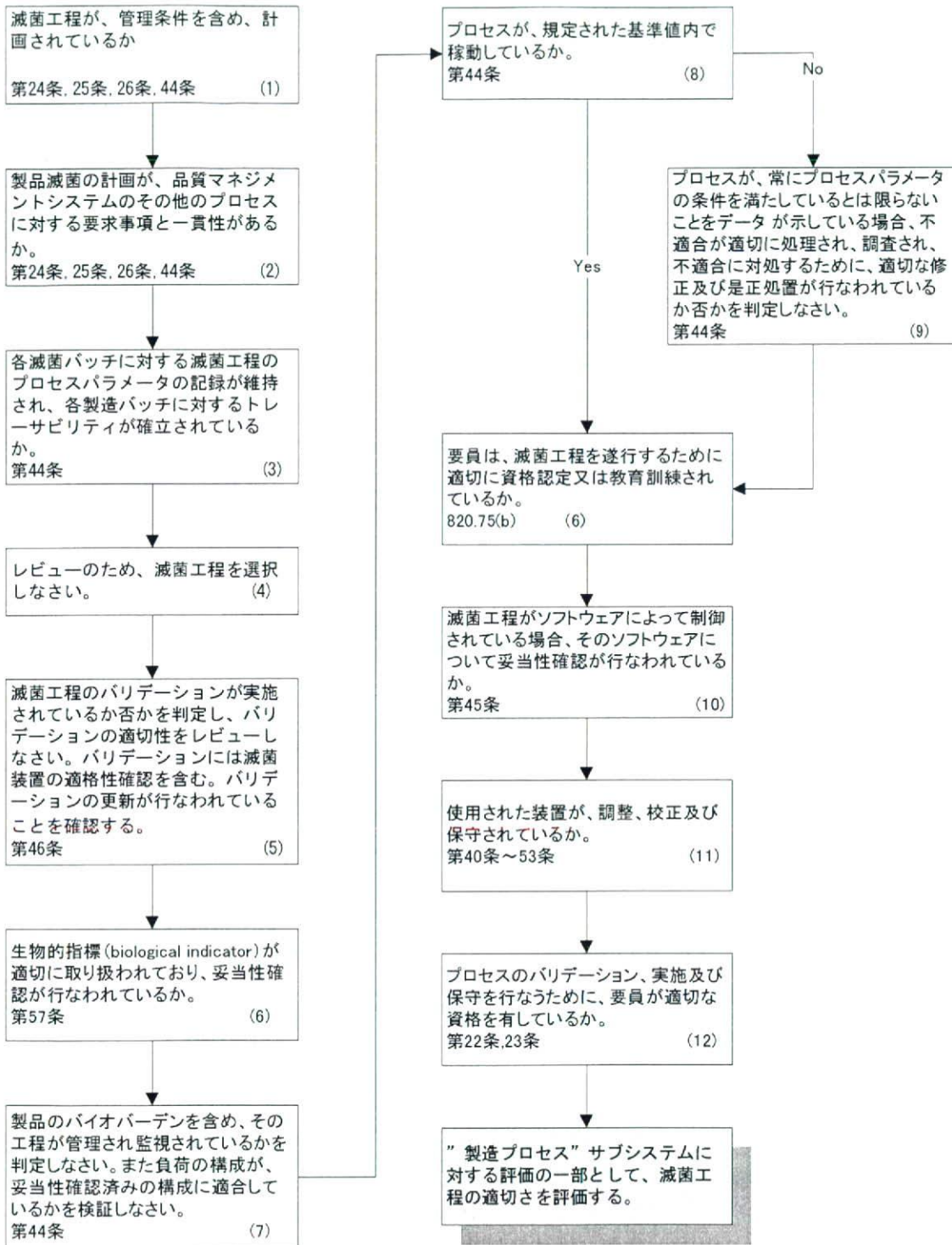


## フローチャート「滅菌プロセス」



## 滅菌プロセスの解説

### 目的／重要性

滅菌工程（試験、インフラストラクチャー、施設及び装置を含む）の調査の目的は、その工程が滅菌製品を製造するのに適切であることを検証することである。仕様に適合する製品を生産するためのプロセスの開発を行う場合に、仕様への適合を保証するのは、そのプロセスをバリデートすること（又は、その結果を完全に検証すること）、及びそのプロセスを監視し管理することである。滅菌プロセスでは、最も重要な仕様は要求される滅菌保証レベル（SAL）である。他の仕様としては、滅菌剤の残留量、エンドトキシンレベル等がある。

### 調査の目的

#### 1. 滅菌工程が、管理条件を含め、計画されているか否かを判定する。

第 24 条 (業務運営基盤), 25 条 (作業環境), 26 条 (製品実現計画), 44 条 (滅菌製品の製造管理)

ISO 13485:2003: 6.3 (インフラストラクチャー), 6.4 (作業環境), 7.1 (製品実現の計画), 7.5.1.3 (滅菌医療機器に対する特別要求事項)

#### 2. 製品滅菌の計画が、品質マネジメントシステムのその他のプロセスに対する要求事項と一貫性があるか否かを判定する。

第 24 条 (業務運営基盤), 25 条 (作業環境), 26 条 (製品実現計画), 44 条 (滅菌製品の製造管理)

ISO 13485:2003: 6.3 (インフラストラクチャー), 6.4 (作業環境), 7.1 (製品実現の計画), 7.5.1.3 (滅菌医療機器に対する特別要求事項)

滅菌プロセスはバリデートされなければならない。そして、その結果に基づき、日常のプロセスの監視及び管理が実施され、検証されている必要がある。

その場所で行われているのであれば、作業現場で保持されている滅菌プロセス・環境及び汚染管理・監視・受入活動の手順書が、製品標準書に含まれる最新版であることを確認しなさい。多くの企業は、最新版の管理文書リストを持っている。製品標準書と作業現場で使用されている管理文書とを比較することにより、このリストを検証することができる。

建物が、適切な設計をされており、必要な作業を行うための十分な空間があり、又必要な作業環境が設定されていることを検証しなさい。

#### 3. 各滅菌バッチに対する滅菌工程のプロセスパラメータの記録が維持され、各製造バッチに対するトレーサビリティが確立されているか否かを判定する。

第 44 条 (滅菌製品の製造管理)

ISO 13485:2003:7.5.1.3 (滅菌医療機器に対する特別要求事項)

滅菌工程の記録には、滅菌工程のプロセスパラメータの記録を含まなければならない。またこの記録は、医療機器の各ロット（バッチ）に対してトレーサビリティが取られている必要がある。

プロセスパラメータの例は、滅菌に関する国際規格（ISO 11135 (EO)、ISO 11137 (放射線)、ISO 17665 (湿熱)）の各シリーズに示されている。

#### 4. レビューのため、滅菌工程を選択する。滅菌工程が複数存在する場合には、次の基準を使用する。

- ・医療機器を滅菌するための難度
- ・最も数が多い医療機器に対して使用されるプロセス
- ・管理が最も困難なプロセス

5. 滅菌工程のバリデーションが実施されているか否かを判定し、バリデーションの適切性をレビューする。バリデーションには滅菌装置の適格性確認を含む。バリデーションの更新が行なわれていることを確認しなさい。

第46条(滅菌工程のバリデーション)

ISO 13485:2003: 7.5.2.1(滅菌医療機器に対する特別要求事項)

滅菌プロセスの確立には、文書化された手順に従ったバリデーション検討が要求される。

直近の調査でバリデーションが完全に行われていることが評価されており、滅菌の有効性に影響するような重要なプロセス変更や製品の変更や包材の変更がなかった場合には、バリデーションの審査はバリデーション結果のまとめ及び承認に関して審査するだけでよい場合がある。

滅菌プロセスのバリデーションについて、完全な評価を行う場合には次の事項に関する手順と検証のレビューが必要となる。

- (1) その製品に対して設定された滅菌のプロセスパラメータにより、あらかじめ定めた無菌性保証水準(SAL)が恒常的に達成できているか
- (2) 定めた滅菌パラメータは製品(包装を含む)の性能に悪影響を与えていないか。

滅菌のプロセスパラメータがSALを恒常的に達成できることを示す客観的な証拠には以下の記録が含まれる。

- a) 製品のバイオバーデン測定結果
- b) 文書化したプロセスパラメータ(許容巾を含む)
- c) 文書化したバリデーションの合否判定基準
- d) チャレンジテスト
- e) 例えば、EO及び湿熱滅菌における部分曝露運転(ハーフサイクル等)、放射線滅菌における検定線量試験
- f) 予め定められた合否判定基準が満たされていることを示すために用いられた、プロセス管理・プロセス監視・検証の結果(管理図、バイオリジカルインジケータ、線量計等)

滅菌プロセスの製品(包装を含む)の性能に悪影響を与えていないことに関する客観的な証拠には、滅菌された製品(包装)の性能/品質試験が含まれる。

滅菌プロセスのバリデーションが実施され、プロセスに適用された後も、その有効性は維持されなければならない。例えばプロセス、製品、手順、装置が変更された場合、その変更が滅菌プロセスの有効性に与える影響を評価し、影響に見合ったバリデーションが必要となる場合がある。またプロセス、製品、手順、装置が、バリデートされた状態から不注意あるいは予期しない変動にさらされていないことを確認するための定期的な再バリデーションが必要となろう。製造業者は、これらについての文書化された手順を確立し維持していなければならない。

注：規格の利用：

多くの医療機器製造業者は、JISあるいはISO等の国際的に認知された規格を用いて滅菌プロセスの開発、バリデーション、日常管理を行っている。これらの規格への適合は強制されるものではなく自由意志に基づくものであるが、これらの規格に従い、その要求事項を満たしている場合は、バリデーション及び日常管理についての要求事項を満たしていると見なすことができる。もし、これらの規格に従わず、他の方法による場合はその科学的な妥当性を示す必要がある。

**注：外部業者への委託滅菌：**

医療機器製造業者が外部滅菌業者に滅菌を委託する場合でも、最終製品の無菌性についての責任はその医療機器製造業者が負う。外部業者で滅菌を行った場合でも、製造業者は滅菌バリデーション及び各滅菌バッチが有効に実施されたことを示す記録を調査時に提示できる必要がある、調査においてはこれらを検証しなければならない。(バリデーション、監視、リリース)

外部滅菌業者を利用する場合、滅菌装置の保守、ソフトウェア、職員に関する詳細な記録を製造業者は持つ必要はないが、外部業者がこれらの管理に関する活動を適切に実施していることを製造業者は保証しなければならない。これらの外部滅菌業者の選定と管理に関する事項は、外部サービスの利用として購買管理の手順に従い実施される必要がある。また、これら外部業者の管理を行う製造業者の担当者の資格認定については確認する必要がある。

6. 生物学的指標 (biological indicator) が適切に取り扱われており、妥当性確認が行なわれていることを確認する。

第57条 (工程の監視測定)

ISO 13485:2003: 8.2.3 (プロセスの監視及び測定)

もし滅菌プロセスの監視活動の一部としてバイオロジカルインジケータ (B. I.) を使用している場合、その適切性についても審査すべきである。バイオロジカルインジケータの使用については、以下の事項が確立している必要がある。

- a) 選択
- b) 保管
- c) 使用時の製品 (プロセスチャレンジデバイスを含む) への接種
- d) 滅菌終了後培養開始までの取り扱い
- e) 培養方法
- f) 結果の解釈 (培養結果が陽性となった場合の取り扱いを含む)

7. 製品のバイオバーデンを含め、その工程が管理され監視されているか否かを判定する。負荷の構成が、バリデーションされた構成に適合していることを検証する。

第44条 (滅菌製品の製造管理)

ISO 13485:2003:7.5.1.3 (滅菌医療機器に対する特別要求事項)

8. プロセスが、規定された基準値内で稼働しているか否かを判定する。

第44条 (滅菌製品の製造管理)

ISO 13485:2003:7.5.1.3 (滅菌医療機器に対する特別要求事項)

そのプロセスが製品標準書に基づいて運転されていることを確認するために、管理及び監視活動を検証しなさい。監視され管理される必要のある滅菌パラメータの例として、時間、温度、圧力、滅菌負荷の配置、及び湿度 (E0 滅菌の場合) が含まれる。これらのパラメータのいくつかは、滅菌前、滅菌中、滅菌後の監視を必要とすることがある (例えば、E0 滅菌でのプレコンディショニング、コンディショニング、エアレーション)。

滅菌プロセスの監視及び管理に用いられる検証活動には、バイオバーデン試験、バイオロジカルインジケータ (B I) 試験、ケミカルインジケータ (C I) 試験、プロセス管理記録の審査、滅菌剤の残留量の試験、及びエンドトキシン試験が含まれる。さらに、滅菌に関する毎回の検査の中で、包装の完全性の検証が審査されなければならない。この監視及び管理活動の検証は、作業現場で、作業標準書や製品受入の手順書や管理図等を審査することにより行うことができる。

作業現場でプロセス管理及びプロセス監視活動の審査を行った後に、最近の生産ロットの中から幾つかの製造記録(監視や管理の記録、受入試験の記録を含む)を選び、審査しなさい。そのプロセスが一つ以上の交代番によって運転されているならば、全ての交替番の製造記録について審査すべきである。

製品が製品標準書に従って滅菌されていることを検証しなさい。選んだ製造記録に対するあなたの審査には、プロセスパラメータの監視や、プロセス内及び最終製品の受入活動及びその結果を含む全ての検証活動(上記を参照のこと)、及び各製造バッチに対するトレーサビリティに対する審査を含むべきである。

あなたの評価には、その企業の購買管理及び、少なくとも一つの部品・原料・サービスに関わる活動に対する審査もまた含むべきである。それらの例としては、滅菌薬剤、滅菌インジケータ、外部滅菌業者又は外部試験機関から受けるサービスがある。

さらに、環境及び汚染管理の記録(例えば、バイオバーデンのサンプリング、試験、及び結果の記録)を審査しなさい。

バイオバーデンに関する管理は、滅菌プロセスの定義にあたってバイオバーデン情報に基づいた手法(絶対バイオバーデン法又はバイオバーデン/バイオリジカルインジケータ併用法)が採用されている場合重要である。オーバーキル手法により滅菌プロセスが定義されている場合、バイオバーデンの管理はそれほど厳密でなくてもよいが、エンドトキシンの管理及びプロセス監視としての必要性がある。

製品の滅菌プロセスからのリリースのために「無菌試験」を実施することには意味がない。

製造記録の審査で異常が見られなければ、調査目的 10 に進みなさい。

プロセスや環境が管理及び監視をされていない(例えば、管理及び監視活動が行われていない、最新版の承認されたパラメータの範囲内で運転されていない等)ことを示す証拠が観察された場合には、それは生産及びプロセス管理に関する重大な不適合になり得る。

9. プロセスが、常にプロセスパラメータの条件を満たしているとは限らないことをデータが示している場合、不適合が適切に処理され、調査され、不適合に対処するために、適切な修正及び是正処置が行なわれているか否かを判定する。

第54条(監視測定、分析及び改善)、57条(工程の監視測定)、60条(不適合製品の管理)、61条(データの分析)、63条(是正措置)

ISO 13485:2003: 8.1(測定、分析及び改善)、8.2.3(プロセスの監視及び測定)、8.3(不適合製品の管理)、8.4(データの分析)、8.5.2(是正処置)

これらの活動によって製品又はプロセスの不適合が見つまっている場合には、その不適合が企業に認識され、適切に取り扱われ、CAPAシステムにインプットされていることを確認しなさい。

(該当する場合)その企業の不適合製品の管理、処分の活動、その他の観察されたCAPAについて審査しなさい。CAPAに再検査が含まれる場合には、最初の検査結果を妥当でないと判定する時に用いられる理論的根拠を審査しなさい。CAPAに再滅菌が含まれる場合は、製品及び包装に対する再滅菌の影響が評価されていることを確認しなさい。例えば、再滅菌が適用可能であることを示すバリデーションが行われていたか、等の確認である。

企業の品質マネジメントシステムが、プロセスや製品の不適合を認識できるようになっていなかったり、適切なCAPAを実施できるようになっていなかった場合には、重大なCAPAに関する不適合になり得る。

調査員が遭遇するかも知れない、プロセス及び製品の不適合管理や滅菌プロセスの不具合に例は以下のようなものがある：

- ・ 試験の不具合(例えば、BIが陽性になる、EO残留量が多い、バイオバーデンが多い、エンドトキシン試験不合格等)；
- ・ パラメータの不具合(規定を外れた滞留時間、低い圧力、EO重量不足、湿度の不足等のようなプロセス不具合)；

包装の不具合。包装の不具合は、滅菌プロセスパラメータの問題（真空）又は包装プロセスの問題（バリデーション、シーラーの条件設定等）を示すものであるかも知れない。

10. 滅菌工程がソフトウェアによって制御されている場合、そのソフトウェアについて妥当性確認が行なわれているか否かを判定する。

第 44 条 (製造工程等のバリデーション)

ISO 13485:2003: 7. 5. 2. 1 (製造及びサービス提供に関するプロセスの妥当性確認)

選んだ滅菌プロセスがソフトウェアでコントロールされていない場合には、調査目的 11 に進みなさい。

滅菌プロセスがソフトウェアにより自動化されている場合には、そのソフトウェアが使用者のニーズ及び意図した使用に適合していることを確認するために、ソフトウェアの要求仕様書、ソフトウェアバリデーションのプロトコール、ソフトウェアバリデーション活動、ソフトウェアの変更管理、及びソフトウェアバリデーション結果について審査しなさい。滅菌プロセスに複合ソフトウェアで動くシステムが使用されている場合には、重要度の高いもの一つについて審査しなさい

11. 使用された装置が、調整、校正及び保守されているか否かを判定する。

第 40 条 (製造及びサービス提供の管理) ~ 53 条 (設備及び器具の管理)

ISO 13485:2003: 7. 5 (製造及びサービスの提供), 7. 6 (監視及び測定装置の管理)

たとえ、その滅菌プロセスがバリデートされ、この結果に従ったプロセスの日常管理と監視が行われていたとしても、滅菌プロセスがバリデートされた状態を保っていなければ、その日常管理と監視は意味のないものとなる。従って、使用する装置は計画に従って予防保全・洗浄・調整・校正が行われているかを確認しなさい。同様に、検査・測定・試験の装置が管理され、校正されていることを確認しなさい。

12. プロセスの妥当性確認、実施及び保守を行なうために、要員が適切な資格を有しているか否かを判定する。

第 22 条 (職員), 23 条 (訓練)

ISO 13485:2003: 6. 2 (人的資源)

滅菌プロセスに関連する運転員及びQC活動を行う従業員の教育訓練及び資格認定の記録を幾つか選びなさい。そのプロセスが一つ以上の交替番で操業されている場合には、全ての交替番の教育訓練記録について審査すべきである。

滅菌バリデーションに従事する従業員についても、業務遂行上必要な力量に基づいて資格認定されている必要がある。

“製造プロセス” サブシステムに対する評価の一部として、滅菌工程の適切さを評価する。

## 添付資料4

### 法的監査報告書

## 法的監査報告書

### 1. はじめに

QMS 調査結果報告書(GHTF 文書の邦訳では、法的監査報告書)は QMS 調査の最終的なアウトプットであり、調査対象製造業者等にとって改善のための有効な情報を提供するものである。さらに次回以降の有効的な QMS 調査を実施し、3つの調査権者によるそれぞれの QMS 調査結果を相互に受け入れ可能とするため極めて重要なものでもあるため、必要かつ十分な情報が記載されるべきである。

今回、GHTF 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3：法的監査報告」（発行 2007 年 10 月 9 日）と薬食監麻発第 1130005 号平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP/QMS 調査要領について」を比較し、その差異を明確にした上で、QMS 調査結果報告書（案）を作成した。

本案に基づき、QMS 調査報告書をさらに有効に活用することを提案する。

### 2. QMS 調査結果報告書に関する考察と提言

#### 2-1. GHTF 文書における法的監査報告書の位置づけ及び活用方法

法的監査報告書の潜在的便益として、「法的監査指針パート3」の冒頭に下記が示されている。

##### (1)規制当局及び監査機関(以下、監査機関等という)に対して

- ①監査機関内の監査員同士及び監査機関間の双方における監査報告の一貫性の向上
- ②規制当局/監査機関間の法的監査に関する、より緊密な協力
- ③監査機関が実施する監査における信頼性向上及び他の規制当局による監査受入れ
- ④資源節減
- ⑤医療機器規制制度を開発中の国々に対する指針

##### (2)医療機器製造業者(以下、被監査者という)に対して

- ①品質マネジメントシステム及び製品の品質の改善に繋がるコミュニケーション改善
- ②監査報告の一貫性向上
- ③単一の製造業者が監査を受ける回数の減少
- ④資源節減
- ⑤監査報告における信頼性向上及びその受入れ易さ

法的監査報告書の便益として、監査報告の一貫性の向上や被監査者にとって改善のための有用な情報の提供に加えて、監査機関等にとっては、他の監査機関等の監査結果の受入や資源節減が示され、被監査者にとっても、監査を受ける回数の減少や資源節約が示されており、同様に調査要領通知の第3 基本的留意事項においても、「調査は多大な資源を有する業務」、「調査権者間の連携で、QMS 調査に係る利用可能な情報を適宜活用する」と示されている。

つまり、監査における事前準備や計画、実地監査及び報告作成などで、監査に係る人・時間・コストの資源は、双方にとって多大な負担であるため、類似する重複した繰り返しの QMS 監査を回避する上で、適正な監査報告書(QMS 調査結果報告書)の作成が重要であることは明



かである。

#### 【提言】

GHTFはGHTF加盟国間での規制の整合を図り、最終的にMRA(相互認証)を目標としている。しかし日本のQMS適合性調査では、医薬品医療機器総合機構(以下、総合機構という)、都道府県及び登録認証機関と3つの調査権者が存在し、さらに、官と民に適用される運用基準が異なっているため、国内においてすらQMS調査結果報告書の相互活用に障害が生じている。したがって、早急に国内の3調査権者間のQMS適合性調査の相互活用を完全実施し、次にGHTF加盟国間の相互認証のプロセスへ移行すべきである。

そのためには、3つの調査権者の組織としての調査体制及び個々の調査権者の力量や資格認定などのレベルの整合が課題であり、環境整備に数年の準備期間が必要と思われる。そこで、短期的にQMS適合性調査報告書の記載内容の標準化を行い、長期的に環境整備を行うという二段階のアプローチが現実的であろう。

#### ■短期的目標

QMS適合性調査報告書に関して、総合機構、都道府県及び登録認証機関のQMS適合性調査報告書の記載内容を統一することで、相互活用を可能にする。この結果として、日本国内における調査権者及び受査側の資源が低減できる。

#### ■長期的目標

日本におけるQMS適合性調査制度(組織能力、要員力量、運用制度)の厳正、公正、且つ合理性を高めることで、相互認証を可能にする。この結果として、グローバルにおける調査権者及び受査側の資源が低減できる。

これらの目標を達成することにより、日本の製造業者の監査対応の負担を低減させ、その資源を本来の製造管理及び品質管理の実効性を高めることに集中させ、最終的には日本の製造業者の国際競争力の増加、及び国民への健康被害の防止に多大な貢献するものと確信する。

## 2-2 QMS調査結果報告書案

GHTF文書の『法的監査報告』と『調査要領通知』の比較し差異を明確にする上で、附図1に対照表を作成した。

両者の文書は6～7割が一致又はほぼ一致していたが、残りの部分については『法的監査報告』から、他の調査権者の相互活用という視点で必要な情報を選択した。

その結果、「GMP/QMS調査要領について」別紙4 GMP/QMS調査結果報告書をベースに必要な情報を盛り込んだQMS調査結果報告書(案)を下記のとおり作成した。

なお、「GMP/QMS調査要領について」本文における調査後のQMS調査結果報告書の作成に関わる次に掲げる部分については、特に修正の必要は認められなかった。

第5. GMP/QMS調査の具体的手順(参考として末尾に原文を記載した)

10. 講評、指摘事項書の交付

11. 改善計画書、改善結果報告書の徴収、改善内容確認（調査）
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

## QMS 調査結果報告書の改訂案

※GMP/QMS 調査結果報告書に追記した部分を下線で示している。

別紙 4

報告年月日： 年 月 日

### GMP/QMS 調査結果報告書

(調査権者) 殿

調査実施責任者：(所属・職名・氏名 (記名押印又は署名))

その他の調査実施者：(所属・職名・氏名 (記名押印又は署名))

#### 1. 参照番号

#### 2. 一般的事項

- (1) 調査実施日 (調査に要した時間を含む。)
- (2) 調査対象製造業者等の氏名 (法人にあっては、名称)
- (3) 調査対象製造業者等の住所 (法人にあっては、主たる事務所の所在地)
- (4) 調査対象製造所の名称
- (5) 調査対象製造所の所在地
- (6) 調査対象製造所に係る製造業者等の【許可・認定】の区分、番号及び年月日
- (7) 調査の範囲
- (8) 調査対象製造業者等の責任者の氏名、所属及び連絡先
- (9) 前回調査結果等 (年 月 日実施)

##### ① 自ら行った前回調査結果等

ア 前回調査における実施年月日、調査実施者の氏名、調査したサブシステムの概要及び結果

イ 前回の調査以降の回収、不具合等の措置等のうち QMS に関連するものの概要

##### ② 他の調査権者が行った前回調査結果等

ア 前回調査における実施年月日、調査実施者の氏名、調査したサブシステムの概要及び結果

イ 前回の調査以降の回収、不具合等の措置等のうち QMS に関連するものの概要

#### 3. 調査内容

- (1) 調査目的
- (2) 【適合性調査【実地・書面】・立入検査等】
- (3) 調査事項
  - ① 調査前に照査した文書のリスト
  - ② 調査した各サブシステムの主要事項の概要
  - ③ 前回の調査以降の製品の主な変更又は工程、組織構造、オーナーシップ、主な要員、QMS の重要な変更

- ④ 特定の苦情又は不具合報告等に対して調査対象製造業者が行ったあらゆるフォローアップ
- ⑤ 調査拒否事項
- ⑥ 調査中に実施された是正措置の詳細
- ⑦ 前回の調査からの不備事項に対する是正措置の効果的実施の検証又は確認

#### 4. 参考情報

- (1) 調査対象製造所の概要
- (2) 重要な供給者の氏名、住所及び活動
- (3) 次回調査のためのフォローアップ項目
- (4) 講評の際に提示された情報の詳細
- (5) 調査対象製造所との間の未解決の異なる見解
- (6) 調査の範囲内であるが調査されなかったあらゆる領域

#### 5. 指摘事項

- (1) 内容
  - ① 重度の不備事項
  - ② 中程度の不備事項
  - ③ 軽度の不備事項
- (2) 措置及び改善結果確認
  - 【不適合】 指摘事項書交付日：年 月 日  
改善結果報告書受理日：年 月 日  
改善内容確認日：年 月 日  
改善内容確認者：
  - 【要改善】 指摘事項書交付日：年 月 日  
改善計画書受理日：年 月 日  
改善結果報告書受理日：年 月 日  
改善内容確認日：年 月 日  
改善内容確認者：
  - 【概ね適合】 指摘事項書交付日：年 月 日  
改善計画書受理日：年 月 日

#### 6. 総合判定 【適合・不適合】：年 月 日

- (1) QMS 省令に対する適合に関する要約及び結論
- (2) 品質目標を満たすための QMS の有効性に関する要約
- (3) 調査権者に対する調査実施責任者の推奨事項
- (4) 調査の目的が満たされていることの確認又は満たされていない場合はその理由

(了)

## GMP/QMS 調査結果報告書の記載に当たっての留意事項

1. 実際に調査した製造所が複数に及んだときは、製造所ごとに GMP/QMS 調査結果報告書を作成すること。
2. 「その他の調査実施者」には、調査実施責任者を除く調査実施者全員（同行した専門家、オブザーバーを含む。）の氏名、職名及び所属を記載すること。また、調査の一部のみに参加した者については、それぞれ調査に参加した日時を括弧書で添記すること。
3. 「一般的事項」については、以下の要領により記載すること。
  - (1) 「調査実施日」については、調査実施年月日の他、調査に要した時間が判るように記載すること。（例）「平成 18 年 4 月 1 日（9 時 30 分～12 時、13 時～16 時）、同 2 日（9 時 30 分～12 時 30 分）」
  - (2) 「調査対象製造所に係る製造業者等の【許可・認定】の区分、番号及び年月日」については、許可（認定）の区分、番号及び最新の許可（認定）証に記載された許可（認定）期間の最初の年月日を記載すること。なお、「区分」については、以下の要領により記載すること。
    - ア. 医薬品：生物由来等、放射、無菌、一般、包装等、試験検査
    - イ. 医薬部外品：無菌、一般、包装等、試験検査
    - ウ. 医療機器：生物由来等、放射、滅菌、一般、包装等、試験検査、設計開発管理
    - エ. 体外診断用医薬品：放射、一般、包装等、試験検査、設計開発管理
  - (3) 「調査の範囲」については、特定の品目（製品）についての調査の場合においては当該品目（製品）の名称及びクラス分類を記載すること。製造所全体についての調査の場合においては、調査したサブシステム及び全ての品目（製品）の名称を記載すること。
  - (4) 「調査対象製造業者等の責任者の氏名、所属及び連絡先」については、管理監督者、医薬品製造管理者、生物由来製品の管理者、責任技術者、外国製造所の責任者等の氏名、所属及び連絡先（電話番号（直通）、FAX 番号及び本人の電子メールアドレス）（調査権者からの公式文書が送付されるべき連絡先を特定のこと。）を記載すること。調査時に不在であった場合においては、その旨と理由を記載すること。また、GMP/QMS 調査通知書を手交した者については「（調査通知書を手交）」と添記すること。
  - (5) 「前回調査結果等」については、前回調査での指摘事項及び対応状況のほか、前回調査以降の回収着手報告、副作用等報告等の製造販売業者又は製造業者等による措置のうち GMP/QMS に関連するものの概要を記載すること。なお、前回とは、直近で行われた前回の調査をいい、他の調査権者が実施した調査を含む。他の調査権者が行った場合と自ら行った場合は、区別して記載すること。なお、他の調査権者が行った調査については、調査対象製造業者等から入手できる範囲の情報を持って記載して差し支えないものであること。
4. 「調査内容」については、以下の要領により記載すること。
  - (1) 「調査目的」には、第 2 の 2 の (1) ア～エ、(2) ア～エ、3 の (1)、(2) ア～ウのうち該当する調査名を記載すること。
  - (2) 「調査事項」には、調査の要点を明瞭かつ簡潔に記載すること。

- ア. 構造設備面については、確認した設備器具、作業室等を適宜特定すること。
- イ. 管理運用面については、製品標準書、基準書、手順書、記録等、どの書類を確認したか（できれば項目も）適宜特定すること。
- ウ. 工場長等、実際に対応した者のうち重要な者について職名、氏名を記載すること。
- エ. 調査した管理監督、設計開発管理、製品、製造、CAPA、購買管理、文書記録、製品受領者の各サブシステムの要約（上記ア、イ、ウの他、サイト訪問の領域(例 受入れ検査、製造場所、品質管理実験室など)、評価した活動及びプロセス（それらを選択した理由を含む）、レビューした製品の特定の参照（例 作業中のもの、部品など）を記載すること。
- オ. 不備事項を示唆するが不適合に至らない事項において改善のためのコメントがQMS調査結果報告書に記載される場合、不備事項としなかった理由
- カ. 前回の調査の不備事項について採られた是正措置が効果的に実施していることの検証結果を記載すること。なお、前回の調査を他の調査権者が実施している場合は採られた是正措置が実施されていることの確認した結果を記載することによい。
- (3) 前回調査において「概ね適合」とされていた場合においては、原因となった不備事項の改善状況を確認した上で、その改善状況を記載すること。
- (4) 調査を拒否された事項については、「調査拒否事項」との標題を付してその概要を記載すること。
5. 「参考情報」には、他の調査権者に写しが提供され得ることも勘案し、調査対象製造所の概要についてわかりやすくかつ簡潔に記載すること。また、調査で確認できた参考情報（例 監査の適用範囲に含まれる従業員の概数、組織図、操業時間、シフト及びあらゆる季節変動、国別の輸出機器の名称及び輸出概算数又は輸出率、関連する認証の状況）や設備・組織等の変更予定等、次回の調査時に参考となる情報があれば記載すること。また、調査対象製造業者等が主要な施設でない場合、当該施設との関係を記載すること。
6. 「指摘事項」については、適合性評価基準に照らし、重度の不備、中程度の不備又は軽度の不備とされた事項について、それぞれ明確に区別し、表 3 又は表 4 のサブシステムの順に明瞭かつ簡潔に記載すること。「その他の事項」については、記録として残すべきその他指摘事項があれば記載すること。また、QMS 調査指摘事項書との整合を図ること。なお、評価ランクは次のとおりとする。
- 重度の不備事項：明らかに適合性評価基準に抵触する場合
- 中程度の不備事項：製品の品質への影響はほとんど問題とならないが、基準の運用上、完全を期するため改善が必要な場合をいうものであること。
- 軽度の不備事項：製品の品質への影響を否定できず、適合性評価基準の運用上、改善が必要な場合をいうものであること。
7. 「総合判定」については、適合・不適合の結論を記載するとともに、QMS省令に対する適合に関する要約及び結論等を記載すること。ただし、QMS調査報告書に記載されている6.(2)、(3)、(4) 項について、調査権者に対して、別の報告書等で報告されていれば、必ずしもQMS調査結果報告書に記載する必要はない。
8. QMS 調査結果報告書の内容を補強するために必要な場合、適宜、次の資料を添付すること。

- (1) 調査計画（該当する場合）
- (2) 講評の際の出席者名簿（該当する場合）
- (3) 関連する調査権者の文書
- (4) 不備事項を明確にするために入手できる証拠
- (5) 調査実施者が使用したチェックリスト

## 【参考】

調査後の QMS 調査結果報告書の作成に関わる「GMP/QMS 調査要領について」の本文

### 第 5. GMP/QMS 調査の具体的手順

#### 10. 講評、指摘事項書の交付

- (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。
- (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あて GMP/QMS 調査指摘事項書（別紙 3）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。
- (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。
- (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。
- (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。

- (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、講評の際には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。
- (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、対応することはせず、調査権者に対して別途照会するように指示すること。
- (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）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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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。
- (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きていること等を念頭において実施すること。
- (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。
- (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おいては、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。

#### 11.改善計画書、改善結果報告書の徴収、改善内容確認（調査）

- (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。
- (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。
- (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探られていたときはすみやかに当該措置を採った関係部門に連絡すること。
- (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。

#### 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

- (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を作成させること。
- (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。
- (3) 調査しなかったサブシステムを記載すること。
- (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。
- (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っ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。
- (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。

- (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を行わないものとする。
- (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。
- (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。
- (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。

GHTF 法的監査報告と QMS 調査要領における QMS 調査結果報告書との対比表 (案)

2009/03/26 版

<p>【GHTF 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 3：法的監査報告】発行：2007 年 10 月 9 日】</p>	<p>【GMP/QMS 調査要領】薬食監麻発第 1130002 号 平成 17 年 11 月 30 日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知</p>	<p>備考</p>
<p>8.0 法的監査報告の要点</p> <p>監査機関/規制当局は、それらのニーズに合致した報告の手順を採用することがある。8.0 に含まれている項目は、最小限の要求事項として監査報告に含めるべきである。</p> <p>報告はタイプしなければならない。</p> <p>また、保管及び電子的な送付が可能なフォーマットであることもある。機密保持のため、報告に含まれる企業秘密及び所有権の情報特定しなければならない。この指針では、以下のセクション 8.1 から 8.6 に記載する通り、報告事項の推奨手順を記す。</p> <p>注：報告の言語は、監査開始前に、被監査者と監査機関との間で合意すべきである。多くの場合、報告の最終的な用途が報告の言語を決定する。</p> <p>8.1 被監査者に関するデータ</p> <p>8.1.1 被監査者の名前、住所、電話番号、ファックス番号、e メール</p> <p>8.1.2 この監査に含まれる各規制当局に対する、会社の識別情報または登録番号 (該当する場合)</p>	<p>留意事項：</p> <p>GHTF 法的監査報告と対比される「GMP/QMS 調査結果報告書」の記載項目を記載する。</p> <p>GMP/QMS 調査結果報告書の記載に当たっての留意事項は、斜体で示している。</p> <p>GMP/QMS 調査要領の本文に記載されている事項については、斜体の上、末尾に(本文)と示している。</p> <p>2. 一般的事項</p> <p>(2) 調査対象製造業者等の氏名 (法人にあっては、名称)</p> <p>(3) 調査対象製造業者等の住所 (法人にあっては、主たる事務所の所在地)</p> <p>(4) 調査対象製造所の名称</p> <p>(5) 調査対象製造所の所在地</p> <p>(8) 調査対象製造業者等の責任者の氏名、所属及び連絡先</p> <p>(4) 「調査対象製造業者等の責任者の氏名、所属及び連絡先」については、管理監督者、医薬品製造管理者、生物由来製品の管理者、責任技術者、外国製造所の責任者等の氏名、所属及び連絡先 (電話番号 (直通)、FAX 番号及び本人の電子メールアドレス) (調査権者からの公式文書が送付されるべき連絡先を特定のこと。) を記載すること。調査時に不在であった場合においては、その旨と理由を記載すること。また、GMP/QMS 調査通知書を手交した者については「(調査通知書を手交)」と添記すること。</p> <p>2. 一般的事項</p> <p>(6) 調査対象製造所に係る製造業者等の【許可・認定】の区分、番号及び年月日</p> <p>(2) 「調査対象製造所に係る製造業者等の【許可・認定】の区分、番号及び年月日」については、許可 (認定) の区分、番号及び最新の許</p>	<p>[全般]</p> <p>この対比表は、「GHTF 法的監査指針パート 3：法的監査報告」における「8.0 法的監査報告の要点」に記載された項目に対して、「GMP/QMS 調査要領」における「GMP/QMS 調査結果報告書」に求められる記載内容の対比として作成した。</p> <p>一致している。</p> <p>ほぼ同等の要求となっている。</p>