

造業者格付けが行われる可能性もある。

＜製造所評価付けと調査手法＞

調査目的、品目リスク要因、製造業者の評価付け（製造所リスク要因）、工程リスク要因などによって調査手法を以下に例示する分類に従って選択することが可能である。ただし、査察機関の判断により、他の調査手法を選択することも可能である。

製造所評価付けと調査手法

調査目的	条件	製造業者格付け	簡略査察の可否	調査対象
承認前調査	既承認品目との類似性の高いもの等	I	可	当該品目に係わるバリデーション書類、製品標準書、関連手順書、関連設備書類（新規導入設備のみ）、教育訓練書類等
	低リスク	II	不可	サブシステム（当該品目） <sup>注1</sup>
	上記以外 高リスク	I・II	不可	サブシステム（当該品目） <sup>注1</sup>
承認後定期調査	—	I・II	不可	サブシステム <sup>注2</sup>

一変	高リスク	I	可	当該事項に関する書類
		II	不可	当該事項
	低リスク	I・II	可	当該事項に関する書類
立入検査	通常調査	I・II	不可	調査目的に応じてサブシステム、該当事項を選択
	特別調査	I・II	不可	該当事項

注1：後述の承認後定期調査とは異なり、当該品目を透してサブシステムを調査する。

注2：既存承認に係る定期適合性調査（法第14条第6項根拠）及び通常調査（法第69条第1項根拠）

製造業許可期間である5年間に6つのサブシステムを実地で調査する。6つのサブシステムは1回の訪問で全て調査しても、複数回に分けて調査することも可能である。また、必要と判断した場合、5年間で6つのサブシステム、又は特定のサブシステム（向上が必要と判断されたサブシステム）を複数回調査してもよい。

4. 4 リスクベース査察業務体系の意義

システム査察にリスクベース概念を導入する意義は次の2つに集約できる。

1) リスクに基づいた査察資源の配分（行政・患者のメリット）

既に述べたように現状では、定期調査以外の適合性調査（承認申請時、一変申請時、輸出用製造時）は、企業活動ベースに基づいて査察資源が配分されている。しかし、リスクベース概念を査察に導入することにより、査察の効率化・合理化、あるいは査察の質的な向上が期待でき、患者へのメリットも大きい。上述した製造所の格付けなどの評価は行政

として注視すべき製造所（重要調査対象）を明確にするものであることから、リスクに基づいた監視計画等を立案する際の根拠となり得るものとする。

## 2) 製造所へのインセンティブの付与（製造所のメリット）

自ら努力し、非常に良好なGMPシステムを構築・機能させている製造所は、書面調査の割合の増加、更には、査察回数も減少する可能性が期待でき、査察準備・対応に要する負担が減少し、業務の効率化が図れる。特に、ここ最近、製造所は行政査察のみならず、製造販売業者による監査、場合によっては海外行政による査察も受けており、製造所に於ける査察準備・対応負担は小さくなく、リスクベースに基づいた査察資源の配分は製造所のインセンティブの面での意義も大きいと考えられる。

システム査察にリスクベース概念を導入することは、製造所・行政・患者にWin-Win-Winの関係をもたらす。

この章に述べたリスクベースの査察手法の選択、業務体系の構築は理解を助けるための例示であることを認識していただきたい。又、一旦選定した査察手法の選択方法、業務体系はリスクマネジメントの原則に沿い随時見直しが求められる。

## 5. 調査体制

適切なシステム査察を実施するためには、査察に関する適切な手順書の制定並びに教育訓練システムの構築が必要となる。

### 5. 1 手順書

GMP/QMS調査要領をベースとして、また、本査察シナリオを参考資料として各査察機関においても査察に関する手順書類が改訂・整備されることが望まれる。

例えば、査察手法に関する手順書、文書管

理・記録に関する手順書、教育訓練に関する手順書、自己点検に関する手順書、異議に関する手順書（指摘事項等に対するの反論等の処理）等が想定される。

### 5. 2 教育訓練

新人や配転者の為の導入教育訓練プログラムを制定し、導入教育訓練プログラムを受講した者が査察に参加できる体制が求められる。また、個々の査察に責務を有する者（調査実施責任者）には資格要件の設定が望ましい。例えば、所定回数以上の査察に参加した経験があること、査察に関する研修会を受講し、適切な責任者から調査実施責任者としての認定を受けること等が考えられる。

## 6. システム査察の流れ

3. 4に基づいて選択された調査手法で製造所の調査を行う。ただし、査察機関の判断で3. 4に基づいて選択された調査手法以外の調査手法を選択することができる。

以下に、既許可製造所を対象として6つのサブシステムを調査する場合の調査手順等の一例を以下に示す。

### 6. 1 事前準備

システム査察としてGMP適合性調査を行う場合は、従来の査察手法以上に事前準備が重要となる。

#### 1) 情報収集

調査を的確かつ効率的に実施するために、製造所に事前調査表の提出を指示する。ただし、事前調査資料の要求は、過剰なものにならないよう注意すること。

#### 2) 日程調整

調査対象となる製造所とGMP適合性調査実施日について調整を行う。調査日数は1～3日間程度が想定されるが、初回（新規製造所）/定期、製造所の規模、調査対象システム数、前回調査結果、回収の有無等により適宜、決定するものとする。

### 3) 事前調査

調査日までに調査チームを含んだ関係者で1)の情報を評価・分析する。この段階で調査品目を決定することもある。品目の選定は2. 5に準じて、業許可区分毎に少なくとも1品目を調査対象品目として選定する。更に調査の目的、調査のポイント、入力すべきサブシステム（特にあれば）等についても検討・確認する。

尚、調査チームは、調査実施責任者1名、調査実施者1名以上（調査対象の規模等を考慮）で構成するものとする。

## 6. 2 調査

### 1) オープニング

#### (1) 調査目的の説明

基本は、GMP/QMS調査要領であり、システム査察の用語は積極的に用いず（GMP/QMS調査要領にはシステム査察の用語は用いられていないため）、基本的に選定した品目を通して当該製造所のGMP適合性を確認すること、選定品目では適切な調査が困難な事項については、他の品目に調査が及ぶこともある旨も伝える。また、調査のために選定した理由を被査察側に伝える。

#### (2) プレゼンテーション

調査時間確保のため予めプレゼンテーションの項目及び許容発表時間を事前に通知する。

### 2) 調査手法

基本的に選定品目を透して各サブシステムの構築性・機能性を評価する。ただし、製造所のサブシステムの構築性・機能性をよりの確に調査するためには、選定品目に固執して調査する必要はない。各調査の詳細事項において選定品目以外に、より各サブシステムの構築性・機能性をよりの確に評価できる品目があれば、その品目を透して調査すべきである。

例えば、変更管理を調査する際、選定品目では変更が全く行われていない場合は、変更が実施された他の品目から適切な変更事例を選択・調査し、変更管理の構築性・機能性を確認する。また、選定品目に関連した変更が実施されていたとしても、選定品目以外の変更事例を調査した方が、変更管理の構築性・機能性をより適切に評価できるのであれば、その品目の事例を調査する方が望ましい。

製造サブシステムは基本的に選定品目を透して調査すべきであるが、普遍サブシステムである管理監督サブシステム、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は、選定品目のみならず、品目と言う概念に着目せずとも、調査することも可能である。

### 3) 総評・質疑応答

総評で伝達する指摘事項を含んだコメントについては、被査察側が的確に理解できるように十分な説明を行う必要がある。被査察側は行政からの指摘であるとの意識から、問題の本質を十分に理解することなく、速やかに改善しますとの返事を行い、査察終了後、どのように改善したら良いのかと思案するケースもあると聞く。このため、被査察側が的確に理解できるまでの説明並びに質疑の要求を行うことが重要である。指摘事項の本質を理解できていない場合、被査察側・査察側共に、無駄な業務が発生する可能性が高く、患者にとっても好ましいことにはならない。査察時並びに指摘事項の伝達までは査察官として毅然とした態度で、被査察側と接することが必要であるが、指摘事項の伝達以降は、指摘事項の理解を図るよう努めることが望まれる。但し、改善策に対しての断言等は避けて、製造所の主体性を尊重する必要がある。

### 4) 指摘事項に対する異議

総評で指摘事項を含んだコメントについては、被査察側の理解を得ることが大原則であるが、被査察側より指摘事項に対して異議が

申し出される可能性を考慮しておく必要がある。異議が生じた際の対応については、調査品質管理監督システム指針の「苦情等の処理に関する手順」において、具体的な明文化が望ましいと考える。

## 7. システム査察の標準化

システム査察の標準化の目的でチェックリスト及び査察メモが厚労省科学研究として既に報告されている。関連する資料の種別・位置付けと内容・目的を下表にまとめて示す。

名称	種別・位置付け	内容・目的
GMP/QMS調査要領	通知	<ul style="list-style-type: none"> <li>全品目査察 ⇒ システム査察への道筋</li> <li>システム査察の法的根拠</li> </ul>
システム査察実施シナリオ	通知解説	<ul style="list-style-type: none"> <li>システム査察のコンセプト（考え方・要点）</li> <li>リスクベース概念</li> <li>製造業者格付け</li> <li>調査手法の選択</li> <li>報告書の書式</li> </ul>
査察メモ	査察のポイント	<ul style="list-style-type: none"> <li>査察で確認すべき事項を分かり易く取りまとめたもの</li> <li>各査察機関に査察メモ（電子ファイル）で提供</li> <li>各査察機関は査察メモをカスタマイズして使用</li> <li>査察官の教育訓練資料</li> <li>被査察側への確認事項の公表</li> </ul>

チェックリスト	査察パイプ	<ul style="list-style-type: none"> <li>査察後の指摘事項の根拠</li> <li>査察の平準化</li> </ul>
---------	-------	---

チェックリスト・査察メモの活用は、厚生労働省・都道府県・PMDA間での査察手法等の標準化に資するものと思われる。

### 7. 1 GMP/QMS調査結果報告書

GMP/QMS調査要領で規定されている各サブシステムでの確認項目（条項）で調査を行った場合、その解釈にばらつきが発生する可能性があるため、GMP/QMS調査要領での確認項目（条項）をどのようにGMP/QMS調査結果記録書に反映させればよいかの具体的事例を以下に提案する。

#### 1) 管理監督サブシステム

GMP/QMS調査要領		GMP/QMS調査結果記録書の項目
第4条	製造部門・品質部門	組織
第5条	製造管理者	
第6条	職員	
第7条	製品標準書（追加）	製品標準書
第8条	手順書等	文書管理
第12条	出荷管理	出荷管理
第13条	バリデーション	バリデーション全般管理
		各バリデーション
第14条	変更管理	変更管理
第15条	逸脱管理	逸脱管理
第16条	品質情報・品質不良等処理	品質情報・品質不良等処理
第17条	回収処理	回収処理
第18条	自己点検	自己点検
第19条	教育訓練	教育訓練
第25条	無菌教育訓練	

第29条	生物教育訓練	
第20条	文書管理記録	記録管理
第22条	原薬文書記録管理	
第30条	生物文書記録管理	生物文書記録管理
第31条	生物記録保管特例	生物記録保管特例
GQP省令関連		
第5条	品質標準書	品質標準書との整合性
第7条	製造業者との取決め	製造業者との取決め
第9条	市場への出荷の管理	市場への出荷の管理
第10条	適正な製造管理・品質管理の確保	適正な製造管理・品質管理の確保
第11条	品質等に関する情報及び品質不良等の処理	品質等に関する情報及び品質不良等の処理
第12条	回収処理	回収処理
第16条	文書記録管理	記録

## 2) 構造設備サブシステム

GMP/QMS調査要領		GMP/QMS調査記録書の項目
第8条	手順書等	手順書等
第9条	構造設備	構造
第10条	製造管理	機器等
第11条	品質管理	
第13条	バリデーション	クオリフィケーション
第14条	変更管理	変更管理(申請等)
第15条	逸脱管理	逸脱管理(記録等)

第19条	教育訓練	→管理監督へ
第25条	無菌教育訓練	→管理監督へ
第29条	生物教育訓練	→管理監督へ
第20条	文書管理記録	記録管理
第22条	原薬文書記録管理	
第30条	生物文書記録管理	
第31条	生物記録保管特例	
第10条	製造管理	製造用水管理 HVAC管理

## 3) 製品原料資材保管等サブシステム

GMP/QMS調査要領		GMP/QMS調査記録書の項目
第7条	製品標準書	→管理監督へ
第8条	手順書等	手順書等
第9条	構造設備	日常点検
第10条	製造管理	受入管理
		保管管理
		衛生管理
		環境管理
第17条	回収処理	回収品管理
第11条	品質管理	ステータス表示
第12条	出荷管理	→保管管理へ
第13条	バリデーション	バリデーション
第14条	変更管理(追加)	変更管理(申請等)
第15条	逸脱管理	逸脱管理(記録等)
第19条	教育訓練	→管理監督へ
第25条	無菌教育訓練	→管理監督へ
第29条	生物教育訓練	→管理監督へ
第24条	無菌製造管理	→第10条へ
第27条	生物製造管理	→第10条へ

第28条	生物品質管理	→第11条へ
第20条	文書管理記録	保管管理記録
第22条	原薬文書記録管理	
第30条	生物文書記録管理	
第31条	生物記録保管特例	

#### 4) 製造サブシステム

GMP/QMS調査要領		GMP/QMS調査記録書の項目
第8条	手順書等	手順書等
第10条	製造管理	製造指図書
		製造前管理
		製造管理
		製造後管理
		衛生管理
	環境管理	
第24条	無菌製造管理	無菌製剤管理
	放射性製造管理	放射性製造管理
第27条	生物製造管理	生物製剤管理
第13条	バリデーション	→管理監督へ
第14条	変更管理	変更管理(申請等)
第15条	逸脱管理	逸脱管理(記録等)
第19条	教育訓練	→管理監督へ
第25条	無菌教育訓練	→管理監督へ
第29条	生物教育訓練	→管理監督へ
第20条	文書管理記録	製造管理記録
第22条	原薬文書記録管理	
第30条	生物文書記録管理	
第31条	生物記録保管	

	特例	
--	----	--

#### 5) 包装表示サブシステム

GMP/QMS調査要領		GMP/QMS調査記録書の項目
第8条	手順書等	手順書等
第10条	製造管理	製造指図書
		包装表示前管理
		包装表示
		包装表示後管理
		衛生管理
	環境管理	
第13条	バリデーション	→管理監督へ
第14条	変更管理	変更管理(申請等)
第15条	逸脱管理	逸脱管理(記録等)
第19条	教育訓練	→管理監督へ
第20条	文書管理記録	包装表示記録

#### 6) 試験検査サブシステム

GMP/QMS調査要領		GMP/QMS調査記録書の項目
第7条	製品標準書	→管理監督へ
第8条	手順書等	手順書等
第11条	品質管理	試験計画
第21条	原薬品質管理	検体管理
第28条	生物品質管理	標準品・試薬・試液管理
		試験用水管理
		安定性試験
		参考品管理
		衛生管理
	環境管理	
第14条	変更管理	変更管理(申請)

		等)
第15条	逸脱管理	逸脱管理(記録等) 再試験等
第19条	教育訓練	→管理監督へ
第25条	無菌教育訓練	→管理監督へ
第29条	生物教育訓練	→管理監督へ
第20条	文書管理記録	試験検査記録
第22条	原薬文書記録管理	
第30条	生物文書記録管理	
第31条	生物記録保管特例	

## 7. 2 調査のポイント

7. 1を踏まえ、各サブシステムでの調査の要点項目をまとめた参考資料を以下に示す。

項目：GMP/QMS調査報告書に記載する項目

要点項目：調査の要点を示した項目であり、上記項目について記述する際に含めるべき要素

※近年の調査実績等により、各サブシステムを評価する上で差し支えない程度に各項目を修正することも可能と思われるが、法令における要求事項の見落としが生じないように留意する必要がある。

ただし、サブシステムを超えた項目の任意の入れ替え変更(例：管理監督サブシステム中の「出荷管理」→試験検査サブシステム中へ変更するなど)は評価付けなどの定義が大きく異なることとなり、調査権者間の不整合の要因となると思われるため、避けるべきである。

(各サブシステムの分類や定義変更については、調査権者間の協議等を経ることとするなど、整合性を保つべきである。今後の変更・

修正は否定されるべきではなく、調査権者間の協議等においては、これらの調査ポイントをさらに実践的に練り込んでいくような議論を期待する。)

### 1) 管理監督サブシステム

項目	要点項目
組織	組織図/任命
	職務・責務の規定
	能力・経験
	法的要求責任者等の設置
	代行者
	副責任者
製品標準書	整合性(承認書)
	整合性(自社手順書)
文書管理	制定
	配布
	法的要求手順等の制定
	原本管理
	副本管理
	改訂
	揭示文書
	外部文書(入手文書)
出荷管理	出荷判定
	出荷判定情報の連絡
バリデーション全般管理	バリデーション全般管理
各バリデーション	予測的バリデーション
	工程管理の定期照査
	変更時の再バリデーション
	定期的な再バリデーション
	回顧的バリデーション
	コンカレントバリデーション
	洗浄バリデーション
変更管理	品質への影響評価

	品質部門による承認
	所要の措置
	変更後の確認
逸脱管理	収集体制
	品質への影響評価
	品質部門による確認
	是正措置
	製造管理者への報告
	校正不適の対処
品質情報・品質不良等処理	記録
	原因究明
	是正措置
	品質部門による確認
	製造管理者への報告
回収処理	回収品の保管
	回収品の廃棄
	記録
	品質部門・製造管理者への報告
自己点検	計画
	実施者
	点検リスト
	記録
	製造管理者への報告
	是正措置
	是正措置の確認
教育訓練	計画
	新人・配転者用教育訓練プログラム
	一般教育訓練
	専門教育訓練
	記録
	評価方法
	再教育訓練の実施
	教育訓練未受講者への対応
	製造管理者への報告

	資格認定
記録管理	記録の徹底
	生データ～結果／判定までのトレーサビリティ
	訂正手順
	保管場所
	保管期間
	電子データの管理
生物文書記録管理	生物文書記録管理
生物記録保管特例	生物記録保管特例
品質標準書との整合性	製造販売業者との取り決めの遵守
製造業者との取決め	
市場への出荷の管理	
適正な製造管理・品質管理の確保	
品質等に関する情報及び品質不良等の処理	
回収処理	
記録	

## 2) 構造設備サブシステム

手順書等	操作手順書
	定期点検手順書
	洗浄手順書
	分解・組立手順書
構造設備	図面管理
	動線
機器等	定期点検
	校正
	修理・予防的メンテナンス
クオリフィケーション	クオリフィケーション
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施



逸脱管理（記録等）	逸脱の記録
記録管理	記録管理
製薬用水管理	原水管理
	製薬用水製造設備管理
	製薬用水供給設備管理
空調管理	差圧管理
	温湿度管理
	浮遊塵埃数管理

### 3) 保管等サブシステム

手順書等	手順書等の管理
日常点検	日常点検
受入管理	受入管理
保管管理	表示
	区分保管
	不合格品管理
衛生管理	健康管理
	作業着等管理
環境管理	温度管理
	防虫・防そ管理
回収品管理	表示・区分保管
ステータス表示	検体採取表示
	合格表示／不合格表示
バリデーション	温度分布
	保管管理システム（該当があれば）
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理（記録等）	逸脱の記録
保管管理記録	保管管理記録
	清掃記録
	温度記録
	防虫・防そ記録

### 4) 製造サブシステム

手順書等	手順書等の管理
製造指図書	製造指図書の発行
製造前管理	更衣
	表示

	作業前点検
製造管理	工程管理
	記録
	再処理・再加工
	収率評価
製造後管理	清掃・洗浄
	組立・養生
衛生管理	健康管理
	作業着等管理
環境管理	温湿度管理
	防虫・防そ管理
無菌製造管理	滅菌管理
	バイオバーデン管理
	殺菌・消毒管理
	培地充てんテスト
生物製造管理	ウィルス等除去・不活化
放射性製造管理	作業者の安全管理
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理（記録等）	逸脱の記録
製造管理記録	製造記録
	清掃記録
	温湿度記録

### 5) 包装表示サブシステム

手順書等	手順書等の管理
製造指図書	製造指図書の発行
包装表示前管理	更衣
	表示
	作業前点検
	表示材料の確認
包装表示管理	工程管理
	記録
	再包装・再表示
	表示材料等の収支確認
包装表示後管理	残余表示材料の処理
	清掃・洗浄

	組立・養生
衛生管理	健康管理
	作業着等管理
環境管理	温湿度管理
	防虫・防そ管理
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理（記録等）	逸脱の記録
包装表示記録	製造記録
	清掃記録
	温湿度記録

#### 6) 試験検査サブシステム

手順書等	手順書等の管理
試験計画	試験計画／試験検査指図
検体管理	表示
	保管管理
標準品・試薬・試液管理	表示
	保管管理
試験用水管理	日局精製水試験
	試験用水製造設備
安定性試験	安定性試験管理
参考品管理	参考品管理
衛生管理	健康管理
	作業着等管理
環境管理	温湿度管理
変更管理（申請等）	変更申請
	変更実施
逸脱管理	OOS
	逸脱報告
再試験	再試験等の制限
試験検査記録	試液等の調製記録
	試験検査記録

#### 7. 3 GMP/QMS 調査結果報告書

GMP/QMS 調査結果報告書に記載すべき項目等は、既にGMP/QMS 調査要領で規定されているが、システムの的確な浸透や製造業者

の評価付け制度を導入するためにはGMP/QMS 調査結果報告書の書式を見直す必要があると考える。そのため、GMP/QMS 調査結果記録書の標準的な書式を別添資料3に記載する。なお、指摘の重篤度については、3段階に区分すると共に、指摘事項にまでは至らないが、助言として示す事項を推奨事項として併せて合計4区分で記載する。

指摘レベル		指摘レベルの概念
正式用語	英語	
重度	critical	GMPからの重大な逸脱、品質の問題
中等度	major	GMPからの中等度な逸脱、品質保証の問題
軽度	minor	GMPからの軽度な逸脱、軽微な品質保証の問題
推奨事項	recommendatory	GMPや品質保証に関する推奨事項

#### D. 考察

査察は手段であって目的ではなく、査察の真の目的は査察対象である製造所がGMPというシステムを適切に構築・機能・維持できるように導くことである。限られた日数で行われる査察により当該製造所に潜在している全ての問題点を検出しようとするものではない。査察で確認できる事項・対象は限定的であることを認識し、査察結果等を踏まえ、製造所が主体的に製造管理・品質管理等の継続的な改善に努める必要がある。

今後は、「システム査察実施シナリオ」の説明会や事例検討会等を行い、システム査察への移

行の推進に寄与したいと考える。

#### E. 結論

本年度(平成20年度)は、システム査察の実施にあたり、本分担研究班が提案する「システム査察実施シナリオ」を用いることで、「GMP/QMS調査要領(薬食監麻発第1130002号)」の理解が進み、結果として、GMP査察方法の統一化(システム査察)が進み、且つ、標準化・効率化・省力化が達成され、システム査察を通して、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た。

#### 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

##### 注) リスクベース査察業務体系

薬剤活性、製剤の複雑性などに起因する品目リスク要因、無菌操作などの製造工程リスク要因、査察成績、回収履歴などからの製造所リスク要因、最後の査察からの経過期間などからの情報リスク要因などを評価したリスクアセスメントを基に構築されたリスクマネジメントのプロセスに沿った査察業務体系のこと。

個別の査察実施においては、リスクアセスメントの結果を考慮、査察手法(例えば書面か実地か)、対象とする品目の選定、査察の対象サブシステムの選定、査察資源(人数、日数など)など査察プロトコルを決める。

査察の全体(例えば年間)業務計画を、担当している事業所に対するリスクアセスメントの総体および与えられた資源を評価するなどし、決定する。

さらに、定期的に査察プロトコルの決定の仕

方、全体業務計画の作成法を事業所の実績データなどの照査を通じ定期的にリスクレビューを行う。

リスクマネジメントのプロセスの概略、リスクアセスメントの手法、リスクマネジメントの医薬品品質への適用機会についてはICHQ9 品質リスクマネジメントガイドラインを、適用事例についてはICHQ9 教育資料を参照されたい。  
添付資料

1. 整合性検討会報告資料(別紙1)
2. システム査察実施シナリオ(別紙2)
3. GMP査察報告書(別紙3)

#### 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)

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)

厚生労働科学研究「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」(平成18年度)

厚生労働科学研究「GMP査察メモの最終案提案とシステム査察導入への課題と提案について」(平成19年度)

薬食監麻発第0330001号“薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について”、厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課、平成17年3月30日

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”

別紙1

## システム査察シナリオ

厚生労働科学研究班(檜山班) 2008年12月

1

## 本日の目的

調査権者毎に行われているGMP査察方法の統一化を行い、且つ、平準化・効率化を目的として、平成15年度より厚生労働科学研究(規制官轄当局のGMP査察に関わる研究グループ)の活動を行ってきた。成果物として、「システム査察」とその査察に用いる「チェックリスト」と「査察メモ」を提案してきた。

本研究グループ活動中、平成17年11月30日に、「GMP/QMS調査要領」(薬食監研発第130002号)が通知され「システム査察」が行われるようになった。これを受け、班活動としても、GMP/QMS調査要領と上記成果物の連携をどのように進めていくかを検討してきた。

今回、活動の最終として、システム査察の考え方・実施方法の説明用として、「システム査察シナリオ」をご提案致します。

本提案に対するご意見を頂き、システム査察の推進に寄与したいと考えております。

活動概略					
平成15年度	平成16年度	平成17年度	平成18年度	平成19年度	平成20年度
		GMP/QMS調査要領			GMP/QMS調査要領
					システム査察シナリオ
GMPシステム査察手法の導入 製造所の評価基準及びGMP査察 (8サブシステム)の提案		チェックリストの提案	査察メモの提案	査察メモ	査察メモ
				チェックリスト	チェックリスト

2

1. GMP査察の経緯・現状
2. 品目査察からシステム査察へ
3. システム査察について
4. リスクベース概念の導入
5. 調査体制の拡充
6. GMP/QMS調査結果報告書

3

## GMP査察の経緯(米国)

2年に1回の隔年査察を充分に実施することが出来なかった。

↓ 査察の効率化

医療機器査察:  
Quality System Inspection Technique

↓ 査察の効率化

医薬品査察:  
System-Based Inspectional Approach

↓ 査察資源の適正配分

21世紀の医薬品cGMP  
Risk-Based Approach

**査察資源の削減**

- ・ リスクに基づく査察資源の配分
- ・ CMC審査とGMP査察の調和
- ・ 査察官の教育強化
- ・ 企業とFDAとの良好なコミュニケーションの構築

4

### GMP査察の現状(日本)

- 査察負担が大きい  
特に査察対象が非常に多い都道府県
- 査察回数が増加(薬事法改正)  
製造販売業者への査察、製造方法等の一変  
海外製造業者への査察等
- 査察資源の制限(行政予算の制限)

査察負荷量の増大 vs 査察資源の制限

↓

**査察の効率化が必要**

5

### GMP査察の現状(日本)

GMP査察手法

現 状

- 1) 基本方針: 47都道府県で統一
- 2) 詳細レベル: 47通りのGMP査察手法?

2004年4月より

- 1) PMDAによるGMP査察
- 2) 海外製造業者へのGMP査察

↓

**国際調和に基づいた均質なGMP査察手法が必要**

6

### GMP査察の現状(日本)

企業活動活発 → 査察回数増加 → GMPレベルの向上

新製品設備投資 (企業活動活発の要因)

自主的改善 製販業者の監査 (GMPレベル向上の要因)

一般論・結果論として

- GMPレベルが高い企業: 査察資源の配分が多くなる傾向
- GMPレベルが低い企業: 査察資源の配分が少ない傾向

↓

**査察資源の適正配分**

7

### GMP査察の現状(日本)

GMP査察での課題(キーワード)

1. 査察の効率化
2. 国際調和に基づいた均質な査察手法
3. 査察資源の適正配分

8

## 2. 品目査察からシステム査察へ

9

### 品目査察からシステム査察へ

業事法での調査手法: 品目毎の調査

原材料	製造所	品目
インプットa <sub>1</sub> ...	受入、保管、製造、試験、教育...出荷	→アウトプットA
インプットb <sub>1</sub> ...	受入、保管、製造、試験、教育...出荷	→アウトプットB
インプットc <sub>1</sub> ...	受入、保管、製造、試験、教育...出荷	→アウトプットC
インプットd <sub>1</sub> ...	受入、保管、製造、試験、教育...出荷	→アウトプットD
インプットe <sub>1</sub> ...	受入、保管、製造、試験、教育...出荷	→アウトプットE
...	受入、保管、製造、試験、教育...出荷	→...

製造品目の1つ1つをペリフィケーションとして調査する手法

10

### 品目査察からシステム査察へ

公知性・根拠付けに課題    GMP/QMS調査要領以前

11

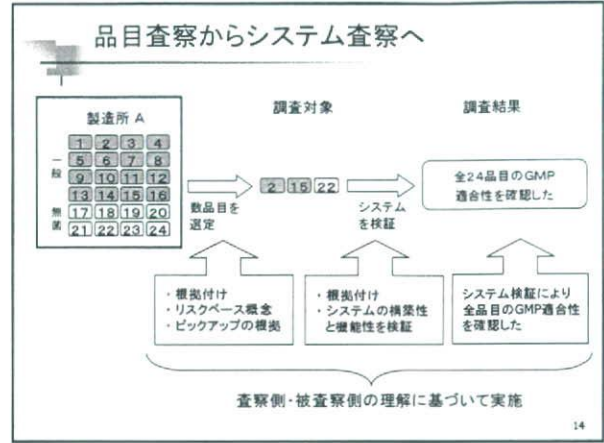
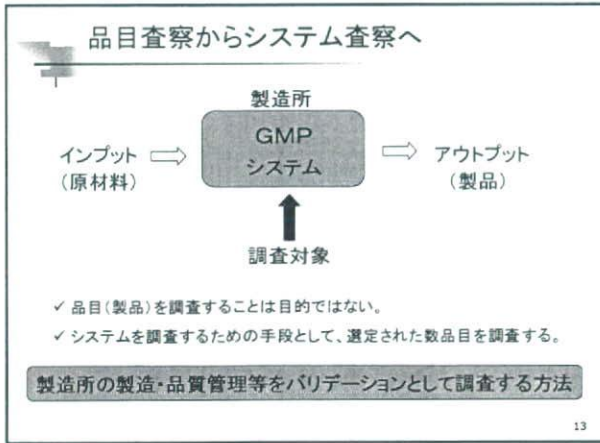
### 品目査察からシステム査察へ

システム査察: GMPをシステムとして見なし、調査

システム(System): 広辞苑では「複数の要素が有機的に関係しあい、全体としてまとまった機能を発揮している要素の集合体。組織、系統、仕組み。」  
また、システムとは入力されるインプットを適切に管理・処理し、目的とするアウトプットに変換させる仕組みとも言える。

インプット	製造所	アウトプット
原材料	受入管理、保管管理、 製造管理、試験管理、 教育管理、...出荷管理	→ 製品

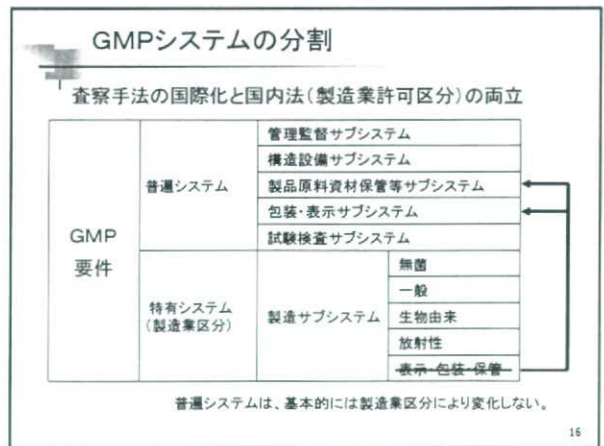
12



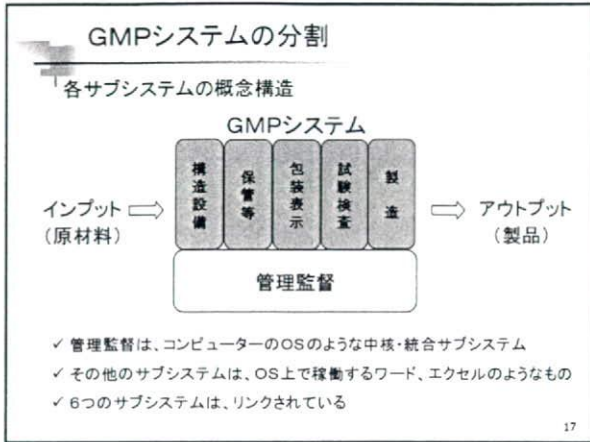
### 3. システム査察について

- 1) GMPシステムの分割
- 2) 調査品目の選定
- 3) サブシステムの評価付け
- 4) 製造所の評価付け

15







### 調査品目の選定

#### 品目選定のコンセプト

1. サブシステムベース
  - 普通サブシステムは、品目と関連しないサブシステム
  - 製造サブシステムは、特有サブシステム(業許可区分と関連)

↓

業許可区分毎に少なくとも1品目を選定

- 一般と無菌の業許可区分を有する
- 一般品目から1品目以上、無菌品目から1品目以上

2. リスクベース
  - 患者等へのリスクの高い品目を選定することが合理的であり、患者保護の観点からも好ましい。

18

### 調査品目の選定

#### 品目のリスク評価

項目	高	リスク	低
工程	複雑		単純
薬物含有率	極小		大
製造設備	兼用		専用
放出特性	徐放		速放
製造実績	低い(深い)		高い
活性	高活性		緩和
過去の調査実績	無		有
回収	有		無
出荷数量	大		小

- ✓ 項目別でのリスクの高低の判断は容易
- ✓ 品目としてのリスクの高低の判断は極めて困難
- ✓ 誰もが納得できる絶対的な評価方法は存在しない

19

### 調査品目の選定

- ✓ 各リスクを総合的に判断した上で、調査対象品目を選定することが現実的であり、かつ十分と考える。
- ✓ 重要なことは、調査対象品目を選定した根拠を文書化することであると考える(選定根拠の明確化)。

ABC錠: 安全領域の狭い、徐放性の製剤 → リスクが高い → 選定品目

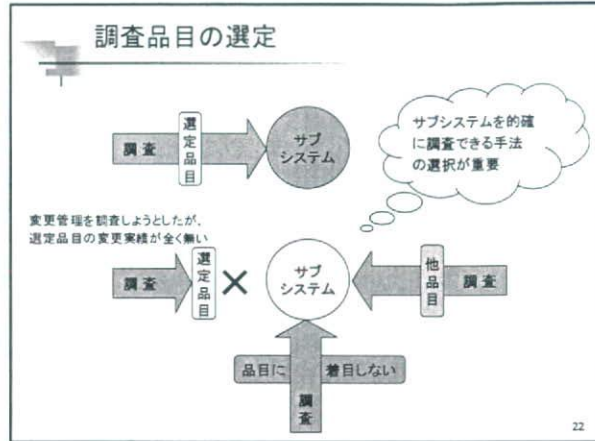
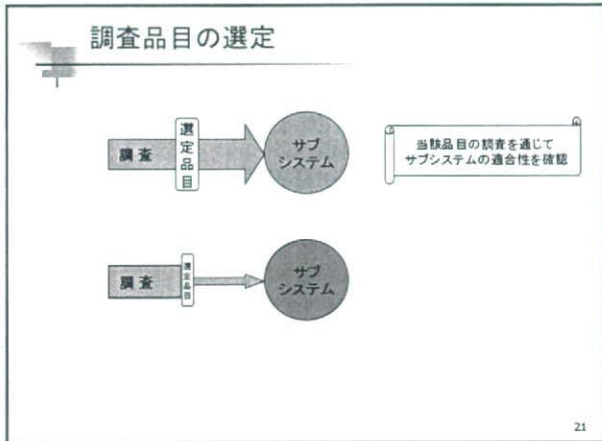
↓

調査の結果、適合と判断(調査以降、回収等が無い)

↓

次回の調査時、ABC錠は、低リスクと判断され、選定品目対象外となる。

20



### サブシステムの評価付け

目的: 査察資源を適正かつ効果的に配分すること

ステップ1 : サブシステムの評価付け

ステップ2 : 製造所の評価付け

最終ステップ: 調査手法への反映

研究班としては  
調査結果を製造所に開示し、自助努力に期待する。  
製造所へのインセンティブも期待できる。

23

### サブシステムの評価付け

各サブシステム毎に評価付けを行う

評価	イメージ
a 優良	基本的に定期的な確認は不要
b 良	定期的な確認は必要である
c 軽微不良	調査入力すべきサブシステム
d 不良	早急な改善を実施させる必要がある

調査チームの総意で各サブシステムの評価を決定  
減点法は客観性がある反面、サブシステムを的確に評価し難い

24

### サブシステムの評価付け

構築性: GMP上必要な手順が制定されているか、その内容の良否  
 機能性: 手順書等通りに実施されているか  
 ◎: 非常良好、○: 良好、△: 一部不良、×: 不良の4段階で評価する。

構築性	機能性	指摘	ランク
◎	◎	指摘無	a
◎	◎	軽微なケアレスミスが若干	a
◎	○	軽微な指摘事項のみ	b
◎	△	指摘事項の数と程度に応じて	b~c
○	◎	指摘無	a~b
○	◎	軽微な指摘事項のみ	b
○	○	指摘事項の数と程度に応じて	b~c
○	△	-	c
△	○	-	c
△	△	指摘事項の数と程度に応じて	c~d
無条件	×	-	d
×	無条件	-	d

参考一例

### 製造所の評価付け

サブシステム	評価	製造業者格付け
管理監督: a その他: aが3個以上でc、dがない	非常に良好	I
上下の基準に該当しない場合	良好~可	II
dが1個以上 又は c以下が4個以上	やや不良~	III

複数の製造業許可区分を有する製造所の場合、それぞれの製造業許可区分毎のクラス分けを行う。

### 4. リスクベース概念の導入

### リスクベース概念の導入

- 1) 定期調査(薬事法第14条第6項)  
全ての製造所が均等に受ける調査
- 2) 69条調査  
危害(≠リスク)ベースに基づく調査
- 3) 定期調査以外の適合性調査(承認申請時、一変申請時、輸出用製造時)  
企業活動ベースに基づく調査となってしまう

↓  
 製造所のGMPレベルに応じて査察資源を配分  
 GMPにおけるリスクが高い製造所に、査察資源を多く配分  
 弱者いじめではない。  
 患者保護の観点から、サポートが必要な製造所に対して  
 税金をより多く投入し、GMPレベルの向上を図る。

