科学研究(行政の監査方針及び監査手法の研究)班：以下「研究班」と称する)では、平成15~17年度の3年間、改正薬事法に基づくGMP適合性調査に関する研究を行い、平成17年度の成果として、システム査察制度の実施基準とGMP査察での査察項目をサブシステムごとに設定したチェックリストを提案した。

システム査察の実施基準提案の目的は次の2つに大別できる。

第1の目的：製造する医薬品の品質保証を徹底することを目的とした管理監督サブシステム(品質システム)の製造所への導入と運用を促すこと。

表1 GMP/QMSのあり方

調査の種類		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
		2回目以降
	既存定期	初回
2回目以降		
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があった部分に重点をおく
	特別調査	調査目的による

第2の目的：チェックリストの活用によるGMP適合性調査を効率化すること。チェックリストの提案に際しては、GMP適合性調査に関して企業と規制管轄当局が共通の認識を持つこと。

本稿では、このGMP適合性確認調査のチェックリストならびにその基盤となるサブシステムの概要について解説する。医薬品製造所や関係者がGMP適合性確認調査に関する認識を深め、自己点検などで活用し、製造所の製造管理及び品質管理水準の向上に資することに、本稿が役立つことを期待する。

GMP適合性チェックリストは、国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページ(<http://www.nihs.go.jp/drug/DrugDiv-J.html>)にアクセスし、「トピックス」欄にあるGMP関連参考情報の項に掲示されている「GMP査察手法研究班平成17年度報告書」をクリックすればダウンロードできる。

1 厚生労働科学研究班の研究

(1) 研究の概要

平成15～17年度の3年間に当研究班は、改正薬事法に基づくGMP適合性調査に関する研究を行った。

平成15年度にはGMP査察基本方針の提案を目標に研

究を行い、医薬品製造の本質を求め、国際調和を踏まえ、かつ改正薬事法に対応した「GMP査察の分類と査察プログラム」を提案した。

平成16年度にはGMP査察のシステム制度と書面調査基準の提案を目標として規制管轄当局のGMPガイドライン案の研究を行い、GMP査察方針を具体化したGMP査察ガイドライン-GMPシステム査察制度とその基本設計を提案した。

さらに、平成17年度には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の提案を目標に規制管轄当局のGMP査察に関わる研究を行い、GMP査察のシステム制度適用基準とGMP査察ガイドラインならびにチェックリストを提案した。

各年度の研究報告書は、上述の方法で国立医薬品食品衛生研究所薬品部のホームページからダウンロードできる。本稿が対象とするのは、平成17年度の研究報告書に記載されているシステム査察(案)である。

(2) システム査察の目的

医薬品品質の恒常性を満たした製造を達成するためには、医薬品の製造環境、製造プロセス及び試験プロセスが理論的に構築され、科学的に検証された方法で稼働していること、かつ稼働中の製造環境、製造プロセスおよび試験プロセスのパラメータが設定された基準に適合していることが、それぞれ必要である。

従来のGMP適合性調査では、製造所が製造する品目別に調査の対象を設け、GMP省令やこれに関わる通知等を根拠として、それぞれの品目に関する製造管理及び品質管理の方法が上記の製造環境、製造プロセス及び試験プロセスのパラメータが設定された基準に適合していること等の要件を満たしているかどうかを調査していた。

これに対し、研究班が提案するシステム査察は、医薬品の製造に関する上記要件をサブシステムに区分し、調査の対象を医薬品製造所の製造管理及び品質管理の方法として、製造管理及び品質管理の方法がサブシステムとして構築されているのか、またサブシステムの機能を満たしているかどうかを調査し確認することが目的である。

(3) システムの構造

研究班は、薬食監麻発第1130002号を勘案して、システム査察で調査するシステムを、以下の6つのサブシステムに区分した。

(1) 管理監督サブシステム(品質システム)

- (2) 製品原料資材保管等サブシステム
- (3) 構造設備サブシステム
- (4) 包装・表示サブシステム
- (5) 試験検査サブシステム
- (6) 製造サブシステム

さらに製造サブシステムを製造する品目によって以下の4つに細分するように提案した。

- (ア) 一般医薬品
- (イ) 無菌医薬品
- (ウ) 生物由来医薬品
- (エ) 放射性医薬品

(4) サブシステムの定義と目的および確認項目

システム査察での調査対象である6つのサブシステムは、いずれも医薬品品質の恒常性を満たした製造を達成するための活動である。研究班は、上記6つのサブシステムそれぞれについて、その活動と目的を定義し、また、それぞれの目的にかなう仕組みが設定され、その仕組みに従って活動していることを確認するための項目を提案した。それぞれのサブシステムについて、その概略を紹介する。

① 管理監督サブシステム(品質システム)

定義：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目的で、管理監督に係る適合性を総合的に確保するため、管理監督に係る措置及び業務から構成されるサブシステムであり、すべての製造所で確立することが求められる。

目的：管理監督サブシステムが目指すべき機能は、以下の通りである。

- (1) 製造所の品質方針及び品質目標を有すること。
- (2) 管理監督システムの基準を有すること。
- (1)で、製造所の品質方針及び品質目標表明書を明らかにすることが推奨されている。
- (2)の活動では、以下の項目内容を実施することが求められる。

- イ) 組織と組織の役割
- ロ) 品質を保証する計画と方法
- ハ) 品質内部監査及びマネジメント照査の計画と方法
- ニ) 製品ごとの製品標準書
- ホ) 文書管理
- ヘ) 職員の教育訓練と適格性確認

確認項目：本サブシステムが製造所で策定され機能して

いることを確認するため、システム査察では、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(リスクマネジメント)、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、技術移転それぞれに係る活動状況を調査する。

② 構造設備サブシステム

定義：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ならびに所要の構造設備の保有、維持管理及び適格性確認等の業務から構成されるサブシステムであり、すべての製造所で確立することが求められる。

目的：構造設備サブシステムが目指すべき機能は、次の3項目である。

- (1) デザイン検証及び据付時適格性評価・運転時適格性評価(具体的には、意図どおりに設計・建築・設置されているかの評価)、
- (2) 稼働時適格性評価(具体的には、必要なユーティリティが意図したとおりに稼働しているか、意図した製造環境が実現できているか、意図した品質・量の製造用水が供給できているかの評価)、
- (3) 保守点検プログラム(具体的には、稼働時適格性を維持するための方策)で、それぞれの基準と方法を明らかにすること。

確認項目：本サブシステムが製造所で策定され機能していることを確認するため、システム査察では、手順書・記録書、図面管理、建屋・施設(作業室を含む)及び施設と適格性確認(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・防霉管理それぞれに係る活動状況を調査する。

③ 製品原料資材保管等サブシステム

定義：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。)の保管等に係る要求事項への適合性を確保するための

措置並びに製品等及び資材の出納、区分保管等、保管条件の維持等の業務から構成されるサブシステムであり、通例、すべての製造所で確立することが求められる。

目的：このサブシステムが目指すべき機能は、中間製品、製品の製造に使用される水、ガスなどの原料、容器・栓等の容器、包装表示材料及び製品について、(1)管理方法及び(2)管理基準を明確にし、これを維持することである。

確認項目：本サブシステムが製造所で策定され機能していることを確認するため、システム査察では、手順書・記録書、受け入れ管理、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、教育訓練それぞれに係る活動状況を調査する。

④包装・表示サブシステム

定義：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ならびに包装表示材料等の出納・確認・保管、包装表示工程管理等の業務から構成されるサブシステムであり、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で確立することが求められる。

目的：このサブシステムが目指すべき機能は、中間製品（原薬製造所においては、中間体）や製品（原薬製造所においては、原薬）に関する包装材料の管理、表示材料の管理、包装に係る製造管理、表示に係る製造管理について、(1)管理方法及び(2)管理基準を明確にし、これを維持することである。

確認項目：本サブシステムが製造所で策定され機能していることを確認するため、システム査察では、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、教育訓練それぞれに係る活動状況を調査する。

⑤試験検査サブシステム

定義：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(品質)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並びに検体採取、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の業務から構成されるサブシステムであり、すべての製造所で確立されることが望まれる。

目的：このサブシステムが目指すべき機能は、試験検査手順、試験検査、分析方法の開発、分析方法のバリデーション、安定性確認それぞれの活動について、(1)管理方法及び(2)管理基準を明確にし、これを維持することである。

確認項目：本サブシステムが製造所で設定され機能していることを確認するために、システム査察では、手順書・記録書、検体採取、施設及び設備の管理(試験検査設備・装置の適格性評価・校正並びに試験検査方法の適格性評価)、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(情報管理の意味：合格情報を保管管理担当者に伝達する場合)、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、無菌試験管理それぞれに係る活動状況を調査する。

⑥製造サブシステム

定義：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の業務から構成されるサブシステムであり、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で確立することが望まれる。

目的：このサブシステムが目指すべき機能は、製品特性によって要求される必要な製造環境を維持すること並びに製造工程、製造管理、及びバリデーションについて、(1)管理方法及び(2)管理基準を明確にし、これを維持することである。

確認項目：本サブシステムが製造所で設定され機能していることを確認するため、システム査察では、

(7)“GMP指針”は、平成17年度厚生労働科学研究(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)科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究『医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針』を指す。

『医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針』は、平成18年10月13日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課品質指導係事務連絡で公表された。

(8)“無菌操作法による無菌医薬品の製造指針(案)”は、平成17年度厚生労働科学研究(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)無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究『無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(案)』を指す。

チェックリストの公表時点では案の段階であったが、その後研究が完了し、平成18年7月4日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課品質指導係事務連絡で公表された。

(9)“QMS省令”は、平成16年厚生労働省令第169号『医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令』を指す。

(10)“薬食監麻発第0330001号第4章第3”は、平成16年薬食監麻発第0330001号第4章第3『QMS省令逐条解説』を指す。

(3)チェックリスト中項目の確認ポイント

チェックリストの中項目は、大項目であるサブシステムが目指すべき機能を具体的に示した内容であり、GMP適合性調査を受ける医薬品及び医薬部外品製造業者は、製造管理及び品質管理の仕組み及び体制に取り込むことを求める事項である。

①管理監督サブシステム(品質システム)

管理監督サブシステムで設定した以下の中項目では、製造管理及び品質管理を適切に行う上で必要な次の活動を求めている。

- (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
- (2)製品標準書：必要な事項の記載、品質部門の承認及び保存状況
- (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

(4)出荷管理：出荷管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(5)変更管理：変更管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(6)逸脱管理：逸脱管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(7)品質情報・品質不良(苦情)：品質情報・品質不良(苦情)に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(8)自己点検：自己点検に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(9)回収処理：回収処理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(10)GMP教育訓練：GMP教育訓練に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(11)製造販売業者との合意事項の遵守：製造販売業者との取決めの締結及び遵守状況

(12)品質方針：目標とする品質とそれへの行程の表明

(13)品質マネジメント構築文書：製造管理及び品質管理に必要な業務と、それぞれの業務を実現するための組織が文書で明確にされていること

(14)製品品質の照査：製品の品質並びに製造管理及び品質管理の状況の回顧及び評価に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(15)継続的改善(リスクマネジメント)：製造管理及び品質管理におけるリスク対応考慮状況

(16)傾向分析：製品の品質並びに製造管理及び品質管理の状況に係る恒常性の評価に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(17)原材料ベンダー監査：原料及び資材供給業者の監査に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(18)経営トップの参画：製造業者の製造管理及び品質管理への関与及び支援状況

(19)内部監査：内部監査に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(20)技術移転：技術移転に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

②構造設備サブシステム

構造設備サブシステムで設ける以下の中項目では、次の活動を求めている。

- (1)手順書・記録書：構造設備の設計、作製、管理等に係る手順書・記録書の作成状況
- (2)図面管理：手順書に基づく重要な構造設備の図面

管理の活動状況

- (3) 建屋・施設(作業室含む)及び施設と適格性確認(製造用水・製造設備・空調設備):
- 1) 医薬品の製造区域(一般): 一般医薬品製造区域の政省令要求への適合性
 - 2) 医薬品の製造区域(無菌): 無菌医薬品製造区域の政省令要求への適合性
 - 3) 医薬品の製造区域(生物由来): 生物由来医薬品製造区域の政省令要求への適合性
 - 4) 医薬品の製造区域(放射性): 放射性医薬品製造区域の政省令要求への適合性
 - 5) 医薬品の製造区域の清掃及び消毒: 手順書に基づく医薬品製造区域の清掃及び消毒に係る設備管理の活動状況
 - 6) 医薬品の製造区域の防虫対策: 手順書に基づく医薬品製造区域の防虫対策に係る設備管理の活動状況
 - 7) 原材料・容器・栓の管理(ガスを含む): 手順書に基づく原材料・容器・栓の管理に係る設備管理の活動状況
 - 8) 中間製品の保管・輸送管理: 手順書に基づく中間製品の保管・輸送管理に係る設備管理の活動状況
 - 9) 環境モニタリング: 手順書に基づく環境モニタリングに係る設備管理の活動状況
製造設備及びユーティリティの適格性評価
 - (4) 製造: 手順書に基づく製造設備及びユーティリティの適格性評価の活動状況
 - 1) 設備・機器管理(メンテナンス): 手順書に基づく設備・機器管理の活動状況
 - (5) コンピュータ管理: 手順書に基づくコンピュータ管理(コンピュータによる製造管理及び品質管理)の活動状況
 - (6) 校正: 手順書に基づく設備・機器校正の活動状況
 - (7) 原水管理: 手順書に基づく原水管理の活動状況
 - (8) 空調管理: 手順書に基づく空調管理の活動状況
 - (9) 遮光管理: 手順書に基づく遮光管理の活動状況
 - (10) 出入り口管理: 手順書に基づく出入り口管理の活動状況
 - (11) 構造躯体管理: 手順書に基づく構造躯体管理の活動状況
 - (12) 衛生管理: 手順書に基づく構造設備衛生管理の活動状況

- (13) 防虫・防そ管理: 手順書に基づく防虫・防そ管理の活動状況

③ 原材料・中間製品・製品管理と保管サブシステム

原材料・中間製品・製品管理と保管サブシステムで設ける以下の中項目では、次の活動を求めている。

- (1) 手順書・記録書: 原材料・中間製品・製品の管理と保管に係る手順書・記録書の作成状況
- (2) 受け入れ管理: 手順書に基づく受け入れ管理の活動状況
- (3) 区分保管管理: 手順書に基づく区分保管管理の活動状況
- (4) 表示管理: 手順書に基づく表示管理の活動状況
- (5) 出納管理: 手順書に基づく出納管理の活動状況
- (6) 不合格品管理: 手順書に基づく不合格品管理の活動状況
- (7) 施設及び設備の適格性確認: 手順書に基づく原材料・中間製品・製品の管理と保管に係る施設及び設備の適格性確認の活動状況
- (8) 設備・機器管理: 手順書に基づく原材料・中間製品・製品の管理と保管に係る設備・機器管理の活動状況
- (9) 校正: 手順書に基づく原材料・中間製品・製品の管理と保管に係る設備・機器校正の活動状況
- (10) 衛生管理: 手順書に基づく原材料・中間製品の管理と保管に係る施設及び設備並びに職員の衛生管理の活動状況
- (11) 環境管理: 手順書に基づく原材料・中間製品・製品の管理と保管に係る施設の環境管理の活動状況
- (12) 防虫・防そ管理: 手順書に基づく原材料・中間製品・製品の管理と保管に係る施設の防虫・防そ管理の活動状況
- (13) 出荷作業: 手順書に基づく原材料・中間製品・製品の出荷作業の活動状況
- (14) 教育訓練: 手順書に基づく原材料・中間製品・製品の管理と保管に係る教育訓練の活動状況

④ 包装・表示サブシステム

包装・表示サブシステムで設ける以下の中項目では、次の活動を求めている。

- (1) 手順書・記録書: 包装・表示に係る手順書・記録書の作成状況
- (2) 作業前確認: 手順書に基づく作業前確認の活動状況

(7)“GMP指針”は、平成17年度厚生労働科学研究(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)科学とリスクマネジメントに基礎をおいた医薬品及び医療機器の品質管理監督システムに関する研究『医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針』を指す。

『医薬品・医薬部外品(製剤)GMP指針』は、平成18年10月13日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課品質指導係事務連絡で公表された。

(8)“無菌操作法による無菌医薬品の製造指針(案)”は、平成17年度厚生労働科学研究(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)無菌医薬品製造に関する国際規格の国内導入に関する研究『無菌操作法による無菌医薬品の製造に関する指針(案)』を指す。

チェックリストの公表時点では案の段階であったが、その後研究が完了し、平成18年7月4日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課品質指導係事務連絡で公表された。

(9)“QMS省令”は、平成16年厚生労働省令第169号『医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令』を指す。

(10)“薬食監麻発第0330001号第4章第3”は、平成16年薬食監麻発第0330001号第4章第3『QMS省令逐条解説』を指す。

(3)チェックリスト中項目の確認ポイント

チェックリストの中項目は、大項目であるサブシステムが目指すべき機能を具体的に示した内容であり、GMP適合性調査を受ける医薬品及び医薬部外品製造業者は、製造管理及び品質管理の仕組み及び体制に取り込むことを求める事項である。

①管理監督サブシステム(品質システム)

管理監督サブシステムで設定した以下の中項目では、製造管理及び品質管理を適切に行う上で必要な次の活動を求めている。

- (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
- (2)製品標準書：必要な事項の記載、品質部門の承認及び保存状況
- (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

(4)出荷管理：出荷管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(5)変更管理：変更管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(6)逸脱管理：逸脱管理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(7)品質情報・品質不良(苦情)：品質情報・品質不良(苦情)に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(8)自己点検：自己点検に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(9)回収処理：回収処理に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(10)GMP教育訓練：GMP教育訓練に係る手順書の作成、活動及び遵守状況

(11)製造販売業者との合意事項の遵守：製造販売業者との取決めの締結及び遵守状況

(12)品質方針：目標とする品質とそれへの行程の表明

(13)品質マネジメント構築文書：製造管理及び品質管理に必要な業務と、それぞれの業務を実現するための組織が文書で明確にされていること

(14)製品品質の照査：製品の品質並びに製造管理及び品質管理の状況の回顧及び評価に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(15)継続的改善(リスクマネジメント)：製造管理及び品質管理におけるリスク対応考慮状況

(16)傾向分析：製品の品質並びに製造管理及び品質管理の状況に係る恒常性の評価に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(17)原材料ベンダー監査：原料及び資材供給業者の監査に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(18)経営トップの参画：製造業者の製造管理及び品質管理への関与及び支援状況

(19)内部監査：内部監査に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

(20)技術移転：技術移転に関する手順書の作成、活動及び遵守状況

②構造設備サブシステム

構造設備サブシステムで設ける以下の中項目では、次の活動を求めている。

- (1)手順書・記録書：構造設備の設計、作製、管理等に係る手順書・記録書の作成状況
- (2)図面管理：手順書に基づく重要な構造設備の図面