

別表1. 通常製剤、腸溶性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 ^{b)}
レベル1 (軽微な変更)	製造規模	品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第568号)に従って設定されている場合：規格への適合規格の溶出試験が識別性に優れている場合：規格の試験条件で溶出プロファイルの同等性 3) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}
	場所	作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動(装置、SOP、環境、管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理は同じ別の装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル2 ^{a)} (中程度の変更)	成分の物性	結晶形、粒度等の物性が異なる原薬、添加剤への変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第568号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出プロファイルの同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの全ての条件で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}
	製造規模	品質に影響を与える可能性のある製造規模の変更。 1) 製造機械の様式、作動原理は同じ 2) 類似のSOP、処方と同じ	
	場所	作業員に対する教育、訓練システムが異なる製造場所への移動(同じ型式の装置で、SOP、環境、管理は同じ)	
	装置	様式、作動原理が異なる装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル3 (大きな変更)	製造工程	上記の範囲を超え、品質に大きな影響を与える可能性がある変更。例えば湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更	1) 治療濃度域が広い医薬品で後発医薬品ガイドラインの全ての条件で30分以内に85%以上溶出する場合、溶出プロファイルの同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験

- a) 品質に影響を与えないという妥当な理由がある場合、レベル1の試験を適用できる。
- b) 溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。妥当な理由があればヒト試験は不要。
- c) 治療濃度域の広い医薬品では、妥当な理由があればガイドラインで示された濃度以上の界面活性剤を添加した試験液を用いて溶出試験を行うことができる。治療濃度域の狭い難溶性医薬品で界面活性剤を添加した試験液で溶出試験をする場合は、妥当な理由が必要である。

B. 徐放性製剤

別表 2 参照.

レベル 1

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 568 号）に従って設定されている場合は、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格溶出試験を実施する。試験製剤が規格に適合するときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 3 章、B. IV に示す溶出試験を行う（パドル法、50、100 rpm の条件の試験法のみ）。治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

レベル 2

溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定（医薬審発第 568 号）に従って設定されている場合は、あるいは、溶出試験の妥当性が確認されている場合、規格試験条件で溶出試験を行う。その他の場合は、後発医薬品ガイドラインの第 3 章 B. IV に示す溶出試験を実施する（放出を制御している添加剤及び原薬の物性を変更する場合には、パドル法及び回転バスケット法で試験を行い、放出を制御していない添加剤の物性を変更する場合には、パドル法のみで試験を行う。治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である）。経口固形製剤の処方変更の生物学的同等性試験ガイドラインの第 5 章に従い溶出挙動が同等と判定されるときに、試験製剤と標準製剤を生物学的に同等とみなす。

溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

レベル 3

後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。ただし、妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である。

別表 2. 徐放性製剤の製法変更水準と要求される試験

変更水準	項目	変更内容	要求される試験 ^{b)}
レベル 1 (軽微な変更)	製造規模	品質にほとんど影響を与えない製造規模の変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第 568 号)に従って設定されている場合：規格への適合 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{c)} で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}
	場所	作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動(装置, SOP, 環境, 管理は同じ)	
	装置	様式, 作動原理が同じである別の装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間, 操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル 2 ^{a)} (中程度の変更)	成分の物性	結晶形, 粒度等の物性が異なる原薬, 添加剤への変更	1) 溶出試験が「新医薬品の規格及び試験法の設定について」(医薬審発第 568 号)に従って設定されている場合：規格試験条件で溶出プロファイルの同等性 2) その他：後発医薬品ガイドラインの複数条件 ^{e)} で溶出プロファイルの同等性 ^{d)}
	製造規模	品質に影響を与える可能性のある製造規模の変更。 1) 製造機械の様式, 作動原理は同じ 2) 類似の SOP, 処方と同じ	
	場所	作業員に対する教育・訓練システムが変わる製造場所への移動(同じ型式の装置で, SOP, 環境, 管理は同じ)	
	装置	様式, 作動原理が異なる装置への変更	
	製造工程	申請あるいはバリデーションの範囲外の混合時間, 操作スピード等の操作パラメータの変更	
レベル 3 (大きな変更)	製造工程	上記の範囲を超え, 品質に大きな影響を与える可能性がある変更。例えば湿式造粒から乾式直打等の製造工程のタイプの変更	後発医薬品ガイドラインに従った生物学的同等性試験。

a) 品質に影響を与えないという妥当な理由がある場合は、レベル 1 の試験を適用できる。

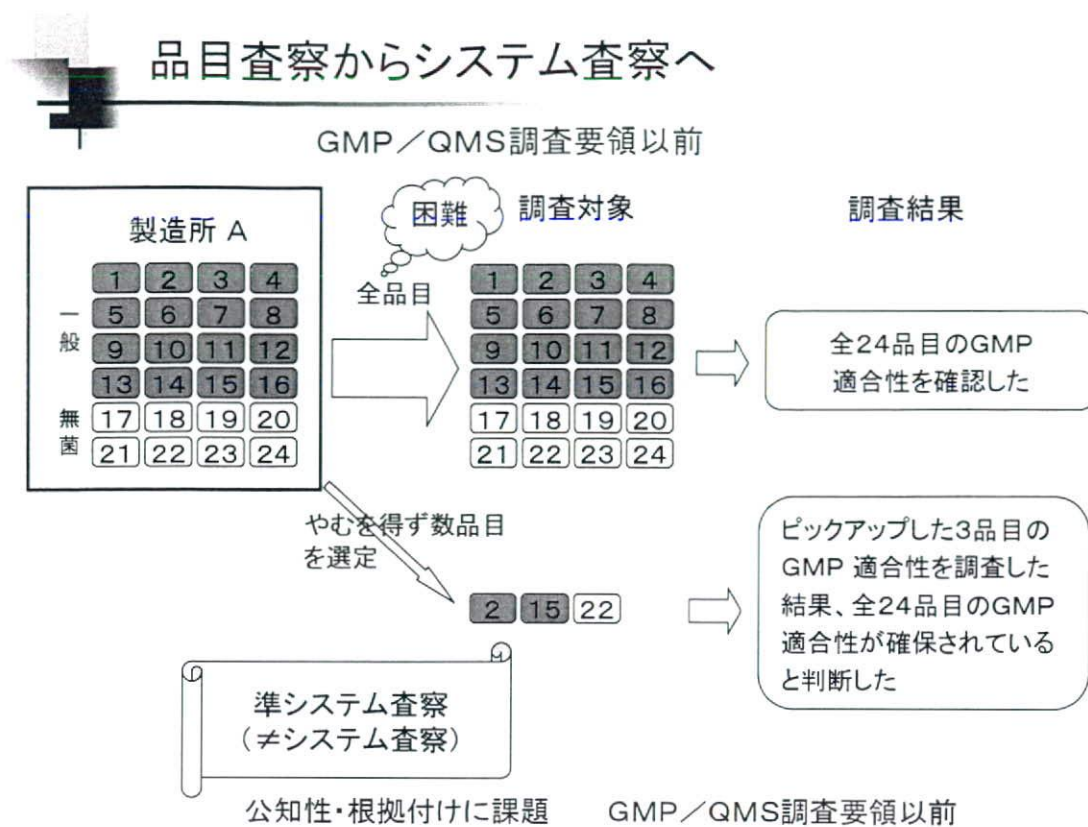
b) 溶出試験結果から生物学的に同等とみなされなかった場合は、後発医薬品ガイドラインに従って生物学的同等性試験を行う。妥当な理由があればヒト試験は不要。

c) 後発医薬品ガイドラインの第 3 章, B. IV に示す溶出試験条件のうち、パドル法, 50 rpm の 5 条件及び 100 rpm。

d) 治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合は、妥当な理由が必要である。

e) 放出を制御している添加剤の成分の物性を変更する場合には、同溶出条件のうち、パドル法, 50 rpm の 5 条件, 100 rpm 及び 200 rpm, 並びに、回転バスケット法, 100 rpm 及び 200 rpm。その他の変更の場合には、後発医薬品ガイドラインの第 3 章, B. IV に示す溶出試験条件のうち、パドル法, 50 rpm の 5 条件, 100 rpm。

味で品目毎査察・準システム査察・システム査察の比較を以下の図で示す。



既承認医薬品に係る定期適合性調査では品目毎の調査が求められているため、原則、調査対象製造所で製造されている各品目が調査対象となる。図に示した事例は24品目であるため、全品目を調査対象とすることも可能である。しかし、問題はその調査範囲であり、24品目の全ての原材料の保管記録、関連する全ての構造設備のクオリフィケーション・校正・定期点検等の記録、全品目の製造記録・試験記録・衛生記録・環境モニタリング記録・教育訓練記録・逸脱記録・変更管理記録等を全て調査することは非常に困難と考える。そのため、多くの査察機関は、これまで準システム査察を採用していた。システム査察は、準システム査察と表面上の手法は一致しているが、査察自体のシステム化により査察の品質保証を図るという点で、大きく異なっている。例えば品目の選定はリスクベースによる明確な根拠付けの基に行われ、その根拠が正式な記録として残される。更に、各品目のGMP適合性を直接的な評価対象とするのではなく、調査対象品目を通じて製造所のGMP適合性の本質を検証する。また、最大の差異は、システム査察が査察側のみならず、被査察側の理解に基づいて実施されることである。

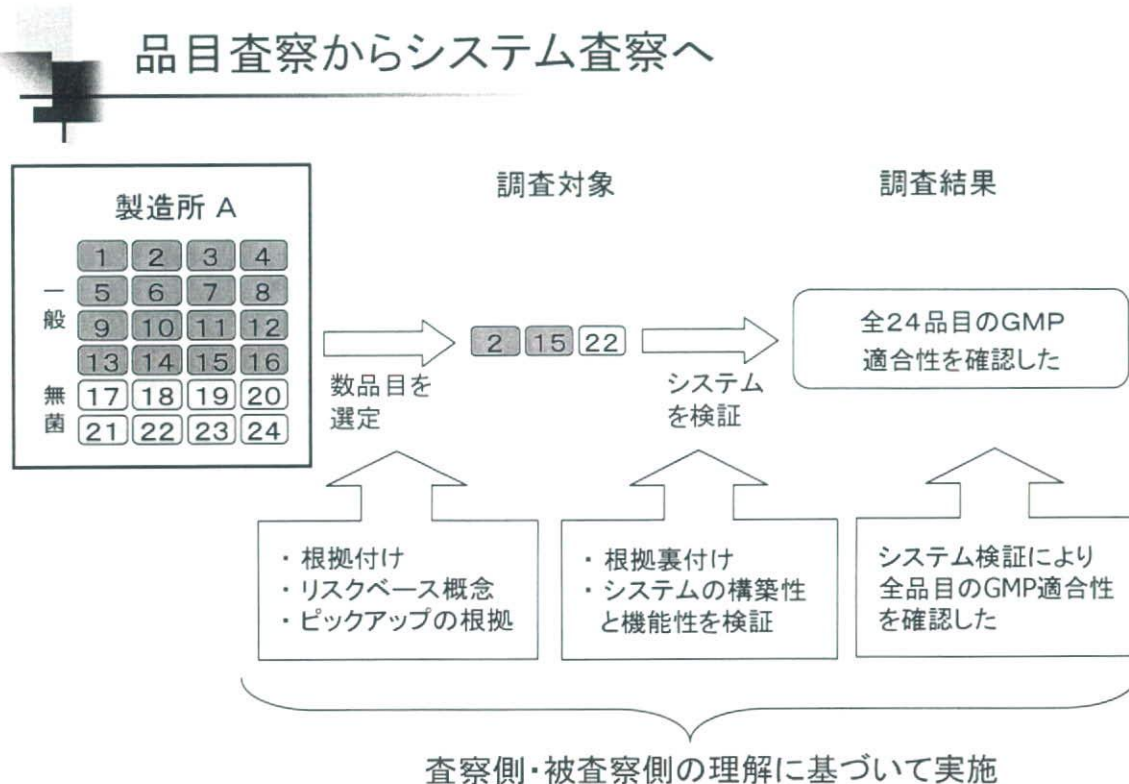
3. 5 調査品目の選定

1) 製造業許可区分毎の選定

前項で述べたようにシステム査察は、選定した品目を通じて製造所のGMP適合性を確認するものであるため、調査品目の選定には相応の注意を要する。管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、包装・表示、試験検査等のサブシステムは品目に依存することの少ない普遍的なサブシステムであるため、1品目のみを選定し、システム査察を実施することも可能である。しかし、製造サブシステムは製造業許可区分（無菌、一般、生物学的、放射性）に基づいて分類されており、当然、品質確保のためのポイント等が異なっている。従って、当該製造所が許可を受けている製造業許可区分毎に少なくとも1品目を選定する必要がある。

例えば、一般と無菌の製造許可区分を有する製造所の場合、一般及び無菌から少なくとも各1品目を選定する必要があるだろう。一方、無菌で生物由来の1品目を調査した場合、無菌と生物由来の各1品目を調査したとすることもできる。

調査品目選定の要約を以下の図で示す。



2) リスク評価に基づく選定

製造所で製造されている品目の「患者に対するリスク（以下、リスク）」の程度は、通常、品目によって異なっていると考えられる。一般的にリスクの高い品目は、リスクの低い品目に比べより高い管理レベルが要求される。そのため、リスクの高い品目を選定・調査し、リスクの高い品目の管理レベルが良好であれば、リスクの低い他の品目の管理レベルも良好であると判断することは妥当である。

次に品目のリスクの程度を評価する方法について紹介する。工程がより複雑になるほどリスクが高く、含量が微量な品目であるほどリスクが高いなど、どの項目も容易にリスクの大小の判別がつかうと考える。しかし、項目毎のリスクから品目としてのリスクを算出する方法が難しく、各リスクの重み付けによる評価方法等が提案されているが、本研究では厳密なリスク評価に囚われる必要はなく、また、誰もが納得できる絶対的な評価方法は存在しないと考える。そのため、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かつ妥当であろう。重要なことは、適切な根拠に基づき調査対象品目を選定し、必要に応じてその根拠を査察対象者に示すことであると考え（選定根拠の明確化）。例えば、高活性の薬物を含んだ徐放性製剤が兼用設備で製造されていた場合、リスクが最も高い品目であるとの判断から調査品目に選定されたとする。しかし、次の調査時には本品目は調査済みとなり、調査実績でのリスクがほぼゼロになるため、前回の調査で選定されなかった品目から選定されることになる。

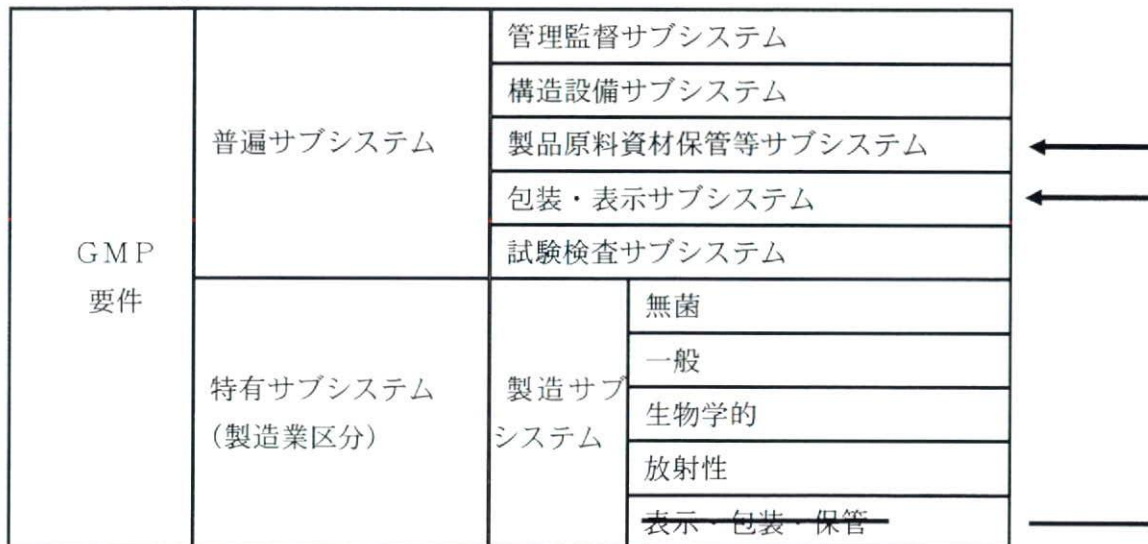
(例) リスクの考え方

項目例	高 ←	リスク	→ 低
工 程	複雑		単純
薬物含有率	極小		高
製造設備	兼用		専用
放出特性	徐放性		速放
製造実績	新薬		長期製造品
活 性	高		緩和
調査実績	未調査		調査済み
回 収	有		無
出荷数量	大		小
...

3. 6 GMPシステムの分割

査察の合理性等の観点から、GMP要件を査察対象となる複数のサブシステムに分割することを考慮し、種々の分割モデルを検討した。日本の製造業許可区分制度（無菌、一般、生物学的、放射性、包装・表示・保管の5つの区分）と国際的整合性の両立を図り、GMPと言う1つのシステムを以下のようなサブシステムに分割した。

システムの分割



まず、GMP要件を「製造業許可区分に関わらないサブシステム」である普遍サブシステムと「製造業許可区分に関連するサブシステム」である特有サブシステムの2つに分割した。普遍サブシステムはさらに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、包装・表示サブシステム、試験検査サブシステムの5つに分割した。特有サブシステムである製造サブシステムは、製造業許可区分制度を反映させ、無菌、一般、生物学的、放射性、包装・表示・保管の5つに区分した。しかし、これらのうち表示・包装・保管に関しては、普遍サブシステムである製品原料資材保管等サブシステム、包装・表示サブシステムに包含できるため、製造サブシステムとしては無菌、一般、生物学的、放射性的の4つのサブシステムに区分することとした。例えば、錠剤等の非無菌医薬品を製造する製造業者の場合は、管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、包装・表示、試験検査、製造（一般区分）の合計6つのサブシステムが調査対象となる。

3. 7 サブシステム

システム査察を的確に理解するためには、各サブシステムの概要を正確に理解する必要があるため、各サブシステムに求められている概要像について紹介する。

1) 管理監督サブシステム

管理監督サブシステムはGMPの中核サブシステムとなり、残りの5つのサブシステムの構築性・機能性をチェックすることも求められており、製造所のGMPレベルを示すものとも言える。管理監督サブシステムは、組織管理、文書管理、変更管理、逸脱管理、製造所出荷等の機能が求められる。

2) 構造設備サブシステム

製造所の構造、製造機器・試験機器、製造支援システム等の構造設備の要求仕様、設置、クオリフィケーション、校正、定期点検、修理等の機能が求められる。言い換えれば、製造や試験のために、構造設備が使用できる状態を構築・維持することを担うサブシステムである。サブシステム区分の判断が難しい項目として点検があるが、定期点検は、構造設備サブシステムに包含されるが、作業前に実施される日常点検等は、当該のサブシステム（例えば、製造機器であれば、製造サブシステム）に包含される。これは、日常点検は製造行為の一部であるため、製造サブシステムに包含されるものである。

3) 製品原料資材保管等

原材料、中間製品、製品等を適切に保管管理するための一連のシステムであり、受入、表示、区分保管、保管環境管理、入出庫、出荷等に関する機能が求められる。

4) 製造サブシステム

目的とする品質の製品を製造するために必要となる製造管理の一連のシステムであり、作業前点検、製造のための事前準備（殺菌、滅菌等）、衛生管理、製造、工程管理、分解、清掃・洗浄、乾燥、組立等に関する機能が求められる。中間製品等、製造室内等での一時保管等のための包装・表示は製造サブシステムに包含される。

5) 包装表示サブシステム

製造所から出荷される製品を適切に包装・表示するために必要となる一連のシステムであり、作業前確認、衛生管理、包装、表示、工程管理、分解、清掃・洗浄、乾燥、組立等に関する機能が求められる。

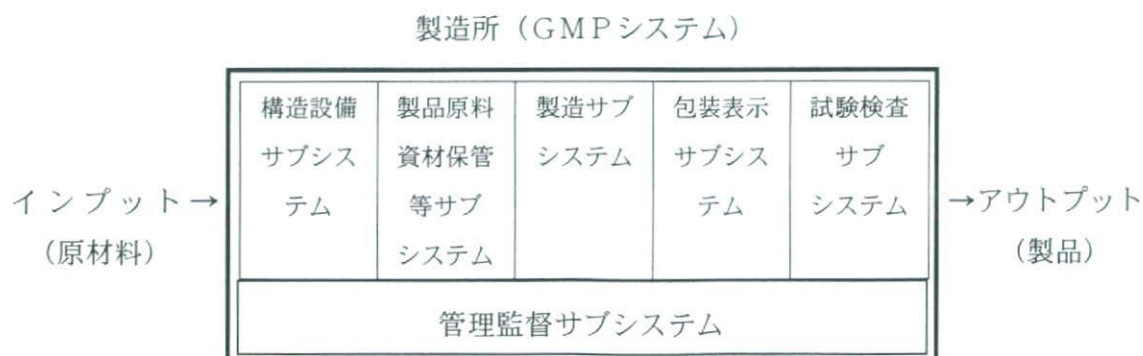
6) 試験検査サブシステム

原材料、中間製品、製品等の品質を的確に判定するための一連のシステムであり、試験計画、検体採取・管理、試験検査、安定性試験、参考品保管等に関する機能が求められる。

3. 8 GMPシステムの構造

システム査察の対象となるGMPシステムの構造イメージを以下に示す。

各サブシステムの概念構造



- ✓管理監督は、コンピューターのOSのような中核・統合サブシステム
- ✓その他のサブシステムは、OS上で稼動するワード、エクセルのようなもの
- ✓6つのサブシステムは、リンクされている

各サブシステムは相互に関連しながら機能している。また、管理監督サブシステムはコンピューターのOS（オペレーティングシステム）のような機能も有しており、残りの5つのサブシステムの構築性・機能性及び5つの各サブシステム間の連携が適切に実施されているのかについても確認することが求められる。

3. 9 システム査察での指摘に対する考え方

品質保証に対する考え方やGMP要求レベルは時代と共に変化しており、製造所での継続的な改善が止まることはない。一方、限られた日数で実施される査察で製造所が有する問題点を全て見出し、改善させることは現実的でない。システム査察での指摘は、個々の不備事項に1つ1つ対応することに止まらず、GMPというシステムとしての問題点を見出し、製造所自らの管理監督システムの機能により、改善を促すものである。

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、製造所が自らの意思で自らのシステムにより製造管理・品質管理等の業務を継続的に改善させていくことが重要である。

4. リスクベース査察業務体系（の導入）

提案しているシステム査察は、GMP調査にシステムと言う概念（GMPをシステムとして調査し、その調査手法もシステムとして構築すること。）のみならず、リスクベースの概念も含めている。後述するが、現状の制度では、GMP等に対するリスクと査察頻度との間には、望ましい相関関係は見られない。

4. 1 企業活動とGMP

GMPの概念は、各製造所に浸透しているが、省令に規定されるGMPの要件は最小限の要求事項（Minimum Requirements）に止まるものであり、製造所間でのGMPの実施内容や実施レベル（以下、GMPレベル）のバラツキは小さくない。現状では、製造品目の追加、製造方法等の変更、構造設備の更新・追加等の企業活動が活発な製造所は、製造販売業者による監査や行政による査察を受ける頻度が多くなるためGMPレベルの向上の機会も増すという傾向がある。一方、企業活動が活発ではない製造所については、GMPレベルに係わらず行政査察の機会も少ない。

4. 2 行政査察の配分

GMP適合性調査には、申請に基づいて実施される適合性調査と許可権限者等の判断により実施される69条調査（薬事法第69条）に分類される。申請に基づいて実施される適合性調査の内、定期調査（薬事法第14条第6項）に関しては、全ての製造所が均等に受ける調査であるが、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く調査であると言える。行政査察といえども効率化が求められており、行政査察が製造所としてのリスクの大きさに応じて配分されるべきと考えられる。そこで現状の行政査察にリスクに基づく調査の要素を加える目的で、システム査察にリスクベースの概念を導入することを提案するものである。

4. 3 製造所の評価

リスクに基づく査察を実施するためには、製造所のGMPレベルをサブシステム毎に合理的に評価する必要がある。ただし、ここで注意すべきは、決して製造所間にて、優位性の比較を論じるためのものではないということである。また、製造所毎にそれぞれ個別の背景があるため、そもそも比較自体が無意味である。

評価の手法について以下に提案する。査察機関での導入においては、整合性の観点から、関係機関での調整（定期的に全国レベルでの確認・調整）を図ることが望まれる。

1) サブシステムの評価手法の提案

評価手法として指摘レベルなどに基づいてサブシステム毎に下図に示す4段階の評価を行う。

ここで注意することは、良好なサブシステムが構築され機能していても、人のケアレスミスは恒常的に完全に無くすことは不可能、ということである。（GMP 3原則の1つである「人為的な誤りを最小限にすること」）。

そのため、ケアレスミスが原因の指摘事項が確認されたこともあって、良好なサブシステムの評価を下げることはシステム査察のコンセプトに反する場合がある。

指摘事項に係る評価においては、その原因が製造所内の各手順の構築性（GMP上必要な手順が制定されているか、その内容の良否）にあるのか、機能性（手順書等通りに実施されているか）にあるのかを考察する必要がある。

評価の概念

構築性	機能性	指 摘	ランク
◎	◎	指摘事項なし	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
○	◎	指摘事項なし	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

適合性評価基準（薬食監麻発第0330001号中 第5 適合性評価基準）に当てはめた場合

A：適合、B：軽度の不備、C：中程度の不備、D：重度の不備

構築性	機能性	評価	構築性	機能性	評価
A	A	a	B	C	c
A	B	a～b	C	B	c
B	A	b	C	C	c～d
A	C	b～c	Dがあれば		d
B	B	b～c			

これら評価は、次回以降の調査手法の選択（実地調査の必要性の考察、調査項目の省略等）の

判断に大きな根拠を提供すると思われる。

具体的な事項としては、まず書面調査等の簡略調査を適用できる製造所と適用できない製造所の2クラスに分けることである。要は、簡略調査の可否を明確にするためのクラス分けである。

例えば上記の手法にて直近の調査にていずれかのサブシステムにてc以下の評価が見受けられた場合は、実地調査による改善フォローが必要と考えられるため、次回の調査機会においては簡略調査の適用はしない、などの判断を行うことである。

ただし、製造所の総合的な評価を考えることも重要であり、そのためには以下のように6つのサブシステムの評価を点数化するなどし、格付けすることが有用な手段の一つと考えられる。

2) 製造所の格付け（総合評価）

各サブシステムの評価に対する点数付けを下表に示す。管理監督は、他のサブシステムに比べてより重要なサブシステムであるため、重み付けを行っている。

各サブシステム評価に対する点数

評価	管理監督	構造設備	保管等	製造	包装表示	試験検査
a	2	1	1	1	1	1
b	0	0	0	0	0	0
c	-2	-1	-1	-1	-1	-1
d	-4	-2	-2	-2	-2	-2

各サブシステムの評価に基づいて全点数を合計し、以下の製造所評価表で評価を行う。

しかしながら、単純に合算してしまうことは低い評価のサブシステムの情報が隠れてしまう可能性がある。そのため、合計点数だけに固執することは危険であり、下記のようにサブシステムの個々の評価も意識する必要がある。

製造業の格付け（総合評価）

サブシステムの合計*	評価	製造業者格付け
5～7 かつ どのサブシステムにもc、d評価がない	非常に良好	I
4以下 または いずれかのサブシステムにc、d評価がある	良好以下	II

尚、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。例えば、一般と無菌の製造業許可区分を有している場合は、一般に対する製造業者格付けと無菌に対する製造業者格付けが行われる。一般と無菌の製造業者格付けは一致する場合が多いと思われるが、製造サブシステムの評価の差異により、異なった製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） ^{注1}
	上記以外 高リスク	I・II	不可	サブシステム（当該品目） ^{注1}
承認後定期調査	—	I・II	不可	サブシステム ^{注2}
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) リスクベース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、リスクベース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考えられる。

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定期的な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、過剰なものと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生労働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"> 全品目査察 ⇒ システム査察 への道筋 システム査察の法的根拠
システム査察実施 シナリオ	通知解説	<ul style="list-style-type: none"> システム査察のコンセプト（考え方・要点） リスクベース概念 製造業者格付け 調査手法の選択 報告書の書式
査察メモ	査察のポイント	<ul style="list-style-type: none"> 査察で確認すべき事項を分かり易く取りまとめたもの 各査察機関に査察メモ（電子ファイル）で提供 各査察機関は査察メモをカスタマイズして使用 査察官の教育訓練資料 被査察側への確認事項の公表
チェックリスト	査察バイブル	<ul style="list-style-type: none"> 査察後の指摘事項の根拠 査察の平準化

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	ステイタス表示
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	
第28条	生物品質管理	
		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の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
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