

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリー サイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤の ガイドラインの国際統合化に関する研究 (H26-地球規模-A-指定-004)

平成28年度総括・分担研究報告書（その1）

研究代表者 櫻井 信豪

平成29年(2017年) 3月

平成二十八年年度最終・分担研究報告書 GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際適合化に関する研究 櫻井信康 檜山行雄 坂本知昭 木崎敬一 京谷裕一 木村和子

目 次

I 総合研究報告書

GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

櫻井 信豪

II 分担研究報告書

1 . GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究
医薬品GMP分野 (品質リスクマネジメント及び医薬品品質システム)

櫻井 信豪 檜山 行雄 坂本 知昭

2 . GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究
医薬品GMP分野 (Annex1)

櫻井 信豪

3 . GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究
医薬品GMP分野 (GMP省令改正)

櫻井 信豪 檜山 行雄 坂本 知昭

4 . GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究
再生医療等製品 GCTP 分野

櫻井 信豪

5 . GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究
医療機器QMS分野

櫻井 信豪 宮本 裕一

6 . GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究
医薬品流通分野

櫻井 信豪 木村 和子

7 . GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究
医薬品添加剤分野

櫻井 信豪 木嶋 敬二

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 28 年度
総括研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：医薬品、医療機器、再生医療等製品（及び特定細胞加工物）、医薬品添加剤及び医薬品の流通規制の 5 つの分野に関するガイドライン等について、国際的な状況を調査し、国内の各ガイドライン等に取り込むことで、製造者、流通関係者やそれぞれの当局調査員等の理解、浸透を促し、最終的に高品質の各製品を流通させることを目的とする。
研究の最終年度である本年度の各分野の取り組みは次のとおり。

○**医薬品 GMP ガイドライン**

（１）品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの浸透について

PIC/S 加盟後、国際統合した GMP を国内に浸透させるために、初年度（平成 26 年度）は、品質リスクマネジメント（ICH Q9）の活用や医薬品品質システム（ICH Q10）の導入に関し、製造所で抱えている問題等の現状を把握するためのアンケートを実施した。

その後、2 年目（平成 27 年度）は、アンケート結果から、これらガイドラインの理解不足や、製造所への適用の困難さ等の問題点を理解した。

最終年の本年度は、抽出された問題点に対し、系統的な管理モデルを作成するとともに関連文書の参考事例を提案することを実施した。まずは、医薬品品質システムの導入と品質リスクマネジメントの活用の関係を分かりやすく示した概念図である「管理モデル」を作成した。この「管理モデル」は、医薬品品質システムに製造所の既存の GMP システムに導入しやすいよう、製品品質の照査を鍵として作成している。また、この「管理モデル」を効果的に運用するための最小限の手順書を作成し提案したのが、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、「品質マネジメントレビュー手順書」そして「リスクアセスメントシート」である。実際の製造所で運用するにあたり、まず、「管理モデル」でシステム全体を理解し、その後、提案した「手順書類」を参照して所内の手順書の整備を行うことを推奨する。また、実際の運用にあたっては、リスクアセスメントシートの実例を確認することで改善の一助となる。

以上のように、作成したツールを利用することで、製造所における医薬品品質システムの導入や品質リスクマネジメントの活用がスムーズになることが期待される。特に 2 つの考え方の理解が不十分な中小の製造者が利用しやすいツール作成が完了したことから、さらなる国際統合性確保のため、これらの GMP 省令への導入等、新たな課題に取り組む予定である。

(2) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

PIC/S の無菌医薬品に関する GMP ガイドライン (Annex1) が、無菌性確保方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、この作業に日本も参画することになった。このため、初年度 (平成 26 年度) には、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行った。次年度 (平成 27 年度) には、全体的な改訂事項の提案の他、特に、改訂事項として重要と考えられた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースバッグ、ろ過滅菌の項について検討し、意見を取り纏めて PIC/S 側に提示した。最終年の本年度は、PIC/S 側と調整を図りながらガイドラインを最終化させる計画であったが、PIC/S 側の作業の遅れもあり、最終化が出来なかった。引き続き、PIC/S との意見調整を図りながら最終化に向けての作業を実施する予定である。

(3) GMP 省令改正

GMP の国際統合化、品質保証体制のさらなる充実や最近の不正問題を受け、平成 28 年度より GMP 省令の改正案作成に着手した。改正のポイントは ICH Q10 で言われている「医薬品品質システム」の導入、「上級経営者の責務」を明確に規定すること、改訂 GMP 施行通知に追加した 6 項目 (品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査の実施、安定性モニタリングの実施、原料等の参考品保管、原料等の供給者管理、バリデーション基準改訂関連事項) などを挙げている。以上のように、議論や検討を開始したばかりであるが、引き続き、関係者間での意見調整を行い、省令改正案の作成、施行通知案、GMP 事例集案の改訂を順次行っていく予定。

○医療機器 QMS ガイドライン

医薬品医療機器法施行下における QMS 省令が平成 26 年度に改正されたが、関連業者に浸透させることが課題であった。

初年度 (平成 26 年度) は、改正 QMS 省令の対象となった製造販売業者への浸透度を確認するための現状調査を行った。また、業界のニーズが高いと思われる輸入業者向けの品質マニュアルの構築事例の作成を行った。

次年度 (平成 27 年度) はさらにその浸透状況を把握するため実態調査を行い、特に第三種医療機器製造販売業者や ISO13485 の認証を取得していない中小企業を中心に改正 QMS 省令に対する理解が不足していること、品質管理監督システムの構築に苦慮していること等が判明した。そのため、「国内での最終製品の保管のみを行う製造所 (倉庫業) の品質マニュアル」の作成に着手し完成させた。

最終年の本年度は、PMDA 及び登録認証機関の両調査実施者の指摘事例を収集し、解説を含めた文書作成などを行った。

以上のように、改正 QMS 省令の浸透度の調査を行いながら、適宜、事例作成を実施してきた。

今後は ISO13485 の改正等を踏まえた QMS 省令の改正や業界から検討要望がある「電磁的な記

録」の扱い等の検討を実施する予定である。

○再生医療等製品 GCTP (GTP) ガイドライン

平成 26 年度に医薬品医療機器法が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品 / 細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が、実際に運用されることになった。

初年度 (平成 26 年度) は、GCTP 省令で新たに定義されたベリフィケーションについて、実際の運用方法を明確にするため、実行すべき事項を取り纏めた。

次年度 (平成 27 年度) にはこのベリフィケーションについて、厚労省からの事務連絡として Q&A を発出した。再生医療等製品の恒常性を担保するために、管理戦略、製品品質の照査及び知識管理の重要性を提案し、具体的に製造所で活動すべき項目を明示した。また、PIC/S の再生医療等製品の査察の手引き書作成のための WG が立ち上がり、日本も参画することになった。日本の GCTP との整合性も図るべく、手引き書の一部の作成に貢献した。

最終年の本年度は、引き続き PIC/S の手引き書の作成に協力することや製造者が引き続き、懸案事項と考えている内容について抽出し、Q&A の作成に着手した。

以上のように、再生医療等製品の製造販売の経験は、まだ少ないことから、製造所における品質確保の手法について検討の余地が多い。医薬品とは異なる特性を勘案した品質確保の手法について、国際的な方向性を注視しつつ Q&A を継続的に検討する予定である。

○医薬品添加剤 GMP 自主基準について

平成 25 年度に GMP 施行通知が改訂され、医薬品製造者が原料等製造者を製造委託先として実地確認する等、管理を厳格に実施することが求められるようになった。特に医薬品添加剤は実質的な含有量が多いため、両者 (医薬品製造者と医薬品添加剤製造者) が共有でき、しかも国際的にも通用するガイドラインを作成することは極めて意義が大きい。

初年度 (平成 26 年度) は、国際的な医薬品添加剤の GMP 基準について広く調査を行った。

次年度 (平成 27 年度) は、医薬品製造者と医薬品添加剤製造者の両者が参加する研究班を発足させ、共有可能なガイドラインの開発に着手した。

最終年の本年度は、既にあった医薬品添加剤の GMP 自主基準を元に改訂作業を両者で継続検討し、最終的に合意した基準作成に至り、厚生労働省から事務連絡として発出した。さらにグローバルの観点から医薬品添加剤製造者が実施することが望ましい事項を集約した Q&A を作成し公表した。

今後、グローバル基準の改訂等、必要に応じ研究班を発足させ、上記 GMP 自主基準の改訂作業を実施する予定にしている。

○医薬品流通に関するガイドラインについて

平成 28 年度より、「医薬品産業強化総合戦略」の方針に基づき、新規に検討を開始した。

国際的な基準である PIC/S GDP (Good Distribution Practice) を先ず翻訳し、理解を深めた。

また、実際の欧州での実態を知るための訪問調査を行った。これらの検討結果から、グローバルにも通用する日本版 GDP ガイドライン素案を作成した。しかしながら、実際の国内運用には我

が国固有の課題もあるため、同時に整理をおこなった。

今後、関係者へ説明や実態把握を進めながら、日本版 GDP ガイドラインの実運用を図るための検討を行う予定である。

研究分担者

檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所

坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

宮本裕一 埼玉医科大学

木村和子 金沢大学

本研究にご協力を得た方々及び団体

(GMP 関連)

(1) 品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの浸透について

日本製薬団体連合会 品質常任委員会の方々

(2) PIC/S ガイドライン (Annex1) の改訂作業について

日本製薬団体連合会品質委員会、日本 PDA 製薬学会、ISPE 日本支部 無菌 COP 及びコンテイメント COP、武蔵野大学薬学部 佐々木次雄氏、東京都、大阪府、京都府の薬務主管部署の方々

(3) GMP 省令改正

日本 PDA 製薬学会、日本製薬団体連合会 (日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会) 及び東京都、京都府、大阪府の薬務主管部署の方々

(QMS 関連)

日本医療機器産業連合会、医薬品医療機器法登録認証機関協議会の方々

(GCTP 関連)

日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の方々

(医薬品添加剤関連)

日本医薬品添加剤協会、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会、日本製薬団体連合会品質委員会の方々

A. 研究目的

研究代表者らは平成23年度から平成25年度まで「GMP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」(地球規模保健課題推進研究事業)の研究を実施した。この3年間の研究成果として、GMPガイドラインの国際化及び体系化を提案し、最終年の平成25年度にGMP施行通知の改訂及びその解説書的存在であるGMP事例集を改訂し、製薬業界、行政当局への国際レベルのGMPの浸透を促した。このことは間接的に我が国のPIC/S加盟の要件とされる“GMP調査員がPIC/S GMPガイドラインを活用する”ことを達成し、我が国のPIC/S加盟の一助となった。

一方、医薬品添加剤の国際的な品質管理の基準を視野に入れた基準を整備する事が必要となっており、医薬品添加剤メーカーの品質の管理状況及び海外での基準の動向を調べてGMP自主基準の提言整備を行った。

過去のこのような研究結果を礎に、平成26年度から平成28年度の3年間は、「GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)の研究課題に、医療機器の製造管理及び品質管理に関する基準(QMS)と再生医療等製品(GTP: Good Tissue Practice、後にGCTP: Good Gene, Cellular, and Tissue-based Products Manufacturing Practice)の2分野を含めた。また、平成28年度は「医薬品流通」に関する国内ガイドライン作成も開始した。

このQMSとGTPの2分野を追加した背景には薬事法の改正があった。改正薬事法は平成25年11月27日に公布され、特に

医療機器及び体外診断用医薬品(以下、医療機器等)の特性を踏まえた改正が行われた。医療機器等の製造・品質管理方法の基準適合性調査(以下、QMS調査)についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際整合性を高めたQMS規制への取り組みが要求されることとなった。

一方、再生医療の分野では、平成25年に医薬品医療機器法及び再生医療等安全性確保法が公布され、また平成26年にこの2法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器法及び再生医療等安全性確保法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、このうちの構造設備要件や製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行った。

さらに平成28年度から開始した医薬品流通に関する基準作成は、「医薬品産業強化総合戦略」(平成27年9月厚生労働省)において、医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDPに準拠した日本版GDP策定の検討を行うこととされたことが背景にある。

以上のような急速な制度の変革が多かった平成26年度以降を振り返ると、それぞれの分野での企業における新制度への対応が、まだまだ浸透していないことがアンケート等の実施で浮かび上がってきた。そのため、各分野とも国際整合を図る上で必要な施策

を提案するとともに、新しい制度の運用を困難としている企業が活用しやすい管理モデルや事例などを作成し、提案することを目標とした。

具体的には、医薬品の GMP については平成 25 年度の施行通知改正で盛り込んだ「品質リスクマネジメント」と、今後、重要な概念として PIC/S GMP ガイドライン等で検討が進められていた ICH Q10（「医薬品品質システムに関するガイドラインについて」（平成 22 年 2 月 19 日付課長通知））の製造所への浸透度を確認したうえで管理モデルの作成を行った。また、PIC/S で始まった無菌医薬品の製造に関するガイドライン（Annex1）の改訂作業に関与することで、国内の当該企業の実情を反映することに努めた。また、昨今の不正問題を鑑み、ICH Q10 の概念等を GMP 省令に取り込む検討も開始した。

一方、医療機器については、改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析を行い、業界団体の底上げに繋がるツール作成や ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成などの国際整合化に関する検討を行った。

また、再生医療等製品については、平成 27 年度に 2 品目の承認審査が進んだこともあり、プロセスバリデーションが実施不可の場合のベリフィケーションの活用方法についてより分かりやすい Q&A を提案することを行った。

医薬品添加剤については、業界団体が有する自主基準を改訂することを目標に挙げ、使用側（医薬品製造業者）と供給者（医薬品添加剤業者）の両者が活用可能な基準とすべく、それぞれの意見及びグローバルな基準

を参考に従来からある自主基準改訂を行った。

最後に平成 28 年度から開始した医薬品の流通に関する基準作成は、国際的な基準である PIC/S GDP ガイドラインを把握するとともに EU の現状調査等を行い、基準案の作成を行った。

B．研究方法

当研究班は、5 つの分野からなることから、医薬品（GMP）、医療機器（QMS）、再生医療等製品（GTP）、医薬品添加剤、医薬品の流通基準（GDP）の順に以下のとおり、研究方法、研究結果、結論を取り纏めた。

（GMP）

B-1 .品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの浸透について

日本製薬団体連合会の品質委員会の協力を得て作成した業界向けアンケートを日薬連経由で実施し、その結果を取りまとめ、問題点を分析した。その結果、体系的な管理モデルや関連文書の参考事例の作成を行った。

B-2 . PIC/S Annex1 改訂作業への参加

本 PIC/S GMP ガイドラインの改訂に先立って、PIC/S から提示されたコンセプトは、ICH Q9 及び Q10 ガイドラインの考えを適用することを目指すこと及び品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指すこととされた。そのため、本研究では、まず、上記コンセプトペーパーの Annex1 の改訂方針をもとに、現行の Annex1 を見直し、改

訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出し、各項目について分科会を設置し、現行のAnnex1と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

B-3. GMP 省令の改正について

平成 25 年に行った GMP 施行通知の改訂から 3 年が経過し、国際統合化に必須と考えた改訂事項について、製造所への浸透も着実に進んでいる。研究班では、公布後約 12 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準を目指すとともに、昨今の不正問題や製造販売承認書と製造実態の相違の防止等を踏まえた改正案を策定し、医薬品製造所における品質保証体制の充実に資することを目的とし、平成 28 年度より検討を開始した。さらにサイトマスターファイルの導入を目指し、事例作成に着手した。

(QMS)

B-4. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析

平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日の間、第三者認証機関及び PMDA によって実施された QMS 適合性調査(国内における実地調査に限る)において、実際に製造販売業者に発出された指摘事例(総指摘件数 995 件)を収集し、省令の条文ごとに整理した。これにより製造販売業者が指摘を受けやすい条文が明らかとなったため、さらにそれらの指摘の内容を分析、製造販売業者が求めている QMS 上の対応事例を検討した。

B-5. ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成

ISO13485 : 2016 と QMS 省令を比較・検討し、これから対応する業者向けに ISO13485 の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例を作成した。

B-6. 輸入販売業者向けの品質マニュアル作成事例の修正

平成 27 年度の成果物「輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書(品質マニュアル)」について、現時点での指導事例を踏まえ改訂することとした。

(GCTP)

B-7. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

ベリフィケーションの考え方について、平成 27 年 7 月 28 日付で Q&A (その 2) (第 14 条 バリデーション又はベリフィケーション関係)として、ベリフィケーションの基本的な考え方を通知した。しかしながら、その運用をさらに理解するために今年度は、さらに新たな Q&A を作成し、追加発出することを活動の目標とした。方法としては、前年度と同様に日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRM の業界団体に依頼し、ベリフィケーションの理解に対する疑問点を意見募集し、これらの疑問点を個々に議論した。

(医薬品添加剤)

B-8. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準(案)」及び「関連質疑応答集(案)」の最終化及び公表

昨年度に引き続き、製造委託側である製薬企業と医薬品添加剤製造者及び医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会の協力を得

て議論を行い、自主基準の改訂作業と関連
質疑応答集の作成作業を行った。

(医薬品の流通基準)

B-9. 日本版 GDP ガイドライン素案の作成
PIC/S GDP ガイドライン翻訳、EU 地域
での運用に関するヒアリング等を実施し、
日本版 GDP ガイドライン素案作成に本年
度より着手した。

C. 研究結果

(GMP)

C-1. 品質リスクマネジメント及び医薬品
品質システムの浸透についての検討結果

一昨年実施したアンケートから、品質リ
スクマネジメント及び ICH Q10 の考え方
について、国内製造所では、取込みがある程
度進んでいる状況であると考えられた。し
かしながら、主に国内製造販売のみに携わ
る製造所などでは、品質リスクマネジメン
トの活用や品質システムの効率の良い運用
に関してスムーズな取り込みが難しく困惑
している状況にある理由が解析結果から浮
き彫りになり、また、全体の 12%の製造所
では品質リスクマネジメントを実施できて
いないことが判明した。その課題解決のた
めに、実際に発生している問題点を踏まえ
た GMP 管理モデル等を示すこと検討した。

その結果、まず、医薬品品質システムを
導入するための基盤を構築するための構成
を検討した。既に製造所にて運用している
GMP システムをなるべく変更することな
く、スムーズな導入を可能にすることを主
眼として、視覚的にも理解しやすい管理モ
デルの構成を作成した。この管理モデルで
は GMP システムのモニタリングシステム

である「製品品質の照査」を活用すること
で既存の GMP システムと融合した医薬品
品質システムを構築しやすくなるよう考慮
した。また、これらの一連のプロセスを規
定するものとして、「品質マニュアル」、
「品質リスクマネジメント手順書」、品質
マネジメントレビュー手順書」の事例を作
成した。このように規定した文書により一
連のプロセスが有効に機能することとな
る。

一方、リスクアセスメントプロセスを容
易に実施するツールとして、リスクアセ
スメントシートも作成した。このリスクア
セスメントシートは製造所が品質リスクマ
ネジメントを実行する際に、リスク抽出やリ
スク低減策の立案、リスク低減の評価等
を実施する際の手引書として活用でき、品質
リスクマネジメントへの取り組みの普及が
期待できると考えている。

C-2. PIC/S Annex1 改訂作業について

研究班では、Annex1 の改訂に関し、特に
重要な項目として、環境モニタリング、シ
ングルユースシステム、ろ過滅菌 の 3 点
を抽出し、それぞれの分科会で検討した結
果に基づき、PIC/S 側に改訂案を提示した。
その後、PIC/S の Annex1 改訂作業班及び
PIC/S 加盟当局内で Annex1 改訂案につ
いて議論を継続され、最終化の段階に入っ
ている。

C-3. GMP 省令改正について

本年度は研究班で以下の議論を行った。
1) ICH Q10 に示される医薬品品質シ
ステムや経営陣の責務など
2) 改訂 GMP 施行通知 6 項目の導入に關
す

ること

3)品質部門のうち品質保証に係る業務を担う組織

4)製造販売承認書と製造実態の相違を防止するための方策

引き続き、来年度は議論を集約させ改正案を提示するとともに関連通知や事例集の整備に着手する予定。

(QMS)

C-4. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析

平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの期間を対象として収集された総指摘件数は 995 件から傾向分析などの解析を行い、最終的に「QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」を作成した。

C-5. ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成

ISO13485 が改正されたことに伴い、その主な改正点及びその改正点への対応の考え方に関する解説書を完成させた。

C-6. 輸入販売業者向けの品質マニュアル作成事例の修正

平成 27 年度の成果物「輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書(品質マニュアル)」について、現時点での指導事例を踏まえ改訂を完了した。

(GCTP)

C-7. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

ベリフィケーションを適用する場合の留

意点について、新たに疑問点を意見募集した結果、合計で 66 項目が挙げられた。これらの質問を検討し、12 項目を Q&A 候補として、最終的に 5 項目に整理、それらに関する Q&A としてとりまとめて厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課の課長通知の原案として作成した。

さらに今後、Q&A 候補以外の事項についても手引きとして解説書を作成する方針としている。

(医薬品添加剤)

C-8. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準(案)」及び「関連質疑応答集(案)」の最終化及び公表

研究班で最終化した成果物は、平成 28 年 8 月 2 日に、自主基準 2016 及び関連質疑応答集が日本添加剤協会のホームページ(<http://www.jpec.gr.jp/>)で公開された。また、平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課事務連絡として PMDA 及び各都道府県衛生主管部(局)宛に発出され、業務の参考として活用することとされた。

(医薬品の流通基準)

C-9. 日本版 GDP ガイドライン素案の作成

PIC/S GDP ガイドラインを参考にするとともに関係者間との協議を行い、日本版 GDP ガイドライン素案を完成させた。今後、さらに EU での実態を調査する等により国内運用を目指したガイドラインとなるよう、内容の充実を図る予定である。

D. 考察

(GMP)

本研究では、国内の中小の医薬品製造所も含め、グローバルな品質保証体制を構築することを目的に、現状把握のためのアンケート及びその解析を行った。これによると「品質リスクマネジメント」及び「医薬品品質システム」の実施について、特に「参考となる基準が無い」ため、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない」という意見が多かったため、それぞれの理解を促す管理モデル概念図を作成した。さらに関連手順書の事例やリスクアセスメントシートを作成し、品質リスクマネジメントの実践に活用するツールも完成させた。

一方、PIC/S Annex1 の改訂作業については、日本の意見を取りまとめ、PIC/S 側に提示し、PIC/S 内で最終化作業が行われている。

最後に GMP 省令改正は本年度着手したばかりであるが、グローバル基準となった ICH Q10 の考えは、経営者の責務や医薬品品質システムの導入といった、最近の不正問題や承認書との相違の改善するための間接的な方策となり得ると考えている。さらに関係者との議論が必要である。

(QMS)

QMS 制度の改正に伴い、新制度下で高度管理医療機器の調査を行うようになった登録認証機関と PMDA の QMS 調査での指摘事例を完成させた。これを公表することで、両者の調査スキルの向上と医療機器製造業者への改善を促すことができると考えている。

(GCTP)

再生医療等製品の特性を考慮した製造管理・品質管理のあり方や品質確保については、使用する細胞自体が未知な部分が多いことからまだまだ課題が多い。新たに GCTP 省令に取り込まれた「ベリフィケーション」にフォーカスを当て、引き続き、Q&A の整備を議論している。

(医薬品添加剤)

医薬品添加剤の使用側である製薬企業と添加剤製造者の両者の意見を反映した自主基準及びそれと補足する Q&A 案を作成完了した。今後はこれらを広く周知することで、医薬品添加剤の適切な製造・品質管理業務を遂行する環境を整えたい。本研究班としては、ひとまずこの成果物の発行をもって終了とするが、国際的な動向については、日本医薬品添加剤協会を中心に継続的に監視してもらい、必要に応じ、研究班を結成することで対応したいと考える。

(医薬品の流通基準)

医薬品の流通段階の規制については、業界自主基準はあったものの、厚労省としての明確な基準はなかった。そのため、PIC/S ガイドラインを参考にしつつ日本版 GDP ガイドライン素案が完成したことは意義が大きい。最近の国内の偽造薬流通問題を勘案すると本ガイドラインの更なる充実が望まれるところであり、規制としての位置づけも早急に検討しなければならないと考える。

E. 結論

医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の製造は、いずれも世界各国で行

われており、それぞれグローバルな製造管理及び品質管理の基準や流通段階の品質確保の基準も作成されている。これらの基準の作成や改訂作業は、技術的な進歩と並行して絶えず行われている。我が国の基準においても最新のグローバル基準を取り込むことはもちろんのこと、逆に我が国から諸外国へ基準案を提案しグローバル基準作成に参画することも国際貢献という意味でも必要である。このような研究活動を継続的に実施することは、流通するそれぞれの製品の品質保証や品質確保に直結し、最終的に使用者の安心、安全を高めることができる。これは行政の大切な役割である。それぞれの製造者は様々な組織体であり十分なりソースが確保されている場合もあれば、そうで無い場合もある。本研究ではなるべく中小の企業にもグローバル基準が浸透するよう考慮し、事例等の策定に取り組んでい

きたいと考える。このように業界全体の底上げを進めると共に、間接的に国内製品の海外輸出にも貢献できることを期待する。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

各分担研究報告書に記載。

H . 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし。

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 28 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

日本国内のGMPガイドラインの国際統合化を進めるにあたっては、国際的なGMP基準を解析し提示することとあわせ、国内の医薬品製造所が抱えている問題点を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明示することが重要である。本年度は、昨年より取り組んでいる品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究を継続して行なった。

本年1月にPIC/S GMPガイドラインPART1に医薬品品質システム（ICH Q10）の概念が新たに取り込まれた。国内ではすでに厚生労働省の課長通知にて示された内容であったが、この考え方と品質リスクマネジメント（ICH Q9）が医薬品製造所の知識管理及び知識として活用されるよう、系統立った管理モデルを構築し、製造所に明示することを目的とした。その目的を達成するため、本研究班では平成26年度に国内の製造所が品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの理解度や運用状況、運用が困難と考えている理由等を把握するために国内の製造業者を対象にアンケートを実施した。平成27年度は、アンケート調査結果を解析し、品質リスクマネジメントの活用における課題や医薬品品質システムの取り組みへの課題を明らかにした。本研究班の最終年である本年度は、製造所の製造管理及び品質管理において、品質リスクマネジメントの活用や医薬品品質システムの導入が可能となるよう、製品品質の照査を核とした継続的改善モデルの提案、及びこれを運用するための手順書やツールを開発し、提供することを目的とした。

本研究にご協力を得た方々及び団体
日本製薬団体連合会 品質常任委員会の方々

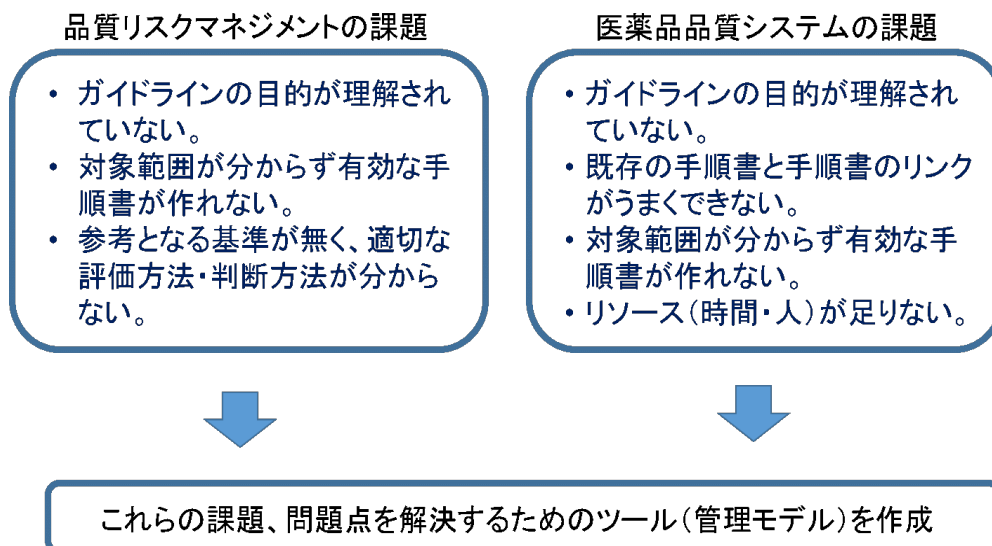
A. 研究目的

厚生労働省は、GMP の国際整合化を鑑み、平成 25 年 8 月 30 日に GMP 施行通知を改訂した。この改訂では、品質リスクマネジメントの活用、製品品質の照査、製品以外の参考品・保存品の保管、安定性モニタリングの実施、原料等の供給者管理が新たに盛り込まれ、バリデーション基準が全面的に改訂された。その後、我が国も平成 26 年に PIC/S 加盟を果たし、継続的に国際基準の GMP を国内製造所にも定着させる段階になった。本研究では、既に EU で規制要件となっていた医薬品品質システムの考えを導入すべく、平成 26 年度から医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの活用に関する研究を行ってきた。平成 26 年度は製造所でのこれらの理解度、活用状況を知るためのアンケートを実施し、平成 27 年度はアンケート結果を解析し、幾つかの課題が

明らかとなった(図 1)。すなわち、品質リスクマネジメントを導入し実施する上での課題としては、「ガイドラインの目的が理解されていない。」「対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。」「参考となる基準が無く、適切な評価方法・判断方法が分からない」といったことである。また、医薬品品質システムの課題としては、「ガイドラインの目的が理解されていない。」「既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。」「対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。」「リソース(時間・人)が足りない」といったことが浮かび上がった。

そこで、最終年である本年度はこれらの課題、問題点を解決するためのツールである「管理モデル」を作成することとした。

図 1 品質リスクマネジメント、医薬品品質システムの課題



B. 研究方法

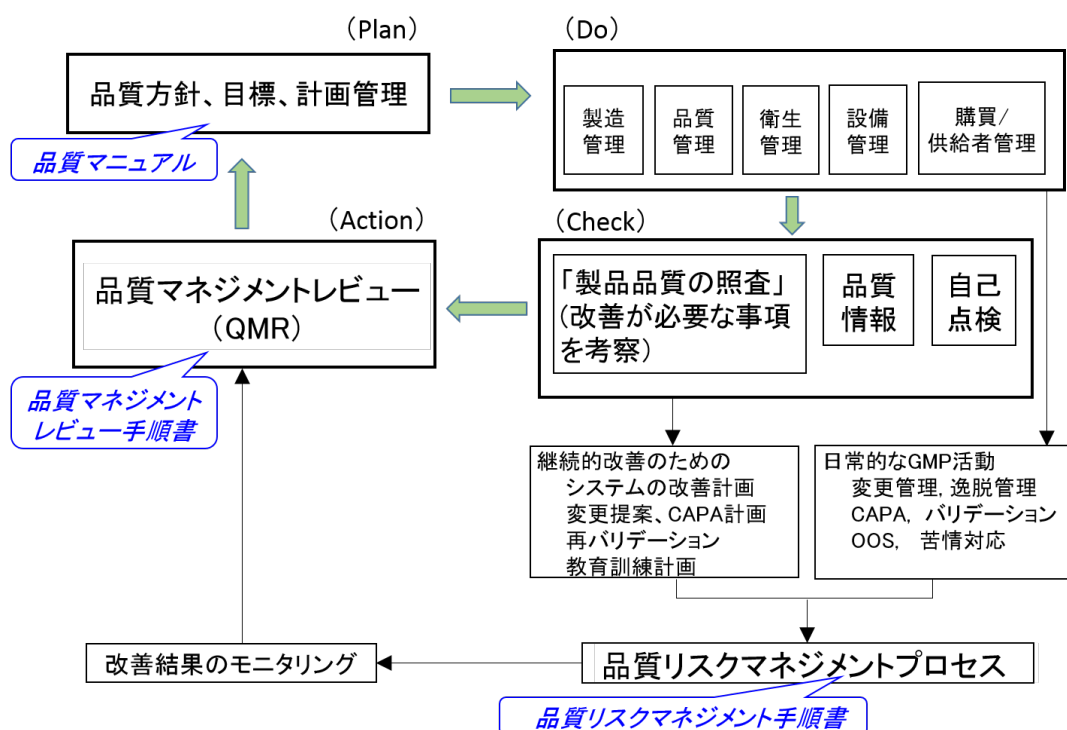
B - 1 上述のように、これまでに実施したアンケートの解析結果から、品質リスクマネジメントを活用した医薬品品質システムの管理モデルを提供することが、国内に広く医薬品品質システムを普及するために有用であると判断した。しかし、ICH Q9 や Q10 をそのままモデル化することにより、全ての製造所活動を網羅することは困難であることから、製造所活動の継続的改善の鍵となる「製品品質の照査」を核とした管理モデルを提唱することとした。すなわち、図2に示すように、医薬品品質システムのモニタリングシステムとして「製品品質の照査」を活用し、製造所が既に運用している GMP システムと融合することを意図した管理モデルの概念図を作成した。

本管理モデルの概念では、製造所の生

産活動をまとめた「製品品質の照査」の結果から改善の必要性について考察し、改善が必要と認められた事項について医薬品品質システム全体の改善計画や変更提案、CAPA 計画等を立案する。その立案において品質リスクマネジメントを活用し、リスクに応じた効果的・効率的な改善計画を策定することと、さらには改善効果のモニタリングをマネジメントレビューにインプットして改善措置の妥当性を評価することも含める。また、次回の製品品質の照査の対象として、その改善の効果を考察する。

一方、日常の生産活動や GMP 活動の結果として発生した逸脱、変更管理、CAPA 等の是正措置・改善措置の立案時にも、品質リスクマネジメントを活用する。その改善の効果については同様にモニタリングし、製品品質の照査の対象として取

図2 医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善



り込み、継続的改善のサイクルの一部とする。

このように、この管理モデル概念では、「製品品質の照査」を鍵として、品質リスクマネジメントを活用した効果的な継続的改善が可能のように考え提案している。併せて、この管理モデルの概念を考慮しつつ、逸脱管理、変更管理、CAPA 計画立案などの際に確実に品質リスクマネジメントを活用するシステムとなることを期待する。

これらのプロセスを規定するものとして、「品質マニュアル」(添付資料 1.) には「品質方針、目標、計画管理」をはじめとする本システム全体を、「品質リスクマネジメント手順書」(添付資料 1.) には「品質リスクマネジメントプロセス」を、「品質マネジメントレビュー手順書」(添付資料 1.) には「品質マネジメントレビュー」のプロセスの手順をそれぞれ規定した文書を提供することとした。

また、品質リスクマネジメントのプロセスを容易に実施するツールとして、設備機器管理、環境衛生管理、原材料・製品物流管理、製造管理、試験室管理、供給者管理及び漢方生薬製剤関連の 7 分類したリスクアセスメントシート(添付資料 2)を提供することとした。

B - 2 欧州各国の GMP 査察当局が参加し GMP ガイドラインの作成等を行っている GMP Inspectors Working Group に参加し、GMP ガイドラインの作成及びその運用状況等について把握したうえで、ガイドラインの概念を実際の製造管理及び品質管理へ取り込む手法の参考にする。

C . 研究結果

C - 1 手順書

前述した「『製品品質の照査』を鍵として、品質リスクマネジメントを活用した効果的な継続的改善モデル」を製造所内に導入し、適切に構築するためには、医薬品品質システムとして、これらの活動を手順書に規定することが必要となる。

まず、医薬品品質システムを導入するための基盤を構築するための構成を検討した。既に製造所にて運用している GMP システムをなるべく変更することなく、スムーズな導入を可能にすることを主眼として、管理モデルの構成を作成した。

(1) 管理モデルの構成

本管理モデルも構成は、「医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善の概念図」(図 2) に示すように、医薬品品質システムに必要な最低限の手順書として、「品質マニュアル」、「品質リスクマネジメント手順書」、「品質マネジメントレビュー手順書」の 3 手順書により、PDCA サイクルを廻し、製品ライフサイクルにわたって改善活動が効率的、効果的に実施できるように構築した。また、この研究成果となる管理モデルの鍵となる製品品質の照査にて検証する項目は、平成 25 年度厚生労働科学研究「医薬品・医薬品添加剤の GMP ガイドラインの国際統合化に関する研究」にて示された「製品品質の照査の報告書の記載例の作成」に示された照査項目などに対して実施することになる。この際、個々のリスク要因に対するリスク評価、そのリスク低減の具体的な方法を実用的、

且つ実際的な手法として使用できる「リスクアセスメントシート」を提示する。

(2) 医薬品品質システムにおける品質リスクマネジメントを活用した継続的改善の概念

図2は、医薬品品質システムの継続的改善をPDCAサイクルによる処理手順と、製品品質の照査でのリスクの抽出に際して品質リスクマネジメントの活用する一つの概念を示している。このように、本モデルではGMPシステムのモニタリングシステムである「製品品質の照査」を活用することで既存のGMPシステムと融合した医薬品品質システムを構築しやすくなるよう考慮した。

具体的には、原材料の品質試験、工程管理及び品質管理の結果、逸脱処理、OOSの処理、苦情・回収処理、並びに実施済みのCAPAの有効性等、生産活動から得られた様々な情報を基に「製品品質の照査」の中で改善の必要性について考察する。この際、品質リスクマネジメントを活用して、リスクを考慮してリスクポイントを抽出し、改善が必要と認められた事項に対して、効果的・効率的な改善計画を策定し、医薬品品質システムの改善計画や変更提案、CAPA等に結び付けることとした。

更に、これら改善の効果についてはモニタリングし、その結果を次回の製品品質の照査の対象とし、その効果について考察し次の改善につなげるために、品質マネジメントレビューのインプットとしてその妥当性について評価することで、

PDCAサイクルによる継続的改善モデルとした。

このように継続的改善をモデル化することによって、変更やCAPA計画立案などの際に確実に品質リスクマネジメントを活用できるシステムとすることが期待できる。

また、これらのプロセスを規定するものとして、「品質マニュアル」は、医薬品品質システム全体の枠組みを提供し、「品質リスクマネジメント手順書」は「品質リスクマネジメントプロセス」を、「品質マネジメントレビュー手順書」が「品質マネジメントレビュー」のプロセスの手順をそれぞれ規定した文書として有効に機能することとなる。

(3) 品質マニュアル

品質マニュアルでは「品質方針」を策定し、また「上級経営陣と経営陣の責任」、「上級経営陣と経営陣の役割」を明確に示した。また、「医薬品品質システム」の各要素として、具体的には「品質計画の策定」や「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」、「品質マネジメントレビュー」等を定義した。併せて、本手順書にはそれらの「達成のための手法」として、「知識管理」及び「品質リスクマネジメント」を規定した。

具体的には、ICH Q10の基本的考え方として経営陣の関与が重要な要素となる。そのため、本品質マニュアルでは、モデル会社の組織図を示した上で、上級経営陣として「社長」及び「信頼性保証本部長」、経営陣として「工場長」と定義し、その具体的な責務、役割を示した。

また、医薬品品質システムの各要素である品質目標や計画管理を具体的に規定するとともに、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム」として「製品品質の照査」を活用する方法を規定した。一方、「製品品質の照査」の具体的な作成手順をはじめ、CAPAや変更管理、ベンダー管理、自己点検、及び教育訓練など、基本的にはすでにGMPの各手順書に記載されている事項については、本マニュアルには規定せず、「各GMPの手順書に基づいて実施する」とこととした。

さらに、本管理モデルを運用するために必要な「品質マネジメントレビュー手順書」と「品質リスクマネジメント手順書」を品質マニュアルの下位基準として制定し、具体的な手順については別途規

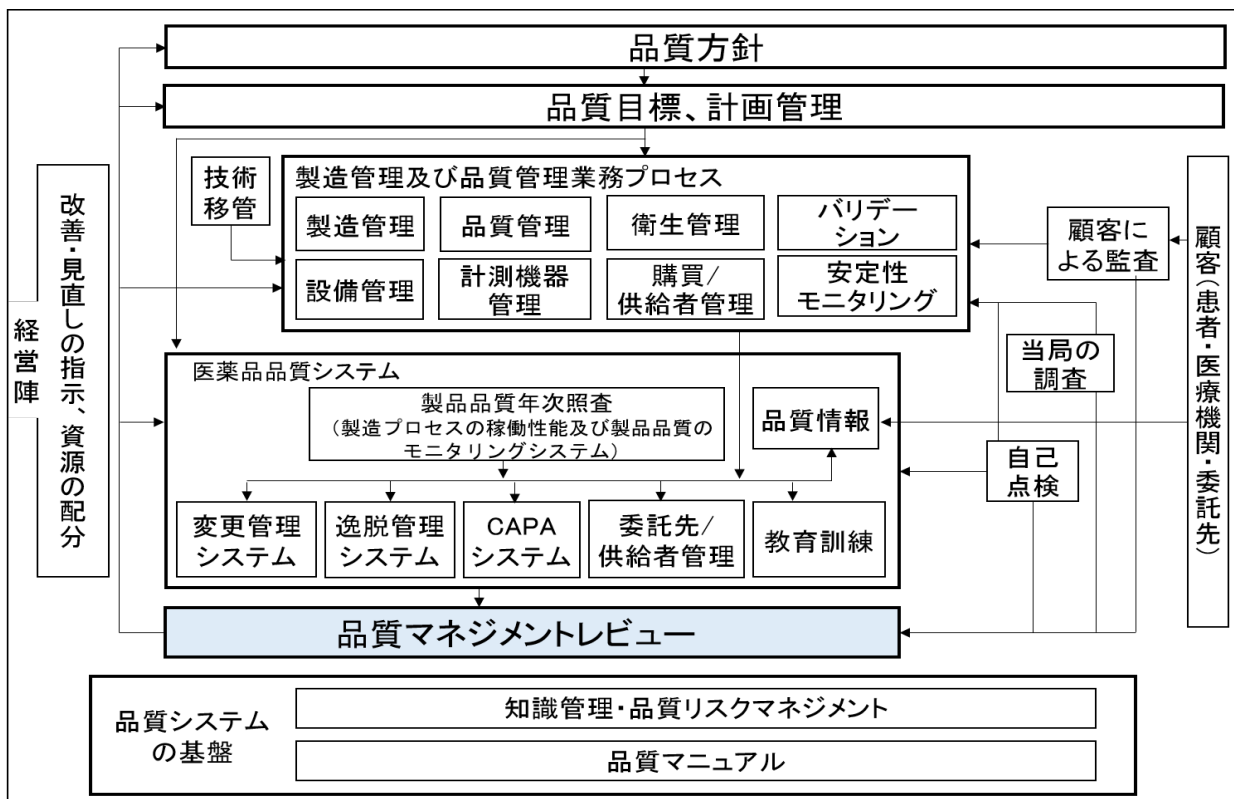
定することを示した。

医薬品品質システムの要素間の関連性を記載したプロセスマップは、ICH 10の1.8項の記載にあるように、医薬品品質システムのプロセスの視覚的な説明を容易にする有効なツールであり、品質マニュアルに示すことが推奨されていることから、本管理モデルのプロセスマップも品質マニュアルの付属文書として作成した（図3）。これにより、管理モデル全体のシステムを図示することで各プロセス間の関連が明確になり、医薬品品質システムの具体的なイメージが明確化できた。

（4）品質マネジメントレビュー手順書

品質マネジメントレビュー手順書は、まず目的、適用範囲を規定にした上で、責任体制を品質マニュアルに従って明確

図3 医薬品品質システムプロセスマップ



化し、品質マネジメントレビューの実施から品質目標の策定までの手順を示した。

本管理モデルでは上級経営陣として「社長」及び「信頼性保証本部長」、経営陣として「工場長」としているが、品質マネジメントレビューでも、それに基づいた責務を当てはめた。すなわち、社長(及び/又は)信頼性保証本部長は全社における「品質マネジメントレビュー」に責任を有すること、工場長は自工場の品質マネジメントレビューの責任者であるとともに、その結果を社長(及び/又は)信頼性保証本部長に報告することも責務とした。

品質マネジメントレビューの手順では、レビューの対象となるインプット項目と、上級経営陣からの改善方針の指示となるアウトプット項目について、具体的な事項として示した。

特に、「製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリング」は、本モデルでモニタリングシステムとした「製品品質照査の結果」の結果をインプットのの一つとしてとして定義した。また、アウトプットには具体的に、製造プロセス及び製品への改善指示、医薬品品質システムの改善指示、必要な知識の共有化、資源配分(見直し)及び教育訓練に関する指示、品質方針及び品質目標の改正の必要性を明示した。

本管理モデルでは、組織間にまたがる大規模な資源の配分等については、上級経営陣が改善の指示を行うことを想定している。そのため、製造所での品質マネジメントレビューの結果を工場長が上級経営陣に報告し、上級経営陣がそれをレ

ビューし、指示を追加するプロセスを設けた。また、これらの改善指示を確実に実行に移すための方策として、品質マネジメントレビューでの改善方針に、社長の指示を加えて、次年度の改善方針を決定し、それを基に次年度の品質目標を設定することも規定した。これにより、品質目標は工場各組織の運営方針等に反映されて、組織の業務目標等と連動させる効果的な運用につながることを期待できる。

(5) 品質リスクマネジメントに関する手順書

本手順書には ICH Q9 品質リスクマネジメントに基づいた考え方を示した。すなわち品質リスクマネジメントの目的として「製品品質の維持向上を果たし、患者を保護すること」を定義した。また、「品質リスクマネジメントの原則」として、「科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結すること」、「品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応していること」及び「品質リスクマネジメントプロセスの計画、結果は文書化すること、及び適切なレベルの承認を得ること」も規定した。

具体的な品質リスクマネジメントの手順については、ICH Q9 品質リスクマネジメントに沿って、リスクアセスメント、リスクコントロール、リスクコミュニケーション、リスクレビューのプロセスからなる骨格とし、個々のプロセスについても ICH Q9 に準じた内容としたが、極力簡素化してポイントのみとすることで、

品質リスクマネジメントを未だ有効に活用できていない製造所でも、導入しやすいものとなるよう配慮した。

C - 2 リスクアセスメントシート

リスクアセスメントプロセスを容易に実施するツールとして、リスクアセスメントシートを作成した。

品質リスクマネジメントのプロセスの中で、最も理解し難く、導入し難いプロセスがリスクアセスメント、及びリスクコントロールと考えられる。そこで、容易に品質リスクマネジメントのプロセスが実行できるよう、リスクアセスメントシートには、リスクアセスメント・リスクコントロールのプロセスを時系列的に1枚のシートに収めた。本シートを活用することで、リスク要因を細分化して「製品品質に影響を与えること/もの/事象」として個々のリスク因子を抽出し、更にこれらのリスク因子毎に製品品質に与える影響について考察し、その「リスク低減策」、及び「リスク低減策の有効性の評価方法」に至るプロセスをたどることが容易となる。

また、初めて有効な品質リスクマネジメントに取り組む製造所にも、容易に取り掛かれるように、製造所の GMP 活動を大きく、「設備機器管理」、「環境衛生管理」、「原材料・製品物流管理」、「製造管理」、「試験室管理」、「供給者管理」、及び「漢方生薬製剤関連」の7つのカテゴリーに分類した、リスクアセスメントシートを策定した。本リスクアセスメントシートではカテゴリー毎に、リスク要因を中分類・小分類した後、更に網羅的に細分化

して「製品品質に影響を与えること/もの/事象」として個々のリスク因子を明示し、更にこれらのリスク因子毎に、「リスク低減策」、及び「リスク低減策の有効性の評価方法」についての具体的な考え方を示した。これらの記載は典型的なもので、具体的なリスクアセスメントの手順の理解を進めることを意図した。

また、本シートには「製品品質への影響評価」の欄も設けたが、影響度は製品特性や不都合の具合や、その他の環境等にも影響することから、画一的な評価基準を示すことは困難なため、本欄は空欄とし、リスクアセスメントを実施する製造所が評価することとした。このリスクアセスメントシートは製造所が品質リスクマネジメントを実行する際に、リスク抽出やリスク低減策の立案、リスク低減の評価等を実施する際の手引書として活用でき、品質リスクマネジメントへの取り組みの普及が期待できる。

C - 3 事例

本項では、リスクアセスメントシートを活用した事例をいくつか紹介する。

それぞれの事例では想定した背景に基づき、「製品品質への影響評価」を行なった。

(1) 「防虫防鼠」の実例

防虫防鼠のモニタリングポイントを年次照査した結果、倉庫 A のポイントでは、前年度よりも昆虫捕獲数が増加していることが判明し、次年度に更に昆虫捕獲数が増加する可能性、あるいは防虫管理方法やモニタリング管理基準等に問題がある可能性が示唆された。このような

不具合に対する、改善計画を策定する事例を示す。なお、本事例では、通常は月次モニタリング結果で異常と判断される場合は都度対応を図るが、月次の結果が管理基準内であったため特に対応をとらず、年次照査で対応の必要性を確認したことを想定した。

まず、リスク分解のためのツールとして特性要因図（フィッシュボーン）を用い、「昆虫捕獲数の増加」を特性として、要因を5M（構造設備 Machine、方法・手順 Method、原材料 Material、作業者 Man、測定 Measurement）に大別し（図4）、更にそれぞれについて具体的な要素を抽出して、リスクアセスメントシートによりリスク分析した。

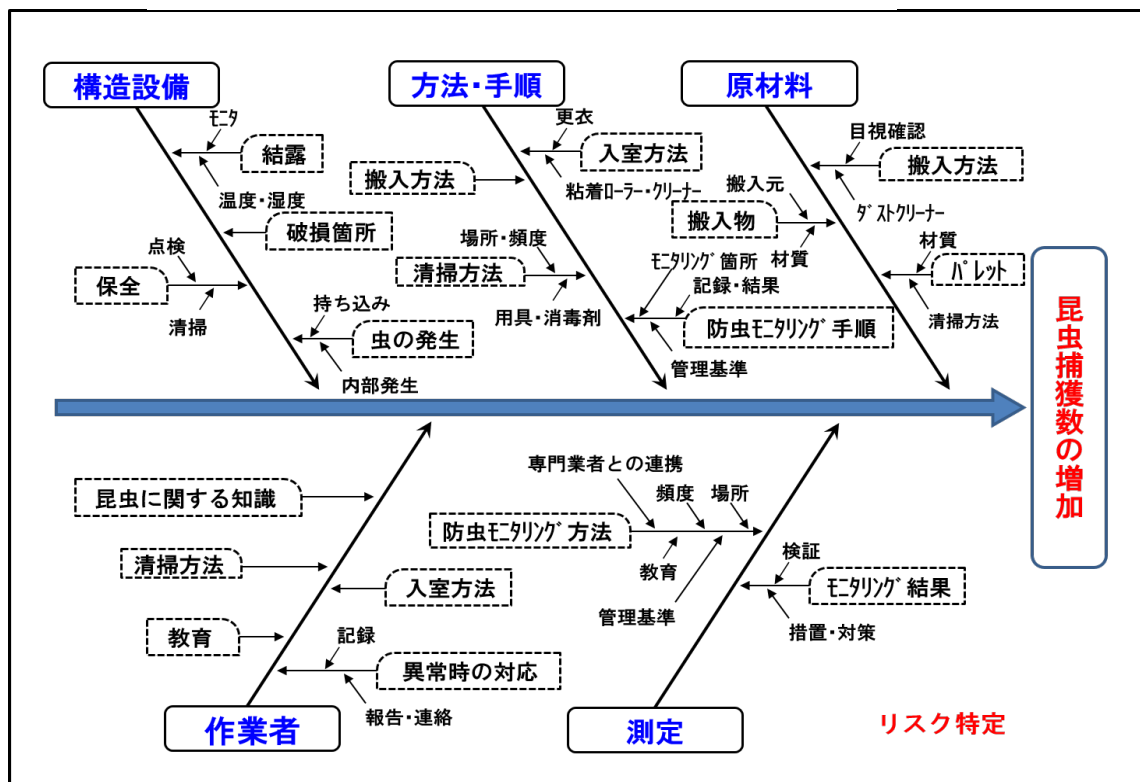
リスクカテゴリー及び要因は、リスクを特定するために用いた特性要因図から抽出したリスク因子をリスクアセスメン

トシートにより製品品質へ影響する内容及びその影響レベルについて分析した。

本事例では、「昆虫捕獲数の増加」すなわち特性に影響を与える要素のなかで、構造設備の要素からは（表1）特に「虫の侵入箇所となる隙間がある」が、リスクの程度がやや高いレベルの4と評価され、それに対するリスク低減策として、外部との気密性や床、壁等のクラックの有無について定期的確認が必要であることが示唆された。リスク低減策実行後の効果の確認については、モニタリング結果のレビュー等があげられた。

次に、方法・手順の要素からは（表2）「管理不足による汚染」と「モニタリングの管理基準が定められていない、もしくは不十分」に、やや高いレベルの4として評価され、モニタリングの方法や管理基準について見直す必要性も示唆され

図4 昆虫捕獲数の増加 <特性要因図>



た。これらのリスク低減策実行後の効果 レビュー等があげられた。
 の確認についても、モニタリング結果の

表1 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスク コー リー	要素	製品品質に影響を 与える こと/もの/事象	製品品質への 影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の 有効性の評価方法
構造 設備	構造 設備	室内の配管及びダクト 等からの侵入・発生	3	<ul style="list-style-type: none"> 可能な限り清浄区域内に配管及びダクト等を設置しない。 設置する場合には露出部分を極力少なくする。 清掃が容易な構造とする。 清掃する場合には清掃手順、頻度等を手順に規定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 清掃記録の確認 環境モニタリングによる傾向評価
		外部との気密性（バリア性）不良による昆虫の侵入	4	<ul style="list-style-type: none"> 天井、壁、床及び配管部等のシール性の確認 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリングによる傾向評価 シール部分の定期的な点検
		防虫防鼠に有効な構造設備を有していない	1	<ul style="list-style-type: none"> 防虫・防鼠対応に関する専門家の指導 防虫・防鼠構造への改修実施 	<ul style="list-style-type: none"> 対応が必要な構造設備リスト・改修計画の進捗確認
		虫の発生源、生息場所となるクラックがある	4	<ul style="list-style-type: none"> 定期的な補修の実施 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビュー実施
	虫の侵入箇所となる隙間がある	4			
作業室 環境	昆虫の持ち込み・内部発生	3	<ul style="list-style-type: none"> 清掃、消毒の実施 温度・湿度管理の見直し 副室（緩衝室）の設置要否の検討 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の確認 防虫・防鼠管理記録の確認 	

表2 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスク コー リー	要素	製品品質に影響を 与える こと/もの/事象	製品品質への 影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の 有効性の評価方法
方法・ 手順	防虫 管理	管理不足による汚染	4	<ul style="list-style-type: none"> 管理手順書の作成・見直し 管理基準の設定・見直し モニタリング方法の見直し 改善措置方法・検証方法の見直し 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の確認及び照査
		モニタリングを実施していない。	1	<ul style="list-style-type: none"> 専門業者等を活用して昆虫相診断を実施し、それに基づく管理手順を定めモニタリングを実施する。必要に応じて、手順を見直す。 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の定期的なレビューの実施
		モニタリング記録がない	1		
		モニタリングの管理基準が定められていない／不十分	4		
		モニタリング場所の妥当性が検証されていない。	1		
	清掃 方法	清掃されていない。	3	<ul style="list-style-type: none"> 適切な清掃方法及び頻度等の手順を定め、清掃を実施し記録を残す。 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検の実施 環境モニタリング結果の確認
		清掃用具が不十分			
		清掃方法／清掃頻度が手順化されていない、あるいは不適切			
		清掃記録、清掃確認記録が整備されていない、あるいは不十分			
		清掃に関する教育が実施されていない。			

防虫管理の要素では、モニタリング自体は実施しており、記録もあるため、影響度はレベル1としたが、「管理不足による汚染」と「モニタリングの管理基準が定められていない、もしくは不十分」について、やや高いレベルの4として評価し、モニタリングの方法や管理基準について見直す必要があることが示唆された。

原材料及び作業員(表3)では、原材料等の持ち込み物やパレットの管理はできていることから、影響度はレベル1としたが、作業員の衛生管理の要素の中から「床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付いても気にしない」について、やや高いレベルの4として評価され、破損箇所のチェック方法や発見時の処置方法について見直す必要が示唆された。

リスク低減策実行後の評価方法としては、自己点検による破損箇所のチェックや手順書に基づいた定期的な破損箇所の確認があげられた。

最後に、測定のカテゴリーでは(表4)モニタリングの要素の中から、「アラート、アクションレベルの設定とレベル逸脱時の対処方法がない、もしくは不適切」といった内容について、影響度がやや高いレベルの4と評価され、低減策として、モニタリングの管理基準、あるいは異常時の対処方法の見直しの必要性が示唆された。このリスク低減策の実行後の検証方法についても、モニタリング結果のレビューがあげられた。

表3 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	持ち込む物	原材料搬入の際に虫が侵入する	1	<ul style="list-style-type: none"> 搬入物動線の規定 搬入前に外装を清掃 専用パレットへの積み替え 外部環境との遮断 持ち込み禁止物の基準書への規定 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果による傾向評価
		不適切なもの(木製品等)の持ち込みによる作業環境の汚染	1		
	パレット管理	パレットからの昆虫の持ち込み	1		
作業員	衛生管理	外部から作業服に付着していた虫を持ち込む	1	<ul style="list-style-type: none"> エアシャワーの設置 粘着ローラー・クリーナーの設置 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果による傾向評価
		床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付いても気にしない	4		
	行動管理	作業エリア内で虫を見つけても報告(処置)しない	1	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の整備、教育訓練の実施 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検の実施

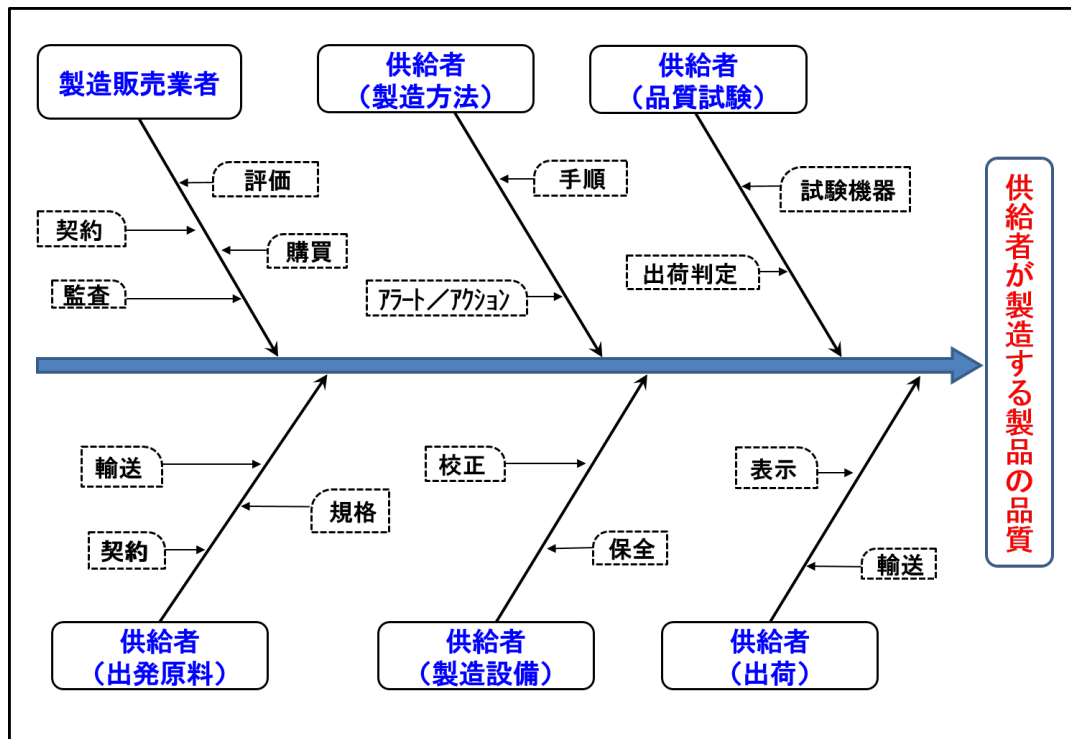
表 4 昆虫捕獲数の増加 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
測定	モニタリング	モニタリングされていない	4	・製品リスクと工程リスクに応じて、また、科学的根拠に基づいて適切なモニタリング手順及び管理基準、異常時の対処方法を定め、モニタリングを実施する。	・防虫モニタリング結果をレビューする。
		モニタリング方法が不適切			
		モニタリング頻度、場所を定めた根拠がない			
測定	防虫管理	アラート、アクションのレベル設定とレベル逸脱時の対処方法がない/不適切/不十分	1	・モニタリングの範囲、方法、管理基準、是正措置及び予防措置等、防虫管理戦略について規定した防虫管理手順を規定し、製造所において防虫管理を実施する。	・定期的なモニタリングの傾向評価
		モニタリング教育が実施されていない			
		防虫管理を実施しておらず、環境及び製品が汚染される	3	・モニタリング結果、異常が認められた場合は原因を調査し、是正する。 ・モニタリングされた昆虫は可能な限り同定を行い、その結果を原因究明及び対策に有効利用する(内部発生型の昆虫の場合は清掃方法の見直し、外部からの侵入型の昆虫の場合には、ヒト、モノの動線の見直し等)。	・継続的なモニタリングによる傾向評価

(2)「原薬の供給者管理」の実例
 原薬の供給者管理では、製剤開発段階で原薬の選定から原薬を受入れるまでの

過程でのリスク評価を行うために、原薬 GMP ガイドラインの各項目に沿った形で、特性要因図を用いてリスク要因を抽出し

図 5 供給者が製造する製品の品質 <特性要因図>



(図5) リスクアセスメントシートを用いて、品質への影響度やリスク低減策とその評価方法について検討した。

まず、原薬供給業者の出発原料および製造設備のリスク要因(表5)については、供給先の原薬メーカーと適切に取決めが締結されていない場合や、締結されていても実地の監査がされていない場合、リスクは高く評価された。これらの低減策としては、供給業者との取り決めに適切な内容で締結しておくことが挙げられ、その効果は実地監査時に確認することで評価することとした。

次に供給業者の製造方法、品質試験および出荷のリスク要因については(表6)「製造手順に問題があり、一定の品質の製品を製造できない場合」や、「規格ぎりぎりの製品が出荷されるような管理値設定や OOS 手順となっている場合」について、高リスクと評価された。この場合のリスク低減策として、関連する手順書や、規格および工程管理値の見直しが挙げられた。それらの改善効果は、実地監査時の見直し内容の確認や、工程管理値、規格試験結果値について製品品質の照査等で確認することとした。

表5 供給者が製造する製品の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
供給者 (出発原料)	契約	出発原料メーカーとの取り決めがなく、突然出発原料の入庫がストップ	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料メーカーの監査ができず、管理状況を把握できず、突然入庫が停止	5	出発原料メーカーと供給者間の取決め締結	実地監査時の取り決め内容の確認
	規格	出発原料の規格が緩く、受入試験不適になり、製品の供給が停止	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料に異種品、異物が混入しており、使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
	輸送	出発原料の輸送時に変質し、製造に使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
供給者 (製造設備)	保全	設備メンテナンス計画がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	実地監査時のメンテナンス計画の確認	実地監査による評価
		設備メンテナンスを行う技量がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	同上	実地監査による評価
		経営陣の理解が得られず老朽化した設備トラブルが発生し、納期遅延や供給停止が発生	1	購買部門や監査による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	校正	校正されていないため製品品質が一定せず規格を逸脱し、製品の供給が停止	3	実地監査による校正対象機器リストの記録の確認	実地監査

表6 供給者が製造する製品の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価 方法
供給者 (製造 方法)	手順	製造手順が不明確なため製造品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	5	製造工程のレビュー確認	実地監査
	アラート/ アクション	製造工程(アラート/アクション)を設定していないため、製品品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	2	製造工程管理記録の確認	実地監査
供給者 (品質 試験)	設備	試験機器のメンテナンス計画がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス計画の確認	実地監査
		試験機器をメンテナンスする技量がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス担当者の教育内容の確認	実地監査
		経営陣の理解が得られず、試験機器の更新ができず、出荷ができなくなる	1	購買部門や監査による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	出荷 判定	品質試験のOOS/OOTの手順が不十分のため、OOTの製品が出荷される	5	品質試験手順の確認	実地監査
		製造工程管理値、品質試験のトレンド分析が不十分のため、規格ぎりぎりの値の製品が出荷され、受入試験で不適となる	5	品質試験手順の確認	実地監査
供給者 (出荷)	輸送	輸送中に品質が劣化し、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に輸送条件を明記	取決め書の定期的な見直し
	表示	取決めと異なる表示がされ、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に明記	取決め書の定期的な見直し

(3) 「製造管理システム」の実例

製造管理システムでは医薬品製剤のうち最も物量が多い錠剤製造を選定し、錠剤の製造過程での異物混入を事例とした。

「錠剤への異物混入」の特性要因を 5M (構造及び設備 / Machine、製造方法 / Manufacturing method、従業員 / Man、原材料 / Materials 及び試験方法 /

Measurement) 及び「その他の要因」として、「中間体・原薬の再使用」に大別し、フィッシュボーンを用いてそれぞれの M に対する要因を抽出した(図6)。

ここでは、原材料のうち原薬にフォーカスして、「原薬由来の異物混入」に対する、リスクアセスメントシートを用いた事例を示した(表7)。

図6 錠剤への異物混入 <特性要因図>

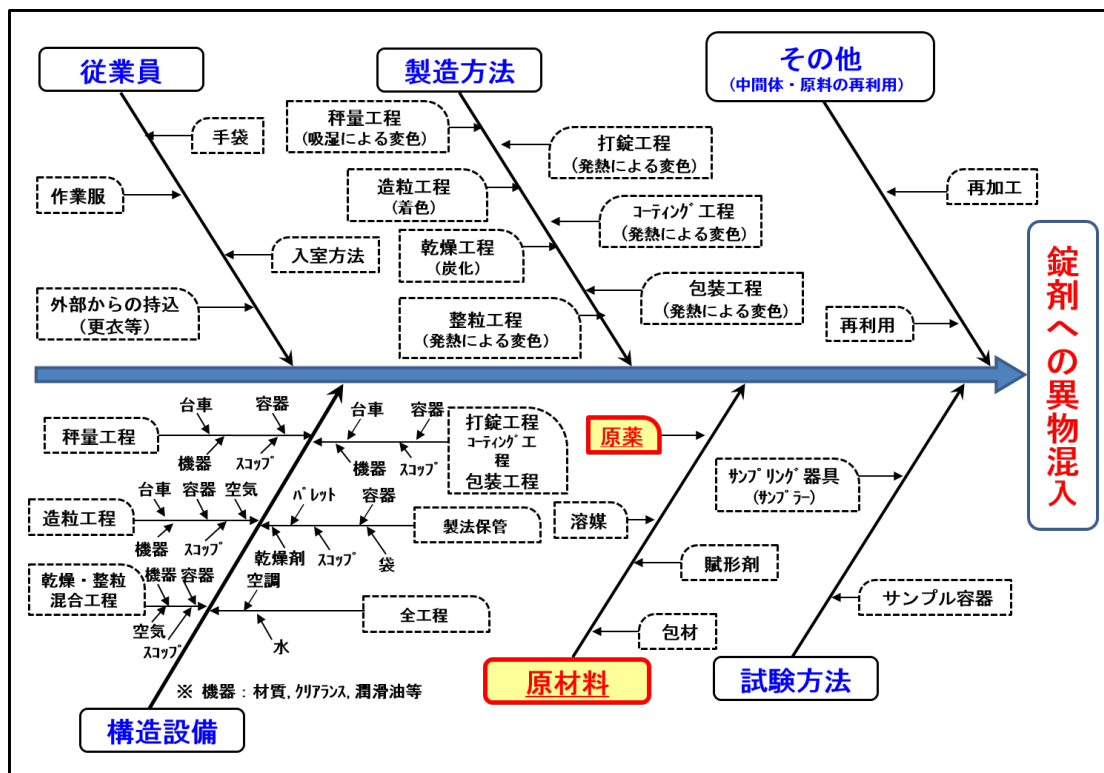


表7 錠剤への異物混入 <リスクアセスメントシート>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	重要度 (小1,2,3,4,5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	原薬(API)由来の異物が混入する	最終製品の外觀品質	3	APIの製造工程管理(異物管理の項の追加)	最終製品の外觀品質の確認
			4	APIの最終製造工程での篩過の付与	最終製品の外觀品質の確認
			4	製剤製造前のAPIの外觀確認	最終製品の外觀品質の確認
			5	製剤製造前のAPIの篩過の付与	最終製品の外觀品質の確認
		交差汚染(の管理)	(最終製品の外觀品質の内容)	最終製品の外觀品質の確認	
			3	製品間のラインクリアランスの確保	構造設備の確認
			2	製品毎の製造日程(日程間隔)の確保	製造日程の確認
		製造機器の洗浄性(機器の清浄度)	4	工程間の差圧管理	構造設備、特に空調管理の確認
			(最終製品の外觀品質の内容)	最終製品の外觀品質の確認	
		異物とAPIの相互作用による製品性能の変化(不純物の増加、安定性の低下等)	4	異物の混入(worst case)を想定した洗浄方法の確立	最終製品の外觀品質の確認、洗浄バリでの洗浄方法の妥当性確認
4	(最終製品の外觀検査の内容)		最終製品での理化学試験及び安定性試験での確認/評価		

今回の事例では製品品質への影響として、「最終製品の外観品質」、「交差汚染」、「製造機器の洗浄性」及び「異物と原薬の反応による製品性能の変化」を抽出し、製造実績や実際の製品苦情を鑑み、重大性を定量化した。その結果、最終製品の外観品質が最も重篤なリスクと評価され、このリスク低減策として「製剤製造前の原薬篩過の付与」が挙げられた。このリスク低減策の有効性の評価方法には、「最終製品の外観品質の確認」が挙げられた。

以上のように、本リスクアセスメントシートを活用することで、原薬由来の異物混入が製品品質に影響を与える事象について、その重要度、リスク低減策、評価方法につき、各事象を深厚させ、対応策の優先順位を明確にすることができた。

(4)「漢方生薬製剤」の実例

漢方生薬製剤の品質を確保するには、漢方生薬製剤の特殊性を考慮した製造管理及び品質管理が必要であるが、ここでは、「原料生薬」の管理についてリスクアセスメントシートを活用したリスク評価及びその低減策の事例を示す。

まず、特性要因図を用いて原料生薬に関するリスク要因を抽出し(図7、8)、リスクアセスメントシートにてリスク評価を実施した。

図7 漢方生薬製剤の品質 <特性要因図 >

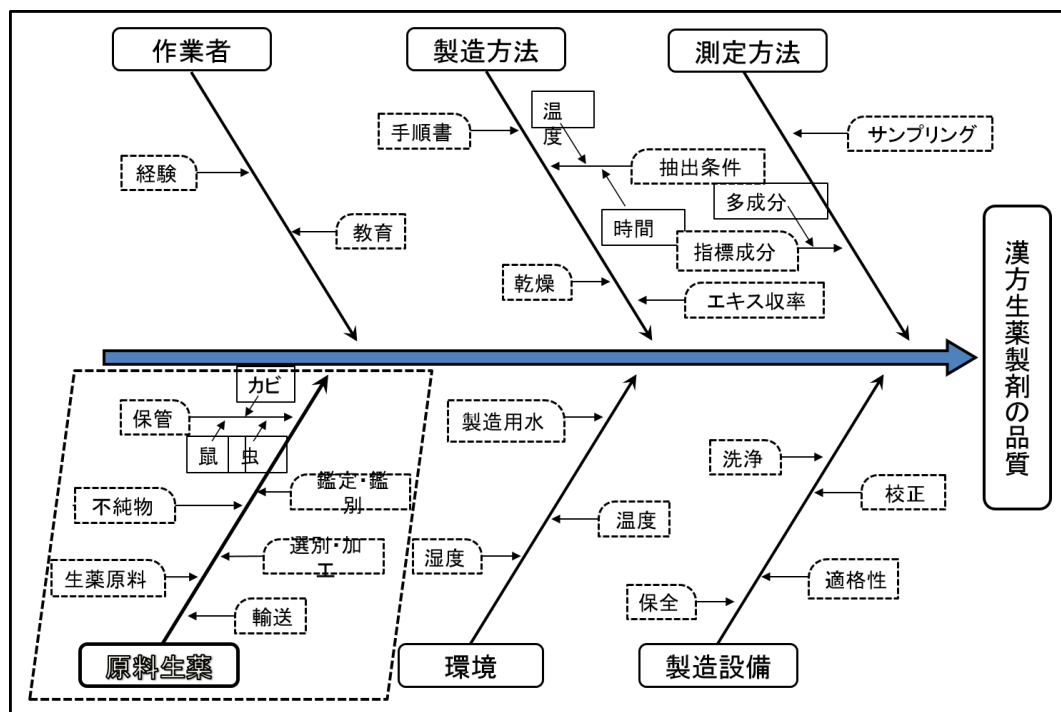
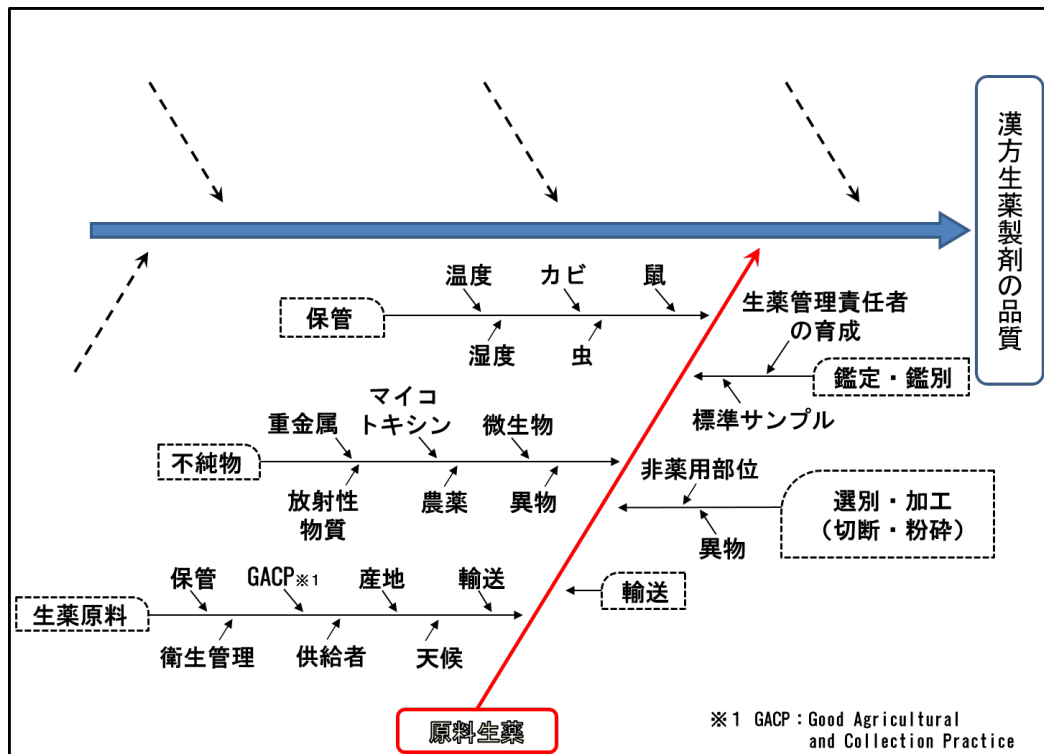


図8 漢方生薬製剤の品質 <特性要因図 >



まず、製品品質への影響度が比較的高い要素として原料生薬の管理について、やや高いレベルの4として評価し(表8)、原料生薬の供給者のGACP (Good Agricultural and Collection Practice) 関連事項の管理の改善が挙げられた。このリスク低減策として、例えば農薬の使用記録を確認することなどの産地の視察

等で産地や供給者の情報の集積を行うこと、供給者がGACPを遵守していることを確認すること、買い付け見本を入手して品質試験を行うことなどが挙げられ、これらのリスク低減策は定期的な照査、定期的な査察等で有効性を評価することとした。

表8 漢方生薬製剤の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の管理	原料生薬の供給者のGACP関連事項(原産国・地域、該当する場合は栽培、収穫時期、採取手順、乾燥条件、使用農薬、放射性物質による汚染など)の管理。	4	産地視察等で産地、供給者情報の集積を行う。 (農薬の使用記録、産地の汚染(土壌、周囲環境、水など)、栽培状況等) 供給者がGACPを遵守しているか確認する。 買付け見本を入手して、品質評価を行う。 情報不足を補うために、必要な試験項目を設定する。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。
	生薬品質のバラツキ	収穫年、産地、気象条件等による生薬品質のバラツキ。	3	買付け見本による確認。 供給者からの情報収集。 産地、供給者のバラエティの検討。	試験結果の確認と定期照査(品質の照査)。

次のリスク要素として、原料生薬の鑑定評価が適切に実施されていない場合、日局等の規格に不適合であっても適合とされる可能性が潜んでおり、品質に大きな影響を及ぼす可能性があることから、高いレベルの5として評価され、生薬の鑑定能力の改善の必要性が示唆された(表9)。このリスク低減策として、生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置することが挙げられ、鑑定方法の手順の整備や、継続的な生薬管理責任者の育成のための教育カリキュラムの整備が必要と考えられた。

C - 4 GMP/GDP 査察官会議への参加

ロンドンの欧州医薬品庁(EMA)で開催された第85回GMP/GDP査察官会議(85th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group)にオブザーバー参加した。EUレベルでのGMP関連の規制の同行についての報告、質疑、その他実際の業務で発生しうる事例の取扱い等について情報収集した。

表9 漢方生薬製剤の品質 <リスクアセスメントシート >

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の鑑定	原料生薬の鑑定評価が適切に実施されていない。	5	生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置する。	鑑定の実施記録の照査。 鑑定手順の照査。 教育記録の照査。
				鑑定の方法の手順を整備する。 他の評価系を検討する。	
	生薬管理責任者育成の教育カリキュラムの整備。	教育記録の照査。 指導内容の照査。 定期的な鑑別能力の検証の実施。			
加工	生薬原料の選別が不適切なため、非薬用部位や異物が混入している。	生薬原料の加工条件(洗浄、乾燥、刻み等)が不適切なため、原料生薬の品質に影響を与える。	3	生薬原料業者を含む供給者への教育供給業者との取決め。 外観検査の適正化。	性状確認や純度試験の実施。 定期的な査察。
			2	産地視察による確認。 加工方法の手順を明確にする。 採取、収穫物の洗浄に用いる水の管理方法を規定する。 洗浄後の乾燥までの時間とその方法を規定する。 加工場所の衛生管理方法を規定する。 供給者との取決めや教育。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。

D．考察

本研究では、平成 26 年度より医薬品品質システム及びその活動の実現のための重要な要素である品質リスクマネジメントの活用を国内の製造所に導入できるような仕組みを提供することを目的とし、「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート」を昨年度実施した。その解析結果から 12%の製造所では品質リスクマネジメントを実施しておらず、30%の製造所が ICH Q10 に示すような上級経営陣とのコミュニケーションを含む医薬品品質システムを導入していないことが明らかとなった。

そこで、本年度は本研究の最終年度として、これらの課題、問題点を解決するためのツールである「管理モデル」を作成した。「管理モデル」は医薬品品質システムを、製造所の既存の GMP システムに導入しやすいよう、製品品質の照査を鍵として、最小限の手順書を提案することにより、昨年度実施した「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート」の解析結果から明らかとなった課題を克服するという所期の目標を達成できたことから、多くの製造所でのスムーズな取込みが期待できる。また、品質リスクマネジメントの導入については、GMP 管理による日常モニタリングや製品品質の照査により抽出した問題点をリスク評価し、改善の方策、改善後の評価までを示唆したアセスメントシートを提供することで、製造所の日常の GMP 活動の中にスムーズに品質リスクマネジメントを取

り込めるようにした。講演会では、これらツールの説明に加え、事例を用いたツールの利用方法を示すことにより、目的とした、「管理モデル」を国内に十分に周知することができた。

E．結論

アンケートの解析結果をもとに、医薬品品質システムの導入のための基本的な手順書として品質マニュアル、品質マネジメントレビュー手順書、品質リスクマネジメント手順書といった基本的手順書を示し、品質リスクマネジメントの活用を促進させるためのツールとしてリスクアセスメントシートを用意した。これにより、品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムの導入に躊躇している製造所の問題を解決する「管理モデル」を示すことができた。あわせて、製品品質の照査を鍵としたリスクアセスメントシートを活用した製造所の実際の活動と連動させた医薬品品質システムの関連性を示す事例により、製品ライフサイクルを通じた改善活動への利用を促す事例を紹介した。

F．健康危害情報

なし

G．研究発表

1. 第 36 回 医薬品 GQP・GMP 研究会「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート並びに解析状況に基づく管理モデル」

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料

1. 手順書
 - 品質マニュアル
 - 品質リスクマネジメント手順書
 - 品質マネジメントレビュー手順書
2. リスクアセスメントシート
3. 第36回 医薬品GQP・GMP研究会「医薬品品質システムの取り組み状況及び品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート並びに解析状況に基づく管理モデル」講演資料
4. 85th Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group 参加報告書

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 28 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：

日本国内のGMPガイドラインの国際統合化を実現するためには、国内の医薬品製造所の品質基準と国際レベルのそれとのギャップを解析することとあわせて、国内の医薬品製造所が抱えている問題を具体的に把握し、問題を解決するための対応策を明確に示すことが必要である。同時に、日本国内のGMPガイドラインの理念を、効率的に医薬品製造所の製造管理及び品質管理の手法に取り込むことのできる系統的な仕組みを整備することも、国際統合化を実現するためには不可欠である。本研究では、平成26年度より継続して取り組んでいる品質リスクマネジメント及び医薬品品質システムに関する研究及び平成27年度に追加したPIC/Sの無菌医薬品に関するGMPガイドライン（Annex1）に関する研究を行った。

PIC/S GMP GuideのAnnex1（以下Annex1とする）が無菌性確保の方法の技術的進歩に則した内容や品質リスクマネジメントの概念を入れた内容に改訂されることとなり、PIC/SのAnnex1改訂WGに日本も参画することになった。このため、日本としての意見を速やかに提示するべく、国内の業界団体との調整も図りつつ、現行ガイドラインの修正や追加すべき箇所の検討を行い、全体的な改訂事項を検討することが喫緊の課題となったため、GMP分野における研究班としてAnnex1検討班を平成27年度に立ち上げた。この検討班では、現行のAnnex1から特に、改善が必要として重要と考えた環境モニタリング、最新技術であるシングルユースシステム、ろ過滅菌の項について検討した。本研究の成果として、我が国のGMP監視体制を強化すると共に、医薬品製造業者のGMP管理を通じた製品品質の向上を促進し、患者保護に寄与することが期待される。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬団体連合会品質委員会、日本 PDA 製薬学会、ISPE 日本支部 無菌 COP 及びコンテ
イメント COP、武蔵野大学薬学部 佐々木次雄氏、東京都、大阪府の薬務主管部署の方々

A．研究目的

Annex 1は無菌医薬品の製造についてのガイドラインであり、医薬品製造業者等及びGMP調査当局が無菌医薬品の品質確保の参考に活用してきたところである。平成26年7月1日付けでPIC/Sに加盟して以来、我が国は本Annex改訂に係るWGに参加してきたが、平成27年2月2日付けでEU GMP/GDP IWG及びPIC/S Committeeが共著で、Annex1の改訂についてのコンセプトペーパーを発売した。Annex1の改訂は、国内製造業者等の無菌医薬品の製造管理及び品質管理、ならびに国内調査当局の調査手法に対して大きな影響を与えることが予想される。従って、現行Annex1及びAnnex1の改訂案の課題について、国内の業界団体及び調査当局の間での意見交換及び情報共有によって国内の考え方を集約することが急務となった。そこで、本研究では、国内の業界団体及び調査当局と調整を図り、日本としての意見を改訂作業中に速やかに提示し、日本の意見を取り入れたPIC/S GMP Annex 1の改訂版の発出に貢献することを目的とした。

B．研究方法

PIC/S GMP Annex 1の改訂に関するコンセプトペーパーによると、今般の改訂の概要は以下の通りであった。

- ・ 新たな規制を導入するのではなく、従来のAnnex1 で説明が不明瞭な点を明確にし、新たな技術に対応した記載を追加する。
- ・ ICH Q9及びQ10ガイドラインの考えを適用することを目指す。

- ・ 品質リスクマネジメントの概念を取り入れることで患者へのリスクを最小限とすることを考慮しつつも、科学的に不必要な要求項目を極力少なくすることに重点をおいた改訂を目指す。

本研究では、まず、上記コンセプトペーパーの Annex1 の改訂方針をもとに、現行の Annex1 を見直し、改訂事項として特に重要と考えられる項目について抽出した。次に、重要と考えた項目について分科会を設置し、現行の Annex1 と製造管理及び品質管理の実態について分析した。

C．研究結果

平成 27 年度の検討結果をもとに、主に環境モニタリング及びシングルユースシステムについて Annex1 の改訂ドラフトを PIC/S Annex1 改訂 WG に提案した。また、ろ過滅菌については平成 27 年度の検討結果をもとに Annex1 の改訂ドラフトに対して意見を提出した。その後、平成 28 年度中は、PIC/S Annex1 改訂 WG 内及び PIC/S 加盟当局内で Annex1 改訂案について議論を継続していた。この議論は PIC/S 加盟当局内限りの取り扱いであったため、本報告書には掲載を差し控えたい。

D．考察

本研究で平成 27 年度に検討した現行の Annex1 の課題及び改訂案として提案すべき点をもとに、平成 28 年度は PIC/S 加盟当局内で議論を行った。また、平成

28年7月4～5日に英国マンチェスターで開催された PIC/S のプレスリリース (Geneva, 1 August 2016) では、今後公開意見募集 (public consultation) の実施が予定されていることが公表された。

今後、改訂版の Annex1 の発行に向けて PIC/S の Annex1 改訂 WG の活動がますます迅速になると考えられる。今後の Annex1 の改訂案に対する意見募集の機会等に、国内の業界団体及び調査当局の間での意見交換及び情報共有によって国内の考え方を速やかに集約できるように、PIC/S の Annex1 改訂 WG の活動を注視しつつ、来年度も本研究を継続することが有用であると考え。更に、Annex1 改訂版が最終化され、発行され次第、国内の医薬品製造業者及び GMP 調査当局に速やかに浸透するように、他の PIC/S GMP ガイド及びその他の Annex と同様に、事務連絡として和訳を速やかに発出する必要があると考える。

E . 結論

本研究により、現行 Annex1 の改善すべき事項について検討し、PIC/S の Annex 1 改訂 WG に提案すべき日本国内の意見を提出し、Annex1 改訂ドラフトについて PIC/S 加盟当局内で議論することが出来た。この研究を通じて、我が国の医薬品製造者の GMP 管理を通じた製品品質及び GMP 調査の質の向上を促進するとともに、最終的には、患者保護に寄与することが期待される。このように引き続き、グローバル基準である PIC/S GMP ガイドラインの制定や改訂作業に関与する必要性は高いと考えている。

F . 健康危害情報

なし

G . 研究発表

2. PHARM TECH JAPAN 2015年9月
臨時増刊号[Vol.31 No.13] 15-22

H . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 28 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所
研究分担者 坂本知昭 国立医薬品食品衛生研究所

研究要旨：

(1) GMP 省令改正案の検討

本研究班は、日本に流通する医薬品の製造業者における品質保証体制の強化に資することを目的として、公布後約 12 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案を策定する。

研究 1 年目の今年度は、下記 1) ~ 3) に関する事項の GMP 省令への取り込みを検討した。それに加え、2016 年に実施した一斉点検で約 7 割の大臣承認品目の製造実態に製造販売承認事項との相違が認められたことを受け、この問題の再発防止のために、製造販売承認事項の遵守に係る事項を省令に導入することを検討した。

- 1) ICH Q10 ガイドラインに示される「医薬品品質システム」
- 2) 改訂 GMP 施行通知に追加した 6 項目
 - ・ 品質リスクマネジメント
 - ・ 製品品質の照査
 - ・ 安定性モニタリング
 - ・ 原料の参考品保管
 - ・ 原料等の供給者管理
 - ・ バリデーション基準改訂関連事項
- 3) 品質保証に係る業務を担う組織の設置

(2) サイトマスターファイル作成事例案の作成

サイトマスターファイルは、多くの PIC/S 加盟当局が査察時に活用している、医薬品製造所の GMP 活動を取りまとめた文書である。我々は、サイトマスターファイルを GMP 調査に必要な資料として位置づけることを提案すると共に、サイトマスター

ファイル事例案の策定を検討した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本 PDA 製薬学会、日本製薬団体連合会(日本製薬団体連合会、東京医薬品工業協会、大阪医薬品協会、日本製薬工業協会、日本医薬品直販メーカー協議会、日本家庭薬協会、医薬品製剤協議会、全国配置薬協会、日本医薬品原薬工業会、日本漢方生薬製剤協会、日本ジェネリック製薬協会、日本 OTC 医薬品協会)並びに東京都、京都府及び大阪府の薬務主管部署の方々

A. 研究目的

A-1 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¹（以下、「GMP 省令」という。）改正案の検討

医薬品流通のグローバル化を背景に、欧米とその他主要国からなる査察協力機構である PIC/S を中心とした、医薬品製造の国際的な監視体制の整備・強化が進んでいる。我が国の GMP 調査当局も 2014 年に PIC/S 加盟を果たし、国内の医薬品製造所は、国際標準の GMP の運用が求められるようになった。本研究班はこれを受けて、公布後約 12 年が経過した GMP 省令を見直し、最新の国際標準としての水準を有する改正案を策定し、医薬品製造所における品質保証体制の充実に資することを目的とする。

GMP 省令の国際統合化及び品質保証体制の充実を図るため、我々は、特に GMP 省令に盛り込むべき事項として、以下を提案した。

● ICH Q10 に示される医薬品品質システム

研究班発足当時、PIC/S GMP ガイドライン²に取り込まれることが予想されていた、ICH Q10 ガイドライン³に示される「医薬品品質システム」の構築・運用を（2017 年 1 月 1 日に正式導入）、法的に拘束力のある省令に明示することを提案した。「医薬品品質システム」は、2015 年に発覚した国内医薬品製造業者における不正製造問題に対する第三者委員会報告書⁴においても、上級経営陣の責任及び品質方針の策定、マネジメントレビューの実施、変更マネジメント体制の導入等、品質保証体制の

強化の観点から、その重要性が指摘されている。

● 改訂 GMP 施行通知⁵に追加した 6 項目

2011 年度～2013 年度の厚生労働科学研究⁶において、国内 GMP 要件の国際統合化を目的として、下記 6 項目を GMP 施行通知（以下、「改訂 GMP 施行通知」という。）に追加した（2013 年 8 月 30 日施行）。

- ・ 品質リスクマネジメント
- ・ 製品品質の照査
- ・ 安定性モニタリング
- ・ 原料の参考品保管
- ・ 原料等の供給者管理
- ・ バリデーション基準改訂関連事項

改訂 GMP 施行通知の施行から約 3 年が経過し、この 6 項目の理解と運用が浸透したことから、これらの事項を GMP 省令に明示することを提案した。

また、国際標準の GMP 要件に符合した要求事項とするため、GMP 省令の全面的な見直しも行うこととし、今年度は特に、「QA-品質保証に係る業務を担う組織」の設置を GMP 要件とすることを検討した。

さらに我々は、製造販売承認事項の遵守に係る事項を省令に明示することを提案した。この提案の背景には、昨今の不正製造問題を契機として行われた一斉点検の結果、厚生労働大臣による承認を得た医薬品の内、約 7 割において製造実態と製造販売承認事項との相違が認められたという問題の発生がある（2016 年 6 月 1 日の厚生労働省プレスリリース）。薬機法⁷は、製造販売承認事項の変更に伴う薬事手続きを、製造販売承認取得者である製造販売

業者に課しているとはいうものの、適切なタイミングでの薬事手続きには、製造及び試験方法に係る変更を、製造業者が製造販売業者へ適切に連絡することが不可欠である。しかしながら、現行省令には、製造業者における製造販売業者との連携・情報共有に関する要件の記述はない。そこで製造実態と製造販売承認事項との相違に関する問題の再発防止を目的として、製造販売承認事項の遵守における、製造業者の責任ある関与をGMP要件とすることを検討した。

A-2 SMF事例案の作成

同時に、我が国の調査当局がサイトマスターファイル(以下、「SMF」という。)を活用すること目的として、医薬品製造業者におけるSMF作成の要件化とSMF事例案の作成も検討することとした。SMFは、PIC/S GMPガイドラインで作成が求められている、医薬品製造所のGMP活動を取りまとめた文書で、既に多くのPIC/S加盟当局が査察時に活用している。

B. 研究方法

当研究班は、12業界団体、日本PDA製薬学会、独立行政法人医薬品医療機器総合機構及び都道府県の代表者から組織している。本年度は、計5回の会議開催における討議及び研究協力者からの意見提出を通じて、GMP省令改正案及びSMF事例案の策定を検討した。

B-1 GMP省令改正案の検討

1) ICH Q10 に示される医薬品品質システム

医薬品品質システムのGMP省令への導入に当たっては、元来のGMP省令の要件を実施している製薬企業にとって理解し易く、GMP省令への適合要件として、医薬品製造業者等が実施すべき事項が明確となる記載にする方針を進めることを考える。

2) 改訂GMP施行通知6項目

上記6項目のGMP省令への導入に当たっては、原則として、改訂GMP施行通知の記載を基に、GMP省令改正案文を策定することとした。なお、本年度は、品質リスクマネジメントと製品品質の照査について検討した。

3) 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

現行のGMP省令に示される「品質部門」においては、その機能として、「QC」と「QA」がある。そこで、品質保証の充実の観点から、「QC」と製造部門を第三者的立場から監督する「QA」の設置を要件化することを検討した。

4) 製造販売承認事項の遵守

製造業者が、主体的に、製造販売業者と連携及び情報共有することが明確となるよう、省令案文を検討した。

B-2 SMF事例案の作成

SMF事例案の策定に際しては、日本の追加要求事項は設けず、国内外の製薬企業がグローバルにも活用出来るような、

SMF に関する PIC/S ガイドライン⁸に準拠した SMF 事例となるべく留意することとした。

C . 研究結果

本年度、GMP 省令に取り込む方針が固まった事項は以下のとおりである。

C-1 GMP 省令改正案の検討

1) ICH Q10 に示される医薬品品質システム

医薬品品質システムの構築及び維持の最終責任は上級経営陣にあるとする ICH Q10 の原則に習い、「上級経営陣は、医薬品品質システムの確立及び実施並びにその実効性に責任を持つこと」として、医薬品品質システムに係る条項を新設した。さらに、上級経営陣が行うべき業務として、下記に関する事項を明示することとした。

- ・ 品質方針の確立
- ・ 医薬品品質システムの要素の文書化
- ・ 品質目標の規定及び周知
- ・ 資源の配分
- ・ マネジメントレビューの実施
- ・ 内部の情報伝達システムの構築及び維持

また、「上級経営陣」は、GMP 省令第二条(定義)に、ICH Q10 の用語説明を参考に定義することとした。

2) 改訂 GMP 施行通知 6 項目：品質リスクマネジメント及び製品品質の照査

・ 品質リスクマネジメント

GCTP 省令⁹の条文を参考に条項を新設した。なお、品質リスクマネジメントの対象範囲には、製造管理及び品質管理だけでなく、医薬品品質システムも含めることとした。

・ 製品品質の照査

GCTP 省令の条文を参考に条項を新設した。製品品質の照査の実施主体は、最終的な取りまとめ責任を負う組織として、「品質保証に係る業務を担う組織」とした。

3) 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

品質保証体制の強化のために、製造管理及び品質管理の業務を第三者的立場から監督する組織として、「QA」の設置を要件化する方針とした。省令では、QA を、「品質保証に係る業務を担う組織」と明示することとした。

4) 製造販売承認事項の遵守

製造業者が主体的に、製造販売業者と連携及び情報共有することを GMP 要件とするため、製造販売業者との取り決めに係る条項を新設した。

この新設条項は、GQP 省令¹⁰第七条(製造業者等との取り決め)の対として設置したもので、製造販売業者との取り決め内容は、GQP 省令第七条と同等の事項とした。

C-2 SMF 事例案の作成

SMF 作成事例の PMDA 案（添付資料 1）を策定した。

D．考察

D-1 GMP 省令改正案の検討

今年度、GMP 省令に盛り込む方針を固めた下記 1)～4)について、今後の検討課題を以下に述べる。

1) ICH Q10 に示される医薬品品質システム

医薬品品質システムの構築及び維持は、上級経営陣の責務として GMP 省令に明示した。今後、この条項に係る案文の精査を行う他、以下について検討する必要がある。

- ・ 「上級経営陣」の使用には、法令用語としての精査が必要である。
- ・ 各企業が、規模等の実情に見合った形で医薬品品質システムを適切に構築・維持できるよう、GMP 施行通知や GMP 事例集で解説する必要がある。
- ・ ICH Q10 に示される変更マネジメントシステムや外部委託業者の管理について、省令での明示を検討する必要がある。

2) 改訂 GMP 施行通知 6 項目

品質リスクマネジメント及び製品品質の照査を GMP 省令に明示する方針となった。その他の項目についても、今後、GMP 省令への明示を検討する必要がある。

3) 「品質保証に係る業務を担う組織」の設置

「品質保証に係る業務を担う組織」の設置を、GMP 要件とした。今後、「品質保証に係る業務を担う組織」が行うべき業務を抽出し、省令案に反映する必要がある。

4) 製造販売承認事項の遵守

製造業者と製造販売業者間における連携の強化を目的として、製造販売業者との取り決めに係る条項を新設した。今後、変更の管理や品質情報等の処理といった、具体的な GMP 活動の中での製造業者-製造販売業者の連携に関する要件の明確化を検討する。

D-2 SMF 事例案等の作成

SMF 作成事例の PMDA 案を策定した。今後、我々の SMF 事例案が国内外の製薬企業にとって有用なものとなるよう、製薬業界の意見を反映し、SMF に関する PIC/S ガイドラインとの整合性を鑑み、GMP 活動に係る説明の詳細さに注意して検討を進める必要がある。

E．結論

国際統合化と品質保証体制の充実を目的として、我々は、GMP 省令の改正案を検討した。今年度は、下記事項について、GMP 省令に取り込む方針を固めた。

- ・ 医薬品品質システム
- ・ 品質リスクマネジメント
- ・ 製品品質の照査
- ・ 品質保証の業務を担う組織の設置
- ・ 製造販売承認事項の遵守

今後、これらの事項に係る省令案文の精査を行うと共に、その他の条項についても、国際統合化の観点から見直し、最新の国際標準としての水準を有するGMP省令改正案を完成する。さらに、GMP省令への追加事項に関して、GMP施行通知やGMP事例集で具体的な解説を行う等の取り組みが必要である。また、業界意見を反映し、SMF事例を完成する。

F．健康危害情報
なし

G．研究発表
なし

添付資料

1 SMF作成事例のPMDA案

1) 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(2004/12/24,厚生労働省令第179号)

1) GUIDE TO GOOD
MANUFACTURING PRACTICE FOR
MEDICINAL PRODUCTS PART I
(2017/1/1,PE 009-13 (Part I))

1) 医薬品品質システムに関するガイドラインについて(2010/2/19,薬食審査発0219第1号 薬食監麻発0219第1号)

1) 調査結果報告書(2015/11/25,一般財団法人化学及血清療法研究所第三者委員会)

1) 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の取扱いについて(2013/8/30,薬食監麻発0830第1号)

1) 厚生労働科学研究費補助金 地球規模保健課題推進研究事業 医薬品・医薬品添加剤のGMPガイドラインの国際統合化に関する研究(H23-地球規模-指定-007 研究代表者 櫻井信豪)

1) 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(1960/8/10,

法律第145号)

1) EXPLANATORY NOTES FOR
PHARMACEUTICAL
MANUFACTURERS ON THE
PREPARATION OF A SITE MASTER
FILE(2011/1/1,PE008-4)

1) 再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令(2014/8/6,厚生労働省令第93号)

1) 医薬品、医薬部外品、化粧品及び再生医療等製品の品質管理の基準に関する省令(2004/9/22,厚生労働省令第136号)

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP,QMS,GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 28 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究要旨：平成 26 年度に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律が施行され、製造販売や臨床研究等で使用される再生医療等製品 / 細胞加工物の製造管理及び品質管理に対する規制が実際に運用されることになった。これまでの活動により、平成 27 年 3 月 17 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について」、平成 27 年 7 月 28 日には「再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集 (Q&A) について (その 2)」を発出した。再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令 (GCTP 省令 : Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice) では、従来の “バリデーション” で製造における恒常性の妥当性を確認する方法があったが、再生医療等製品ではバリデーションが適用できない場合には “ベリフィケーション” を採用できるという新たな考えを導入している。しかし、現在、このベリフィケーションの実例がほぼないことから、認識を一層明確にするために、より具体的な実施方法に関する解説を提供する必要性が生じている。このような状況から、平成 28 年度には、既に発出した Q&A (その 2) に加えて、ベリフィケーションの実施方法をより明確にするための Q&A を作成した。更に、今年度の議論を踏まえて、今後はベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために手引きとして解説書を作成することとし、今回 Q&A の対象としなかった事項からテーマを選定して、実施の仕方に関して手引きで解説することが必要であるとなった。

一方、今年度は European Medicines Agency(EMA) から Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products (Consultation Document) が発出される等、海外の動きも活発化してきており、こういった状況を踏まえて、今後は欧米の関連規制を GCTP 省令と比較しながら、GCTP 省令全般に対して、新たに Q&A や解説書についても検討が必要であると考えられる。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本製薬工業協会、MTJAPAN、並びに FIRM

A. 研究目的

再生医療の分野では、平成 25 年に医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器法）並びに再生医療等の安全性の確保等に関する法律（以下、再生医療等安全性確保法）が公布され、また平成 26 年にこの 2 法が施行された。これにより、我が国において製造販売される再生医療等製品や再生医療分野における自由診療や臨床研究で使用される特定細胞加工物について、これらの品質を確保するため、製造所における製造管理及び品質管理に対する規制が新たに講じられることとなった。これを踏まえ、本研究班では、医薬品医療機器等法及び再生医療等安全性確保法に関する省令、施行通知等の作成に協力すると共に、構造設備並びに製造管理及び品質管理に関する要件について、製造所等の対応が円滑に行われるべく研究を行ってきた。

この中で、再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令（GCTP 省令：Good Gene, Cellular and Tissue-based Products Manufacturing Practice）第 14 条バリデーション又はベリフィケーションに規定されたベリフィケーションは、再生医療等製品の特性を踏まえた新たな品質保証の手法である。この新たなベリフィケーションの運用について解説をするために、これまでの活動により、平成 27 年 3 月 17 日に再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(対

象：GCTP 省令全般) 平成 27 年 7 月 28 日には再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集(Q&A)について(その 2)(対象：ベリフィケーション)を発出した。しかし、現在、ベリフィケーションの事例が少なく、バリデーション等基準で定義するプロセスバリデーションの位置付けとの違いを明確にするとともに、ベリフィケーションの運用に関する認識を一層明確にする必要があると考えられたことから、今年度、新たな Q&A を追加することを活動の目標とした。

B. 研究方法

B-7. 再生医療等製品の製造に関するベリフィケーションについて

GCTP 省令の項目で、特徴的かつ新しい“ベリフィケーション”は、従来の医薬品のバリデーションが製品の恒常的な製造の確保を目的にしていたものとは異なり、バリデーションが妥当な理由により実施できない場合に適用するものであるとされた。しかし、その適用の可否と実施方法について具体的な考え方が示されておらず、浸透していなかった。昨年度は、ベリフィケーションの考え方について、平成 27 年 7 月 28 日付で Q&A(その 2)（第 14 条 バリデーション又はベリフィケーション関係）として、ベリフィケーションの基本的な考え方を通知していた。

しかしながら、その運用を理解するために今年度は、さらに新たな Q&A を作成し、追加発出することを活動の目標とし

た。方法としては、前年度と同様に日本製薬工業協会、MTJAPAN、FIRMの業界団体に依頼し、ベリフィケーションの理解に対する疑問点を意見募集し、これらの疑問点を個々に議論しながら Q&A の候補として適切なものを選択するとともに、疑問に対する回答を検討していく研究方法をとった。

C. 研究結果

C-7. 再生医療等製品のベリフィケーションについて

再生医療等製品は、人から採取した細胞・組織を検体（原料）として製品となる特性上、製造販売承認前に十分な製造実績を積むことが困難な場合があり、プロセスのバリデーションが実施できない場合がある。特に早期承認制度を設けた日本においては、そのような再生医療等製品特有の事情から、製造の恒常性を検証するためにベリフィケーションが適用できる場合がある。

ベリフィケーションを適用する場合の留意点について、新たに疑問点を意見募集した結果、合計で 66 項目が挙げられた。これらの質問を検討し、12 項目を Q&A 候補として、最終的に 5 項目に整理、それらに関する Q&A としてとりまとめて厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課の課長通知の原案として作成した。Q&A 候補とした 5 項目のテーマと基本的な考え方は以下のとおりとなった。

1. ベリフィケーション結果の当局への報告：ベリフィケーション実施中の製品品質のトレンドを調査実施者が把握する必要性から、原則

年次報告として提出する。

2. ベリフィケーション継続の期限：ベリフィケーションには継続期限の概念はなく、プロセスバリデーション（以下 PV）としての評価ができるまでの間実施する。
3. 工程内管理試験等の許容範囲の定め方：事前の知識や開発データ等をもとに設定し、ベリフィケーションマスタープランに規定し、ベリフィケーションを通じて許容範囲を確立する。
4. ベリフィケーションマスタープランの変更：製造販売承認書の記載事項に対する変更は審査部門に事前に相談し、軽微変更届出又は承認事項一部変更承認申請による対応を行う。製造販売承認書の記載事項ではない変更は、GCTP 省令の変更管理に準じて対応する。
5. 同種細胞で検体が十分に確保できる場合の対応：検体の量的制限がない場合は、原則 PV が求められるが、量的制限がない場合でも変動要因が特定されていない場合等はベリフィケーションを採用する。

また、Q&A 候補対象から外した 54 項目の内、22 項目（表 1）は、事例の提示や具体的な方法論の解説を要する項目であると判断し、これらについては、今後、手引きとして解説書を作成する方針とした。また、承認審査に関わる内容 8 項目、ベリフィケーションに直接関わらない内容であると判断した 24 項目、例えば技術論の細部に関わる内容や、輸送に関わる

内容等の併せて 32 項目は検討対象から除外した。

D. 考察

Q&A 候補を選定するために寄せられた質問は、ベリフィケーションの具体的な運用方法に関するものが多く、その内 5 件について Q&A 案を作成するに至った。それ以外に、細胞加工製品と遺伝子治療用製品に対する運用の違い、プロセスバリデーションレポートにする場合の十分なデータとはどの程度をいうか、研究用グレードの試薬を商業生産段階で用いる場合の留意事項等、Q&A で簡潔に記載できずモデルケースをもって解説する必要のある問題も挙げられた。そのような状況から、今後も具体的解説を要する疑問点について、ベリフィケーションの実施方法に対する理解を更に深めるために「手引き」として解説書を作成することを検討する必要がある。

一方、今年度は EMA から Good Manufacturing Practice for Advanced Therapy Medicinal Products (Consultation Document) が発出される等、海外の動きも活発化してきており、こういった状況を踏まえて、欧米の関連規制を GCP 省令と比較しながら、ベリフィケーション以外の GCP 省令全般の理解に対して、新たに Q&A や解説書の必要性についても検討すべきであると考えている。

F. 健康危害情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料

1. ベリフィケーションの手引きによる解説事項の候補

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成 28 年度
分担研究報告書

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 宮本 裕一 埼玉医科大学

研究要旨：本研究は医療機器に関する国際的なガイドライン等を把握し、国内のガイドライン等において、統合化を図ることにより国内の医療機器製造販売業者や QMS 調査実施者の質の向上に寄与すべく実施されている。昨年度までは、主として改正 QMS 省令が製造販売業者や調査実施者にどのように理解され、運用されているのか、その現状を明らかにすることを目的に調査・検討を進めてきた。本年度はこれまでの調査・検討の結果を踏まえ、改正 QMS 省令の適切な理解と運用に資する具体的な情報を提供するという観点から、実際に QMS 調査実施者が製造販売業者に対して発出した指摘事例の収集・分析と以下の成果物の作成作業にあたった。

(1) 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析

平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日の間、第三者認証機関及び医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA とする)によって実施された QMS 適合性調査(日本国内における実地調査に限る)において、実際に製造販売業者に発出された指摘事例(総指摘件数 995 件)を収集し、省令の条文ごとに整理した。これにより製造販売業者が指摘を受けやすい条文が明らかとなったため、さらにそれらの指摘の内容を分析、製造販売業者が求めている QMS 上の対応事例を検討した。

(2) 「QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成
上記(1)の検討結果に基づき、製造販売業者がその対応に苦慮している、あるいは調査実施者側との認識の差が大きいと判断した 5 つの QMS 省令条文(関連条文を含む)について、「要求事項の考え方」、「指摘事例」、「このような指摘を受けないためには」を作成した。

(3) 輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正

平成 27 年度の成果物「国内で最終製品の保管のみを行う製造所(倉庫業)の品質マニュアルモデル」の提供に伴い、内容を整合させるため医療機器の輸入を行う製造販売業者の品質マニュアルモデルを改訂、及び上記(1)で実施した指摘事項の収集・分析の結果を踏まえ、特に指摘が多い条項を中心に、品質マニュアル構築事例の内容

の修正、解説の追加を行った。

(4) ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成

ISO13485 : 2016 と QMS 省令を比較・検討し、2016 年版で追加された要求事項等への対応について、厚生労働省に提案すると共に、QMS 省令の要求事項に 2016 年版の内容が盛り込まれることを想定し、これから対応する業者向けに ISO13485 の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例を作成した。

本研究にご協力を得た方々及び団体

日本医療機器産業連合会及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会の方々

A．研究目的

平成 26 年 11 月施行の医薬品医療機器法は、医療機器及び体外診断用医薬品(以下、「医療機器」という。)の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査(以下、「QMS 調査」という。)についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、行政当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その物の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件として QMS 省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器 QMS の構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際整合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含む一つのシステムと捉えて実施されており、その QMS 調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して QMS 調査を要件化することとなったが、平成 17 年度以来、医療機器 QMS の構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者が、本来の ISO13485 等、国際規格の趣旨を反映した QMS の構築のあり方を適切に認識し、何ら支障なく対応できているものとは考えにくく、昨年度までの調査研究の成果においても、(1) ISO13485 未取得、(2) 輸入販売の業態のみ、(3) 情報源が限られている事業規模が比較的小さい製造販売業者は、その QMS の構築や維持に苦慮している現状が明らか

かとなった。本研究班では、研究開始当初から、こうした現状を見越し、輸入販売業者向け品質マニュアル作成事例、

最終製品の保管のみを行う製造所の品質マニュアルの構築事例を提供、改正当初における製造販売業者の負荷軽減に寄与できたものと考えているが、今後、製造販売業者が主体的に QMS 省令の意図する活動を維持し続けるためには、何らかの指針となる事例や QMS 省令の元となる ISO13485 の要求事項の解説は必須と思われる。

本研究班では今年度、上述する背景及び昨年度までの研究成果を受け、(1)改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析、(2)「QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成、(3)輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正、(4)ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成に取り組んだ。これにより医療機器製造販売業者の国際規格に準じた規制に対する理解と対応の円滑化を促すことができるものとする。

B．研究方法

研究班は、医機連所属の業界団体と QMS 調査を実施する PMDA 及び医薬品医療機器等法登録認証機関協議会(以下、「ARCB」という。)の代表者によって組織されている。研究班は、目的欄に記述した 4 項目についての各種検討や文書作成を効率的に実施するため、各代表者の専門性を考慮した上で、複数の作業班へと分割された。

B-1. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査

における指摘事項の収集と分析

日本国内で調査実施者が行う QMS 適合性調査について、平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの期間を対象に、業態（製造販売業、登録製造所の区別） 指摘事項、指摘事項に関連する QMS 省令の条文の収集を行うこととし、ARCB 代表幹事あて、平成 27 年 10 月 27 日付けで事務連絡を発出した。

収集した指摘事項に含まれる製品名、社名等は、被調査者が特定されないよう研究協力者のうち調査者側に属するメンバーによってマスキングされた後、QMS 省令の条文ごとに分類、これをグラフ化し、事例として取り上げるべき条文を選定した。

B-2. 「QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成

指摘事項の収集と分析作業の結果に基づき、製造販売業者がその対応に苦慮している、あるいは調査実施者側との認識の差が大きいと判断した 5 つの QMS 省令の条文（関連条文を含む）について、「要求事項の考え方」、「指摘事例」、「このような指摘を受けないためには」を作成した。作成作業は、研究協力者のうち、とくに該当条文への対応に実績のある製造販売業者に属する方に素案を作成してもらい、これを研究班全員で査読、追記修正を複数回繰り返すかたちで進められた。

B-3. 輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正

平成 27 年度の成果物「国内で最終製品

の保管のみを行う製造所（倉庫業）の品質マニュアルモデル」の提供に伴い、内容を整合させるため医療機器の輸入を行う製造販売業者の品質マニュアルモデルを改訂、及び指摘事項の収集・分析の結果を踏まえ、特に指摘が多い条項を中心に、品質マニュアル構築事例の内容の修正、解説の追加を行った。

B-4. ISO13485:2016 対応の QMS 省令逐条解説案作成

ISO13485 : 2016 と QMS 省令を研究班にて比較・検討し、QMS 省令の改正の要否等その対応を検討した。

C. 研究結果

C-1. 改正 QMS 省令施行後の QMS 実地調査における指摘事項の収集と分析

平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日までの期間を対象として収集された総指摘件数は 995 件、対象とされた製造販売業者及び製造業者（以下、「製造販売業者等」という。）は 204 事業者であった。指摘件数の多い条文のうち、分析・検討の結果、調査者実施者が指摘しやすいと思われる第 23 条を除いた、上位 5 つの条文は以下のとおりとなった（添付資料 1 : QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について）。

1. 第 56 条 内部監査
2. 第 8 条 文書の管理
3. 第 26 条 製品実現計画
4. 第 37 条 購買工程
5. 第 62 条 改善

本研究班では、上記の条文群を製造販

売業者がその対応に苦慮している、あるいは調査実施者側との認識の差が大きい要求事項と捉え、さらにこれら各条文に関連が強いと思われる複数の条文を選定、考慮の上、以下のように5つにカテゴライズしたものを対応事例案が必要なQMS省令の条文群であると考えた。

第6条：品質システムの文書化、第8条：文書の管理、第9条：記録の管理

第26条：製品実現計画

第37条：購買工程、第38条：購買情報、第39条：購買物品の検証、第55条4項、5項、第65条

第56条：内部監査

第61条：データの分析、第62条：改善、第63条：是正措置、第64条：予防措置

C-2. 「QMS適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」の作成

改正QMS省令施行後のQMS実地調査における指摘事項の収集と分析の結果に基づき、添付資料1：「QMS適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」を作成した。

C-3. 輸入販売業者向けの品質マニュアルの構築事例の修正

指摘事項の収集と分析作業の結果に基づき、製造販売業者及び製造業者の理解が特に乏しいと思われる要求事項に解説を追記するとともに、他社に外部委託する業務を明確にし、輸入販売のみを行う

製造販売業者に即した形に修正した添付資料2：輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）作成事例を作成した。

C-4. ISO13485:2016対応のQMS省令逐条解説案作成

ISO13485の改定を基にQMS省令が改正された場合、特にISO13485の認証を取得していない事業者にとっては改定した要求事項への対応に苦慮することが考えられた。QMS省令改正への対応を円滑かつなるべく混乱が生じないようにするため、早い段階でISO13485:2016への対応の足掛かりとなる資料を提供することは有用であることから、ISO13485:2016の主な改定内容及びその対応への考え方の一例を添付資料3：ISO13485の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例のとおりに作成した。

D. 考察

本研究の対象とした期間内において、指摘件数上位となった条文、その指摘内容を分析・整理してみる。

内部監査に係る条文では、その実施や判定基準、範囲、頻度及び方法の規定についての指摘が6割以上を占めていた。内部監査は実施しているが、QMS省令で要求される自社の該当プロセスに展開しきれていないケースが目立ち、特に内部監査の基準及び対象範囲の明確化について、理解不足あるいは調査実施者側との考え方の相違があることが推察された。

文書の管理については、その指摘の5割以上が品質管理監督文書の管理に関する

るものであった。版管理や識別に関するものが多く、製造販売業者によっては、維持管理する仕組みそのものが整っていないという印象を受けた。また外部文書の定義・明確化と管理、WEB システム等による電子文書での配布・閲覧・利用の管理方法等も指摘を受けやすいポイントであることが窺える。特に、コンピュータシステムを用いた文書管理（記録を含む）については、QMS 省令及び逐条解説で何が要求されているかの理解は乏しいものの、紙媒体の文書等の削減による省スペースや社内イントラを用いた手順書等の供覧に利便性を求め、積極的に文書管理等のコンピュータシステム導入を行っている事業者が増えてきた。国際的にデータの完全性が求められていることも踏まえ、電磁的な文書等の管理を行う上で必要な要求事項を記載したガイダンス等の作成が望まれる。

文書管理に関連する条文群では、該当する指摘の約 8 割が製品標準書に関するものであった。新法下の要求項目を網羅し、文書管理の一般的な承認、発行、配布、発効、改訂、廃止、保管、旧版及び最新版管理等の対応が求められるところであるが、運用で未だ混乱している製造販売業者が多いことが示唆される。

製品実現計画では、実に指摘の 9 割以上がリスクマネジメントに係るものであり、ISO13485 は理解しているが、ISO14971 については十分ではない可能性がある。また、「製品実現に係る全ての工程に係る製品のリスクマネジメント」を理解しておらず、設計管理でしかリスクマネジメントを実施していない組織は、注意が必

要である。設計プロセスを伴わない輸入販売業者では、その適用範囲や適用の程度の判断にも苦慮している実情も見える。法改正によって製造販売業者に適用が広がった設計開発管理に係る条文の指摘は、経過措置対象品目として調査されていない可能性が高く、今後も注視していく必要がある。

購買工程に関する条文については、供給者あるいは購買物品そのものの合否判定基準があいまいなことによる評価の不完全性（検証の未実施を含む）それに伴う記録の不備に対する指摘が多かった。とくに再評価に係る活動においてそれが認められる傾向にあり、他のプロセス同様、QMS をメンテナンスしていくという意識が低い製造販売業者も存在するようだ。

改善、データ分析、是正措置及び予防措置関連条文に係る指摘群においては、「何を分析するかを決める」、「決めたことに従って実施する」までは、ある程度対応が可能であるが、それを「記録」として整理することに難があることがわかる。不適合が発見されたとき、何らかの是正措置をとったことは確認できるが、どういった判断基準に基づいた措置であったのか、その措置をとった後の実効性の評価は適切であったのかどうかについて、その記録の確認がとれないという事象も多い。

E. 結論

対象とした指摘事項の収集時期は、新法施行後、約 1 年が経過したタイミングで実施している。これにより、たとえば「～が実施されていなかった」、「～を確

認することができなかつた」等、製造販売業者の明らかな準備不足、理解不足による指摘事項の多くを排除できるものと考えていたが、これに該当する指摘が、いずれの条文においても散見された。研究班では、当初条文で示される要求事項をどう解釈し、具体的にどのような対応をとればよいのか、その一例、あるいはヒントのみの提供を目的に据えていた。QMSとは本来、事業者自らが、その業態やリソース等に応じて、主体的に要求事項を捉え、構築していくものであり、その事業者の「適合のさせ方」を尊重せねばならないからである。しかしながら、指摘内容が二極化している現状においては、加えて要求事項の理解を助ける項目を盛り込んだ方がよいとの結論に達した。「QMS省令の要求事項の考え方」は、このような背景を受けての項目であり、当該条文への適合に向け、条文に直接的な言及はないものの、製造販売業者としてどのような取り組みが必要であるのか、逐条解説通知やISO/TR14969:2004に示される指針を踏まえ、必要に応じて研究班の見解を記述している。考察に記述してきた内容からもわかるように、条文をどう理解し、どのようにQMSの要素として展開すればよいのか分からない、あるいはこれで良いのかどうか不安に考えている製造販売業者は、指摘件数やその内容から推察すると、かなり多いのが現状のようだ。本事例集が、そういった製造販売業者のQMS構築の一助になれば幸いであるが、ここに記述されていることは、「このように適合させなさい」という言わば、QMS省令条文への適合に対する唯一の「答

え」ではなく、一つの例や考え方に過ぎないことをご留意頂きたいと思う。

ISO13485:2016への対応を検討するため、改定箇所について照査した。改定内容は、ISO13485:2003の要求事項を大幅に変更したのではなく、要求事項をより明確にしたものが主であった。これらの内容はQMS省令の逐条解説やISO/TR14969:2004等で実施することが望ましいとされてきたものが多く、QMSにおける管理としては望ましいものであり、国際整合上の観点からも日本の要求事項に盛り込むべき内容であると考えられた。

改訂内容を日本の要求事項に取り込むにあたり、QMS省令の逐条解説を改定することで対応可能であるかについて検討したが、次の理由から困難であるという結論に至った。

- ・ISO13485:2016のいくつかの要求事項については、明らかに現行省令では要求されているとは考えにくいものである。

- ・国際的にも、現在のQMS省令の第2章はISO13485:2003と整合していると説明している中で、QMS省令を改正せずに逐条解説の改定のみで要求事項を変更することは混乱を生じる。

以上より、本研究班としては、ISO13485:2016の要求事項を国内の要求事項に取り込むべく、QMS省令の改正を提案したい。

F．健康危害情報
なし

G．研究発表

1. 第30回医療機器・体外診断用医薬品

QMS 講習会（東京会場：平成 28 年 10 月 17 日実施、講師：宮本裕一）（大阪会場：平成 28 年 10 月 21 日実施、講師：宮本裕一）

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許出願
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

添付資料

1. QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について
2. 輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）作成事例
3. ISO13485 の主な改正点及びその改正点への対応の考え方の一例

厚生労働科学研究費補助金
(医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業)
分担研究報告書

医薬品流通にかかるガイドラインの国際整合性に関する研究

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構

研究分担者 木村和子 金沢大学医薬保健研究域薬学系

【目的】

欧米をはじめ各国で GDP (医薬品流通基準) の整備・強化が進んでいるところ、日本でも「医薬品産業強化総合戦略」(平成 27 年 9 月厚生労働省)において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を行うこととされた。そこで、日本版 GDP 策定に資するべく、海外特に EU における流通規制の考え方や実態を調査しつつ、日本版 GDP ガイドライン素案を検討する。

【方法】

1. PIC/S GDP の日本語訳案を作成した。
2. PIC/S GDP に関する不明点、疑問点について欧州 EFPIA, GIRP 及び EMA に問合せた。
3. 欧州での GDP の運用実態を視察した。
4. 1~3 に基づいて日本版 GDP ガイドラインの素案を作成するとともに、今後の課題について検討を行った。

【結果】

1. PIC/S GDP に関し、現存する日本語訳の用語訳を再考し、研究班としての日本語訳案を作成した。
2. 質問に対する回答を EFPIA 及び GIRP から得た。EMA からの回答を待っている。
3. 欧州の医薬品流通に携わる会社の GDP 実施状況は、GDP の要求事項の理解の上に立ちつつ、現実的なものであった。
4. PIC/S GDP に準拠しつつ、我が国の法令、取引実態などを踏まえた日本版 GDP ガイドライン素案を作成した。併せて、今後我が国に流通規制が導入された場合を念頭に、課題のとりまとめを行った。

【考察】

日本の法制度や実態を踏まえ、PIC/S GDP に基づいて日本版 GDP ガイドライン素案を作成した。今後、現行法令における規制との関係を踏まえながら、GDP 規制の対象となる品目や業種、規制の内容についてさらなる検討が必要である。

【結論】

研究協力者

静岡県健康福祉部生活衛生局薬事課 大橋佳奈

日本製薬団体連合会 品質常任委員会 副委員長 松本欣也

日本医薬品卸売業連合会薬制委員会 委員長 一條宏

A . 研究目的

低温保管を必要とする医薬品の開発や保管・流通技術の進歩並びに偽造薬の正規流通網への侵入を背景に、欧米その他の主要国で GDP (Good Distribution Practice, 医薬品の流通に関する基準) の整備・強化が進んでいる。我が国も「医薬品産業強化総合戦略」(平成 27 年 9 月厚生労働省)において、医療用医薬品の安全性確保策として、PIC/S GDP に準拠した日本版 GDP 策定の検討を行うこととされた。本研究班はこれを受けて PIC/S GDP の理解を進め、日本版 GDP ガイドライン素案を作成し、今後の流通規制の整備に資することを目的とした。

B . 研究方法

B-1. PIC/S (The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme :医薬品査定協定・医薬品査察協同スキーム) GDP の日本語訳案の作成 :

日本医薬品製薬団体連合会に加盟する日本製薬工業協会の品質委員会 GMP 部会で作成した翻訳に、日本医薬品卸売業連合会(以下、卸連)薬制委員会で作成した翻訳や、用語訳等を考慮し、研究班として統一した翻訳文案を作成した。

B-2. PIC/S GDP に関する不明点・疑問点の解消 :

PIC/S GDP の解釈や運用上の不明点・疑問点を研究班で収集し、EFPIA (欧州製薬団体連合、在ブリュッセル)、GIRP (欧州医薬品等流通連合 在ブリュッセル)及び EMA (欧州医薬品庁)にメールで送付した。EFPIA 及び GIRP から回答を得た。EFPIA とはさらにテレビ電話で質疑応答を行った(12/2)。EMA は回答待ちである。

B-3. 欧州関係各社の視察 :

PIC/S GDP の翻訳が概ね整い、質疑が出揃ったところで、訪問先に質問事項を予め送付のうえで、平成 28 年 9 月 19 日-23 日にフランス、スイス、イギリスで医薬品の運送、卸、製薬各社を訪問し、意見交換・質疑と視察を行った。

B-4. 日本版 GDP ガイドライン素案の作成 :

PIC/S GDP をもとに、日本の既存の法令や実態を踏まえながら、日本版 GDP 素案を作成するとともに、今後の課題をとりまとめた。

C . 研究結果

- | | |
|----------------------------|----------------|
| C-1. PIC/S GDP ガイドライン日本語訳案 | 添付 1
(英日対訳) |
| C-2. PIC/S GDP の質疑応答 | 添付 2 |
| C-3. 欧州 GDP 視察報告書 | 添付 3 |
| C-4. 日本版 GDP ガイドライン素案 | 添付 4 |
| C-5. 今後の課題 | 添付 5 |

D . 考 察

1 . 2017 年 1 月に C 型肝炎治療薬「ハーボニー[®]配合錠」の偽造品が流通し、薬局から患者に調剤された事件が発覚し、偽造医薬品が正規ルートに侵入した地点で、現行法令や GDP の基本的な要求が守られていなかったことが明らかになった。即ち、供給業者の資格の確認 (PIC/S GDP 5.2) や取引記録 (薬機法施行規則第 158 の 4 条、PIC/S GDP 5.1) の不足、箱、添付文書の不帯薬の売買 (薬機法第 55 条及び PIC/S GDP 5.4) などである。我が国でも GDP

遵守の重要性が明らかになった事件であり、早急に GDP を整備・確立し、医薬品流通網を強化することが緊要と思われる。

2 . GDP 素案は研究グループ参加者が、日本の法令や流通実態に基づき PIC/S GDP を基に取捨選択や修正した部分がある。例えば、最終出荷判定試験が行われるまでは、製造販売業者の責任の下で GMP 及び GQP により医薬品の品質が担保されていることから、輸入に関する規定を除外した。また、輸出に関する規定は、輸出先の国における規定が適応されるため、除外した。

3 . GDP 素案の作成に併せて、今後我が国に流通規制が導入された場合を念頭に、課題のとりまとめを行った。

1) GDP の対象範囲 (品目) について

品目について、我が国の医薬品医療機器等法では医薬品に含まれる体外診断用医薬品や輸血用血液製剤は、PIC/S GDP 及びその元となった EU GDP では医薬品 GDP の対象範囲ではない。一方、我が国では医薬品に含まれない再生医療等製品は、PIC/S GDP 及び EU GDP では「advanced therapy medicinal products, ATMP」として対象に含まれている。また、医療用ガス、治験薬の取扱についても、検討する必要がある。

2) GDP の対象範囲 (業態) について

GDP の対象となる業態については、今回検討に参加した製造販売業者又は卸売販売業者から販売する場合以外に、薬局間、薬局や店舗販売業者から卸売販売業者等への販売について、どこまでを対象とするか、また、それぞれの場合において、考慮すべき事項がないかを検討する必要がある。

3) 経営陣に対する要求事項の取扱い

許可業者ではなく、その経営陣に対する要求事項について、法令上どのように取扱うか検討が必要である。

4) 営業所の管理者の資格について

GDP 遵守のための責任者として、管理者の資格要件を検討する必要がある。

5) 我が国固有の流通実態に関する整理及びその取扱いについて

例えば、分割販売等、PIC/S GDP が想定していない我が国固有の流通/販売の方法について、その整理と取扱いの検討が必要である。

4 . 上記の課題に加え、GDP の導入に向けては、日本版 GDP の作成動向について、受託業者なども含め、関係業界に周知を図るとともに、現行の規制において既に求められている事項と新たな要求事項を整理し、追加の要求事項となる項目について、関係事業者における現状の実態や実施上の問題点を把握する必要がある。

5 . PIC/S GDP の翻訳は関係者が内容

の理解を共有できることを目的とした。一方、日本版 GDP は PIC/S GDP

から必要な要素の絞り込みと我が国

の実態を反映した現実的なものを目

指した。従って必ずしも法令用語とし

て精査したものではないので、今後の

整備にあたっては、用語についても考

慮が必要である。

E. 結論

「PIC/S GDP 日本語訳案」と「日本版 GDP ガイドライン素案」を作成した。今

後、今回とりまとめた課題にも留意しながら、関連業界への周知や実態把握を経て、完成する。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

PIC/S PHARMACEUTICAL
INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION
CO-OPERATION SCHEME, PIC/S
GUIDE TO GOOD DISTRIBUTION
PRACTICE FOR MEDICINAL
PRODUCTS, PE 011-1 1 June 2014,
[file:///C:/Users/KimuraKazuko/Downloads/pe_011_1_pics_gdp_guide_copy1%20\(4\).pdf](file:///C:/Users/KimuraKazuko/Downloads/pe_011_1_pics_gdp_guide_copy1%20(4).pdf)
Accessed 11 Feb.2017

厚生労働科学研究補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
GMP,QMS,GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

平成28年度
分担研究報告

研究代表者 櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構
研究分担者 木嶋敬二 日本医薬品添加剤協会

研究要旨： 我が国では、平成 25 年 8 月 30 日付の GMP 施行通知に、「原料等の供給者管理」が「製品の品質管理のために必要な業務」として追加された。このことにより、医薬品添加剤の供給者を含めた原材料等の供給者を適切に管理することが、医薬品製造業者が製造する医薬品の品質確保に必要であることが示された。医薬品製造業者と医薬品添加剤製造業者が共有でき、国際標準と照らして同等の管理レベルを記載した「医薬品添加剤の製造に際して遵守すべき製造管理及び品質管理に関する基準」を作成し、それを適切に運用していくことは、我が国で製造販売される医薬品の品質を確保する上で極めて意義が大きい。そのため本研究では、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」を医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の双方が精査し、国際標準と同等レベルの製造管理及び品質管理の内容に引き上げるとともに、双方にとって有益であり、実効性のある自主基準に改訂した上で、それを適切に運用することにより医薬品の品質を確保することを目的としている。

昨年度は、医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者から寄せられた意見を項目ごとにまとめて検討し、その結果に基づき「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」の改訂版となる「医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）」及び「関連質疑応答集（案）」を作成したが、今年度は、「医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）」及び「関連質疑応答集（案）」の最終化作業を行い、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2016 年改訂版」（以下「自主基準 2016」という。）及び「関連質疑応答集」を作成した。この自主基準 2016 は、平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡「医薬品添加剤 GMP 自主基準について」として発出された。また、「関連質疑応答集」は、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 Q&A」として、平成 29 年 8 月 23 日付で日本医薬品添加剤協会（以下、「日本添加剤協会」という。）のホームページ上に掲載された。その後、自主基準 2016 の考え方を広く周知するため、日本添加剤協会が「医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会」を実施したが、その説明会における質疑応答の内容に基づき、追加の「関連質疑応答集」を作成した。

さらに、医薬品及び医薬品添加剤が医薬品製造所に受入れられるまでのサプライチェーン下での品質管理も重要となることから、昨年度は USP に収載されている「Good Distribution Practices for Bulk Pharmaceutical Excipients」の翻訳を行ったが、今年度は「IPEC-Europe GDP Practices

Audit Guide (2011)」の翻訳を行った。

本研究にご協力を得た方々及び団体：

日本医薬品添加剤協会、医薬品添加剤 GMP 自主基準適合審査会、日本製薬団体連合会 品質委員会、薬添 GMP 監査情報共有会、国立医薬品食品衛生研究所の方々

A. 研究目的

本研究は、「医薬品添加剤 GMP 自主基準 2014 年改訂版」を医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の双方が照査し、国際標準と同等レベルの製造管理及び品質管理の内容に引き上げるとともに、双方にとって有益かつ実効性のある自主基準に改訂した上で、それを適切に運用することにより、医薬品の品質を確保することを目的としている。

今年度は、自主基準 2016 及び関連質疑応答集を最終化し公表すること、公表した自主基準を広く周知し、自主基準 2016 の具体的な考え方を解説すること、自主基準 2016 を有用な基準として浸透させること、を具体的な目的として研究活動を推進することとした。

さらに、「The IPEC-Europe GDP Practices Audit Guideline (2011)」の翻訳を行い、その内容を考察することとした。このガイドラインは、医薬品添加剤の販売、保管、詰替えなどの流通業者の業務及び品質システムの評価を支援するための質問表として作成されたものである。

B. 研究方法

B-1. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）」及び「関連質疑応答集（案）」の最終化及び公表

研究班での議論に基づき、自主基準 2016 を公表する。公表の方法として、厚

生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡事務連絡等が望ましい。また、「関連質疑応答集」を日本添加剤協会のホームページ上に掲載する。

B-2. 自主基準 2016 及び関連質疑応答集の周知

自主基準 2016 及び関連質疑応答集に含まれる内容を解説するための説明会を実施し、その周知を図る。

B-3. 追加の質疑応答集（案）の作成

上記 B-2 の説明会では多くの質問が出されると想定される。質問の内容を分析し、追加の関連質疑応答集を作成する。追加の関連質疑応答集の作成作業は、実際に自主基準 2016 を利用する立場から出された質問に対して回答を提示する作業を行うことと等しいため、自主基準 2016 の考え方を広く周知することができる。

B-4. IPEC Europe 医薬品添加剤の適正流通基準監査ガイドライン「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」の翻訳

翻訳することにより当該ガイドラインの理解を深め、医薬品添加剤の販売、保管、詰替えなどの流通業者の業務及び品質システムの評価を支援する際の参考とする。

C. 研究結果

C-1. 「医薬品添加剤 GMP 自主基準（案）」

及び「関連質疑応答集（案）」の最終化及び公表

研究班での議論に基づき、平成 28 年 8 月 2 日に、日本添加剤協会会長から厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課課長に医薬品添加剤 GMP 自主基準を改定した旨が連絡され、同日に自主基準 2016 及び関連質疑応答集が日本添加剤協会のホームページ (<http://www.jpec.gr.jp/>) で公開された（添付資料 1 及び 2）。この連絡を受けて平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課事務連絡が PMDA 及び各都道府県衛生主管部（局）宛に発出され、業務の参考として活用することとされた（添付資料 1）。

C-2. 及び C-3. 自主基準 2016、関連質疑応答集の周知及び追加の関連質疑応答集の作成

平成 28 年 10 月 6 日に、日本添加剤協会主催で「医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会」を実施し、自主基準 2016 及び関連質疑応答集を周知した（添付資料 3）。医薬品添加剤製造業者を中心とする 50 名以上の参加者により、盛んな質疑応答が行われた。説明会では、自主基準 2016 で求められている事項について、いつまでに自社の品質システムに取り込み、運用を開始しなければならないのか、また、自主基準 2016 を運用することの意義についての質問が相次いだ。自主基準 2016 には、添加剤製造業者が最低限実施すべきと考えられる事項が記載されている。これらの事項を自主的に運用することにより、結果として医薬品の品質が確

保されることから、添加剤製造業者が自主基準 2016 の目的を理解し、自社の品質システムに導入することが求められている。こうした質問をとりまとめ、改めて研究班で議論を行い、追加の関連質疑応答集を作成した（添付資料 4）。この追加の関連質疑応答集は、平成 28 年 2 月 20 日に日本添加剤協会のホームページで公開された。

C-4. IPEC Europe 医薬品添加剤の適正流通基準監査ガイドライン「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」の翻訳

「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」は次に示す項目から成り立っており、これらの項目の翻訳を行った（添付資料 5）。序文、適応範囲、医薬グレード添加剤、謝辞、品質マネジメント、組織及び従業員、施設、在庫及び保管、設備、文書管理、詰替え並びに再ラベリング、苦情、回収、返品、不適合品の取扱い、出荷と輸送、委託業務、付属書及び参考文献。

D. 考察

本研究で作成した自主基準 2016 の内容、理念及び医薬品添加剤の品質を確保することの必要性が広く医薬品製造業者及び医薬品添加剤製造業者に浸透したのであれば、医薬品製造業者にとっては医薬品添加剤製造業者の製造管理及び品質管理の実態を把握することが容易になる。その一方で医薬品添加剤製造業者にとっては医薬品製造業者からの要求事項が明確になる。結果的に、こうした双方にとってのメリットが医薬品の品質向上に大きな寄与をもたらすものと

考えられる。

自主基準 2016 が事務連絡として発出されたことは、自主基準 2016 を周知することに大きく寄与した。説明会では、添加剤製造業者のみならず、添加剤の輸入等を行う商社からも参加者が得られ、活発な議論が交わされた。当日の議論や質疑応答の内容を分析した上で、追加の関連質疑応答集を作成した。この追加の関連質疑応答集は、実際に自主基準 2016 を利用する立場から得られた声に対し、回答を示す役割も果たすことが期待される。

一方、「IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)」は IPEC GDP Guide と併用されるべきものであり、監査者が利用する場合に最大の効果が得られることを支援するため提供されているものである。

E. 結論及び研究の総括

医薬品添加剤の製造業者の多くは、医薬品添加剤の専業ではなく、食品添加剤等、その他の製品を当該企業の主力製品として製造していることから、医薬品添加剤としての品質保証レベルの向上には積極的ではない企業も多いと考えられる。そのため、我が国の医薬品添加剤製造業者の実態を認識した上で、製造管理及び品質管理のレベルの向上を図ることが必要であった。自主基準 2016 が適切に運用された場合、適切な品質の医薬品添加剤が安定的に供給される環境が整うことになり、結果的に医薬品の品質保証レベルの向上が期待できる。本研究では、医薬品添加剤が最終製剤である医薬品の品質に与える影響を踏まえ、リスクに応じて

医薬品添加剤の品質を管理していくべきであるという基本的な考え方に基づき、自主基準の改訂作業を推進してきた。

研究班には、医薬品製造業者、医薬品添加剤製造業者の両者が参加していたことから、研究班の議論を通して、我が国の添加剤製造業者の製造管理実態、医薬品製造業者との関係性が明らかとなった。双方が双方の意見を尊重し、自主基準の考え方に落とし込む作業を繰り返したことによって完成した自主基準 2016 は、医薬品製造業者、医薬品添加剤製造業者の共通の管理基準として広く利用されることが期待される。

また、自主基準 2016 が国際標準と同等レベルの基準であり続けるためには、今後も世界情勢にあわせて、継続的に改訂していくことが求められる。なお、今後の改訂作業にも、医薬品製造業者、医薬品添加剤製造業者の双方が参画することにより、より実効性のある基準として改訂されることを期待したい。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

1. 日本医薬品添加剤協会定時総会(表題: 医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集の作成状況について)平成 28 年 6 月 21 日、ホテルグランドパレス)
2. 医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会(平成 28 年 10 月 6 日、新霞が関ビル 14 階 PMDA 会議室 21, 22 及び 23)

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

添付資料

1. 自主基準 2016：平成 28 年 8 月 24 日付け厚生労働省医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課事務連絡「医薬品添加剤 GMP 自主基準について」
2. 医薬品添加剤 GMP 自主基準 Q&A
3. 医薬品添加剤 GMP 自主基準及び関連 質疑応答集に関する報告及び説明会 での説明資料
4. 医薬品添加剤 GMP 自主基準 Q&A(平成 29 年 2 月 15 日)
5. IPEC-Europe GDP Practices Audit Guide (2011)

以 上

分担研究報告書に記載。

PIC/S GUIDE TO GOOD DISTRIBUTION PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS

PIC/S GUIDE TO GOOD DISTRIBUTION PRACTICE FOR MEDICINAL PRODUCTS (June 2014)	PIC/S 医薬品の適正流通基準 (GDP) ガイドライン (2014年6月)
CONTENS	目次
Introduction	緒言
Purpose	目的
Scope	適用範囲
Chapter 1 Quality Management	第1章 品質マネジメント
1.1 Principle	1.1 原則
1.2 Quality System	1.2 品質システム
1.3 Management of Outsourced Activities	1.3 外部委託業務の管理
1.4 Management Review and Monotoring	1.4 マネージメントレビュー及びモニタリング
1.5 Quality Risk Management	1.5 品質リスクマネジメント
Chapter 2 Personnel	第2章 職員
2.1 Principle	2.1 原則
2.2 General	2.2 一般
2.3 Designation of Responsibilities	2.3 責任者の指名
2.4 Training	2.4 教育訓練
2.5 Hygiene	2.5 衛生
Chapter 3 Premises and Equipment	第3章 施設及び機器
3.1 Principle	3.1 原則
3.2 Premises	3.2 施設
3.3 Temperature and Environment Control	3.3 温度及び環境管理
3.4 Equipment	3.4 機器
3.5 Computerised System	3.5 コンピュータ化システム
3.6 Qualification and Validation	3.6 適確性評価及びバリデーション
Chapter 4 Documentation	第4章 文書化
4.1 Principle	4.1 原則
4.2 General	4.2 一般
Chapter 5 Operation	第5章 業務の実施
5.1 Principle	5.1 原則
5.2 Qualification of Suppliers	5.2 供給業者の適確性評価
5.3 Qualification of Customers	5.3 顧客の適確性評価
5.4 Receipt of Medical Products	

<p>5.5 Storage</p> <p>5.6 Destruction of Obsolete Goods</p> <p>5.7 Picking</p> <p>5.8 Supply</p> <p>5.9 Import and Export</p> <p>Chapter 6 Complaints, Returns, Suspected Falsified Medical Products and Medicinal Product Recalls</p> <p>6.1 Principle</p> <p>6.2 Complaints</p> <p>6.3 Returned Medicinal Products</p> <p>6.4 Falsified medicinal products</p> <p>6.5 Medicinal Product Recall</p> <p>Chapter 7 Outsourced Activities</p> <p>7.1 Principle</p> <p>7.2 Contract Giver</p> <p>7.3 Contract Acceptor</p> <p>Chapter 8 Self-inspections</p> <p>8.1 Principle</p> <p>8.2 Self-inspections</p> <p>Chapter 9 Transportation</p> <p>9.1 Principle</p> <p>9.2 Transportation</p> <p>9.3 Container, Packaging and Labelling</p> <p>9.4 Products requiring Controlled Conditions</p> <p>Annex 1</p>	<p>5.4 医薬品の受領</p> <p>5.5 保管</p> <p>5.6 使用期限 / 保存期限が過ぎた製品の廃棄</p> <p>5.7 ピッキング</p> <p>5.8 供給</p> <p>5.9 輸入及び輸出</p> <p>第 6 章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収</p> <p>6.1 原則</p> <p>6.2 苦情</p> <p>6.3 返却された医薬品</p> <p>6.4 偽造医薬品</p> <p>6.5 医薬品の回収</p> <p>第 7 章 外部委託業務</p> <p>7.1 原則</p> <p>7.2 契約委託者</p> <p>7.3 契約受託者</p> <p>第 8 章 自己点検</p> <p>8.1 原則</p> <p>8.2 自己点検</p> <p>第 9 章 輸送</p> <p>9.1 原則</p> <p>9.2 輸送</p> <p>9.3 容器、包装及びラベル表示</p> <p>9.4 特別な条件が必要とされる製品</p> <p>付録 1</p>
<p>INTRODUCTION</p>	<p>緒言</p>
<p>This Guide is based on the EU Guidelines on Good Distribution Practice (GDP) of Medicinal Products for Human Use (2013/C 343/01).</p> <p>The EU Guidelines have been adapted by the Expert Circle on GDP for PIC/S purposes. However, the EU specific references have been deleted in this Guide. This Guide has been adopted by PIC/S as a guidance document.</p>	<p>本ガイドラインはヒト用医薬品の GDP に関する EU ガイドライン(2013/C 343/01)に基づいている。</p> <p>EU ガイドラインは PIC/S 目的の GDP のエキスパートサークルで採用されている。しかしながら EU 特有の参照事項は本ガイドラインからは除いている。</p> <p>本ガイドラインは PIC/S にガイダンス文書として採用された。</p>

<p>It is up to each PIC/S Participating Authority to decide whether it should become a legally-binding standard.</p>	<p>法的拘束力のある基準とするかどうかについては各 PIC/S 加盟当局が決定する。</p>
<p>The wholesale distribution of medicinal products is an important activity in integrated supply chain management.</p> <p>Today's distribution network for medicinal products is increasingly complex and involves many players.</p> <p>These guidelines lay down appropriate tools to assist wholesale distributors in conducting their activities and to prevent falsified medicines from entering the legal supply chain.</p> <p>Compliance with these guidelines will ensure control of the distribution chain and consequently maintain the quality and the integrity of medicinal products.</p>	<p>医薬品の卸売販売は、流通経路全般において重要な業務である。</p> <p>今日の医薬品の流通経路はますます複雑になり、多くの人々が関与するようになってきた。</p> <p>本ガイドラインは、卸売販売業者の業務を支援し、偽造医薬品（falsified medicines）が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手段を定めるものである。</p> <p>本ガイドラインを遵守することにより流通経路の管理が保証され、その結果、医薬品の完全性が保持される。</p>
<p>Wholesale distribution of medicinal products is all activities consisting of procuring, holding, supplying, importing or exporting medicinal products, apart from supplying medicinal products to the public.</p> <p>Such activities are carried out with manufacturers or their depositories, importers, other wholesale distributors or with pharmacists and persons authorized or entitled to supply medicinal products to the public.</p> <p>In the territories of some PIC/S Participating Authorities importation may fall under GMP and a manufacturer's license may be required.</p>	<p>医薬品の卸売販売は、大衆への医薬品供給を除き、医薬品の調達、保管、供給、輸出入のすべての業務をいうものである。</p> <p>このような業務は製造業者やその倉庫業者、輸入業者や他の卸売販売業者または薬剤師及び大衆への医薬品の提供を承認されるか資格を持つ人によって実施される。</p> <p>いくつかの PIC/S 加盟当局の地域では、輸入は GMP の規制下にあり、製造業許可が必要となる場合がある。</p>
<p>Any person acting as a wholesale distributor has to hold a wholesale distribution licence in accordance with national legislation.</p>	<p>卸売販売業者として業務を行うすべての者は、国の規制に従った卸売販売業の許可を取得必要がある。</p>
<p>Possession of a manufacturing licence</p>	<p>製造承認の取得には、その承認の対象となる</p>

<p>includes authorisation to distribute the medicinal products covered by the authorisation.</p> <p>Manufacturers performing any distribution activities with their own products must therefore comply with GDP.</p>	<p>医薬品の流通に関する承認も含まれる。</p> <p>したがって、自社の医薬品に対し何らかの流通業務を行う製造業者は GDP を遵守する必要がある。</p>
<p>The definition of wholesale distribution does not depend on whether that distributor is established or operating in specific customs areas, such as in free zones or in free warehouses.</p> <p>All obligations related to wholesale distribution activities (such as importing, exporting, holding or supplying) also apply to these distributors.</p> <p>Relevant sections of these guidelines should also be adhered to by other actors involved in the distribution of medicinal products.</p>	<p>卸売販売の定義は、その流通業者が保税地域（free zone）や保税倉庫（free warehouse）等のような特定の税関区域（customs area）内に設立されているか、あるいは事業を行っているかには依らない。</p> <p>卸売販売業務（輸出入、保管、輸送等）に関連するすべての義務は、保税地域（free zone）や保税倉庫（free warehouse）等で業務を行う流通業者にも適用される。</p> <p>本ガイドラインの関連セクションは、医薬品の流通に関与する他の関係者も、遵守すること。</p>
<p>A glossary of some terms used in the Guide has been incorporated as Annex 1.</p>	<p>本ガイドラインに使われているいくつかの用語はアネックス1に列挙した。</p>
<p>PURPOSE</p>	<p>目的</p>
<p>In order to ensure the maintaining of high standards of quality assurance and the integrity of the distribution processes of medicinal products, to promote uniformity in licensing of wholesaling of medicinal products and to further facilitate the removal of barriers to trade in medicinal products, the following Guide to Good Distribution Practice (GDP) for Medicinal Products has been adopted.</p>	<p>高水準の品質保証の維持と医薬品流通過程の完全性を保証するため、また、医薬品卸売販売業許可の画一性を推進し、医薬品取引における障害を更に除くため、以下の医薬品 GDP ガイドラインが作成された。</p>
<p>Administrative measures of national health authorities should be directed towards the application of these standards in practice, and any new or amended national regulations for good distribution practice should at least meet their level.</p>	<p>各国の保健衛生当局の管理方法はこの基準を適用し、GDP に対する新規あるいは改正される規制は、少なくともこの基準に合わせることを。</p>

<p>These standards are also intended to serve wholesale distributors as a basis for the elaboration of specific rules adapted to their individual needs.</p> <p>It is recognised that there are acceptable methods, other than those described in this Guide, which are capable of achieving the principles of the Guide.</p> <p>This document provides guidance for preparation for inspections and may be used for training purposes</p>	<p>この基準は、卸売販売業者がそれぞれのニーズに合わせた特定の規則を作るための根拠としても利用することを意図している。</p> <p>本ガイドラインに述べた方法以外にも、本ガイドラインの原則を達成できる方法は受け入れられる。</p> <p>本ガイドラインは査察準備のためのガイダンスとして提供するが、教育訓練目的としても使用できる。</p>
<p>SCOPE</p>	<p>適用範囲</p>
<p>The standards set out herein apply to medicines and similar products intended for human use.</p> <p>It is recommended, however, that the same kind of attention be given to the distribution of veterinary medicinal products.</p> <p>This guideline can also be applicable for Investigational Medicinal Products (IMP).</p>	<p>本ガイドラインは、医薬品やヒトへの使用を目的とした医薬品と同様の製品に適用する。</p> <p>しかし、動物用医薬品の流通にも同様の注意を払うことを推奨する。</p> <p>また、本ガイドラインは治験薬(IMP)にも適用が可能である。</p>
<p>At the time of issue, this document reflected the current state of the art.</p> <p>It is not intended to be a barrier to technical innovation or the pursuit of excellence or to place any restraint upon the development of new concepts or new technologies, which have been validated and provide a level of Quality Assurance and integrity of the distribution processes at least equivalent to those set out in this Guide.</p>	<p>本ガイドラインは発行時点での最新の内容を反映させている。</p> <p>本ガイドラインは技術革新や卓越性追求の障害となることや、バリデートされ少なくとも本ガイドラインで設定されたものと同等の医薬品流通過程の品質保証レベルや完全性を備えた、新しい概念の展開または新しい技術の開発を制限することを意図していない。</p>
<p>CHAPTER 1 — QUALITY MANAGEMENT</p>	<p>第 1 章 - 品質マネジメント</p>
<p>1.1. Principle</p>	<p>1.1. 原則</p>
<p>Wholesale distributors should maintain a quality system setting out responsibilities, processes and risk management principles in relation to their activities.</p> <p>All distribution activities should be clearly</p>	<p>卸売販売業者は、その業務に関連する責任、プロセス及びリスクマネジメントの原則を定めた品質システムを維持すること。</p> <p>すべての流通業務の手順を明確に定義し、系</p>

<p>defined in procedures and systematically reviewed. All critical steps of distribution processes and significant changes should be justified and where relevant validated.</p> <p>The quality system is the responsibility of the organisation's management and requires their leadership and active participation and should be supported by staff commitment.</p>	<p>統的にレビューすること。流過程におけるすべての重大なステップ及び重要な変更を正当化し、必要に応じてバリデートすること。</p> <p>品質システムは当該組織の経営陣に責任があり、そのリーダーシップと積極的な参画が求められると同時に、職員の関与によって支持されるものであること。</p>
<p>1.2. Quality system</p>	<p>1.2. 品質システム</p>
<p>1.2.1 The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the product delivered maintains its quality and integrity and remains within the legal supply chain during storage and/or transportation.</p>	<p>1.2.1 品質を管理するシステムは、当該組織の構成、手順、プロセス及び資源に関する事項を包含するとともに、輸送される製品が、その品質と完全性を維持し、輸送中/保管中に正規流通経路に留まることを保証するために必要な活動に係る業務を含むこと。</p>
<p>1.2.2 The quality system should be fully documented and its effectiveness monitored. All quality system related activities should be defined and documented.</p> <p>A quality manual or equivalent documentation approach should be established.</p>	<p>1.2.2 品質システムを文書化し、その有効性を監視すること。</p> <p>品質システムに関連するすべての業務を定義し、文書化すること。</p> <p>品質マニュアルまたは同等の文書化されたアプローチを確立すること。</p>
<p>1.2.3 Designated responsible person(s) should be appointed by the management, who should have clearly specified authority and responsibility for ensuring that a quality system is implemented and maintained.</p>	<p>1.2.3 経営陣は、品質システムが履行され、維持されることを確実に保証するための明確に規定された権限及び責任を有する者を任命すること。</p>
<p>1.2.4 The management of the distributor should ensure that all parts of the quality system are adequately resourced with competent personnel, and suitable and sufficient premises, equipment and facilities.</p>	<p>1.2.4 流通業者の経営陣は、品質システムのすべての分野において、適格性のある職員、並びに適切で十分な建物、施設及び機器の面で、十分な資源が充てられることを確実に保証すること。</p>
<p>1.2.5 The size, structure and complexity of</p>	<p>1.2.5 品質システムの構築または修正の際には、流通業者の業務の規模、構造及び煩雑性</p>

<p>distributor's activities should be taken into consideration when developing or modifying the quality system.</p>	<p>等を考慮すること。</p>
<p>1.2.6 A change control system should be in place. This system should incorporate quality risk management principles, and be proportionate and effective.</p>	<p>1.2.6 変更管理システムを構築すること。 このシステムには品質リスクマネジメントの原則を取り入れ、バランスの取れた有効なものとする。</p>
<p>1.2.7 The quality system should ensure that:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. medicinal products are procured, held, supplied, imported or exported in a way that is compliant with the requirements of GDP; ii. management responsibilities are clearly specified; iii. products are delivered to the right recipients within a satisfactory time period; iv. records are made contemporaneously; v. deviations from established procedures are documented and investigated; vi. appropriate corrective and preventive actions (commonly known as CAPA) are taken to correct deviations and prevent them in line with the principles of quality risk management. 	<p>1.2.7 品質システムは、以下を保証すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 医薬品はGDPの要求事項に適合するよう調達、保管、供給、輸出入すること ii. 経営陣の責任が明確に規定されていること iii. 製品は、速やかに正当な受領者へ納入されること iv. 記録が（作業と）同時に作成されること v. 確立された手順からの逸脱は記録され、調査されること vi. 品質リスクマネジメントの原則に従い、逸脱を適切に是正し、予防するため、適切な是正措置及び予防措置（以下：CAPA）が講じられていること
<p>1.3. Management of outsourced activities</p>	<p>1.3. 外部委託業務の管理</p>
<p>The quality system should extend to the control and review of any outsourced activities related to the procurement, holding, supply, import or export of medicinal products. These processes should incorporate quality risk management and include:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. assessing the suitability and competence of the Contract Acceptor to carry out the activity, preserving the integrity and security of the medicinal products, and 	<p>品質システムの範囲は、医薬品の調達、保管、供給または輸出入に関連するすべての外部委託した業務の管理とレビューにも適用すること。このプロセスには品質リスクマネジメントを取り入れ、更に以下を含めること。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 医薬品の完全性とセキュリティを保持し、文書化とその保管業務を遂行する上での契約受託者の適切性と能力の評価、さらに、必要に応じて、販売業許可等を確認すること。 ii. 関係業者・団体の品質関連業務に対する責任及びコミュニケーションプロセスの定義

<p>requesting, preserving documentation, and checking authorisation or marketing status, if required;</p> <p>ii. defining the responsibilities and communication processes for the quality-related activities of the parties involved;</p> <p>iii. monitoring and review of the performance of the Contract Acceptor, and the identification and implementation of any required improvements on a regular basis.</p>	<p>iii. 契約受託者の業務のモニタリングとレビュー、並びに定期的な、要求改善事項の確認と実施</p>
<p>1.4. Management review and monitoring</p>	<p>1.4. マネジメントレビュー及びモニタリング</p>
<p>1.4.1 The management should have a formal process for reviewing the quality system on a periodic basis. The review should include:</p> <p>i. measurement of the achievement of quality system objectives;</p> <p>ii. assessment of performance indicators that can be used to monitor the effectiveness of processes within the quality system, such as complaints, recalls, returns, deviations, CAPA, changes to processes; feedback on outsourced activities; self-assessment processes including risk assessments and audits; and external assessments such as inspections, findings and customer audits;</p> <p>iii. emerging regulations, guidance and quality issues that can impact the quality management system;</p> <p>iv. innovations that might enhance the quality system;</p> <p>v. changes in business environment and objectives.</p>	<p>1.4.1 経営陣は、定期的な品質システムのレビューに関する正式なプロセスを定めること。レビューには以下を含めること。</p> <p>i. 品質システムの目標達成状況の評価</p> <p>ii. 例えば、苦情、回収、返品、逸脱、CAPA、プロセスの変更等、品質システムにおけるプロセスの有効性モニターに用いることができる業績評価指標の評価、外部委託した業務に関するフィードバック、リスク評価及び監査を含む自己評価プロセス、並びに査察、所見及び販売先監査等の外部評価</p> <p>iii. 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある新たな規制、ガイダンス、及び品質上の問題</p> <p>iv. 品質システムを向上させる可能性のある技術革新</p> <p>v. ビジネスの環境及び目的の変化</p>
<p>1.4.2 The outcome of each management review of the quality system should be documented in a timely manner and</p>	<p>1.4.2 品質システムの各マネジメントレビューの結果は、適時記録し、効率的に内部に伝達すること。</p>

effectively communicated internally.	
1.5. Quality risk management	1.5. 品質リスクマネジメント
1.5.1 Quality risk management is a systematic process for the assessment, control, communication and review of risks to the quality of medicinal products. It can be applied both proactively and retrospectively.	1.5.1 品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション、及びレビューのための体系的なプロセスである。それは予測的及び回顧的にも適用可能である。
1.5.2 Quality risk management should ensure that the evaluation of the risk to quality is based on scientific knowledge, experience with the process and ultimately links to the protection of the patient. The level of effort, formality and documentation of the process should be commensurate with the level of risk. Examples of the processes and applications of quality risk management can be found in guideline Q9 of the International Conference on Harmonisation (ICH).	1.5.2 品質リスクマネジメントは、品質に対するリスクの評価を科学的知見及びプロセスでの経験に基づいて行い、最終的には患者の保護につながることを保証すること。取組み内容、その正式さ及びプロセスの文書化のレベルは、リスクレベルに見合っていること。品質リスクマネジメントのプロセス及び適用の事例は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）の Q9 ガイドラインに示されている。
CHAPTER 2 — PERSONNEL	第 2 章職員
2.1. Principle	2.1. 原則
The correct distribution of medicinal products relies upon people. For this reason, there must be sufficient competent personnel to carry out all the tasks for which the wholesale distributor is responsible. Individual responsibilities should be clearly understood by the staff and be recorded.	医薬品の正しい流通は、それに関わる人々に依存する。 このことから、卸売販売業者が責を負うすべての業務を遂行するためには、十分な適格性のある職員が必須である。 個々の責任を当該職員は明確に理解すること。また、その責務を文書化すること。
2.2. General	2.2. 一般
2.2.1 There should be an adequate number of competent personnel involved in all stages of the wholesale distribution activities of	2.2.1 医薬品の卸売販売業務のすべての段階について適切な数の適格な職員に従事させること。

<p>medicinal products.</p> <p>The number of personnel required will depend on the volume and scope of activities.</p>	<p>必要な職員の数は業務の量と範囲による。</p>
<p>2.2.2 The organisational structure of the wholesale distributor should be set out in an organisation chart.</p> <p>The role, responsibilities, and interrelationships of all personnel should be clearly indicated.</p>	<p>2.2.2 卸売販売業者の組織体制は組織図に記載すること。すべての職員の役割、責任及び相互関係を明確に示すこと。</p>
<p>2.2.3 The role and responsibilities of employees working in key positions should be set out in written job descriptions, along with any arrangements for deputising.</p>	<p>2.2.3 重要な地位の職員の役割と責任は、代理任命の取決めと共に職務記述書に記載すること。</p>
<p>2.3.DESIGNATION OF RESPONSIBILITIES</p>	<p>2.3. 責任者の任命</p>
<p>2.3.1 The wholesale distributor must designate personnel responsible for GDP compliance.</p> <p>Relevant personnel should have appropriate competence and experience as well as knowledge of and training in GDP.</p>	<p>2.3.1 卸売販売業者は、GDP 遵守のための責任者を任命する必要がある。</p> <p>該当する職員は、GDPに関する知識を持ち、その教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。</p>
<p>2.3.2 Wholesale distributors should nominate personnel for out of hours contact (e.g. emergencies and/or recall).</p> <p>Designated responsible person(s) may delegate duties but not responsibilities.</p>	<p>2.3.2 卸売販売業者は時間外（例えば緊急及びまたは回収発生時）に連絡がつく職員を任命すること。</p> <p>任命された責任者はその業務の委任はできても、責任を委譲することはできない。</p>
<p>2.3.3 Written job descriptions for designated responsible person(s) should define their authority to take decisions with regard to their responsibilities.</p> <p>The wholesale distributor should give the designated responsible person(s) the defined authority, adequate resources and responsibility needed to fulfil their duties.</p>	<p>2.3.3 任命された責任者の職務記述書には、その責任に関して決定を行う権限を定めること。</p> <p>卸売販売業者は、任命された責任者に対し、その業務を遂行するために必要な権限、十分な資源及び責任を付与すること。</p>
<p>2.3.4 Designated responsible person(s) should carry out their duties in such a way</p>	<p>2.3.4 任命された責任者は、当該卸売販売業者が GDP の遵守を証明することができ、公</p>

<p>as to ensure that the wholesale distributor can demonstrate GDP compliance and that public service obligations are met.</p>	<p>共サービスの義務が果たせることを確実に保証できる方法で、その業務を遂行すること。</p>
<p>2.3.5 The responsibilities of the designated responsible person(s) include but are not limited to:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. ensuring that a quality management system is implemented and maintained; ii. focusing on the management of authorised activities and the accuracy and quality of records; iii. ensuring that initial and continuous training programmes are implemented and maintained; iv. coordinating and promptly performing any recall operations for medicinal products; v. ensuring that relevant customer complaints are dealt with effectively; vi. ensuring that suppliers and customers are approved; vii. approving any subcontracted activities which may impact on GDP; viii. ensuring that self-inspections are performed at appropriate regular intervals following a prearranged programme and necessary corrective measures are put in place; ix. keeping appropriate records of any delegated duties; x. deciding on the final disposition of returned, rejected, recalled or falsified products; xi. approving any returns to saleable stock; xii. ensuring that any additional requirements imposed on certain products 	<p>2.3.5 任命された責任者の責任は以下に示すが、これに限定されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 品質マネジメントシステムが実施され、維持されることを保証する ii. 権限を与えられた業務の管理及び記録の正確さと記録の質に焦点をあてる iii. 導入及び継続的教育訓練プログラムが実施され、維持されていることを保証する iv. 医薬品のあらゆる回収作業を取り仕切り、迅速に実施する v. 関連する販売先からのクレームを適切に処理することを保証する vi. 仕入先及び販売先が承認されていることを保証する vii. GDPに影響を及ぼす可能性のあるすべての下請け業務を承認する viii. 自己点検があらかじめ定められたプログラムに従い、適切かつ定期的な間隔で実施され、必要な是正措置が講じられることを保証する ix. 委任した業務については、適切な記録を保管する x. 返品、出荷できなくなった製品、回収された製品または偽造医薬品の最終処分を決定する xi. 返却品を販売可能在庫に戻す際には、その承認を行う xii. 国の規制により特定の製品に課せられた追加要件が遵守されることを保証する

by national legislation are adhered to.	
2.4. Training	2.4. 教育訓練
2.4.1 All personnel involved in wholesale distribution activities should be trained on the requirements of GDP. They should have the appropriate competence and experience prior to commencing their tasks.	2.4.1 卸売販売の業務に関与するすべての職員は、 GDP の要求事項に関する教育訓練を受講すること。 職員は、各自の職務を開始する前に、適切な能力及び経験を有すること。
2.4.2 Personnel should receive initial and continuing training relevant to their role, based on written procedures and in accordance with a written training programme. Designated responsible person(s) should also maintain their competence in GDP through regular training.	2.4.2 職員は、手順書に基づき、また文書化された教育訓練プログラムに従い、各自の役割に関連のある導入及び継続的教育訓練を受けること。 任命された責任者も、定期的な教育訓練を通じて GDP に関する能力を維持すること。
2.4.3 In addition, training should include aspects of product identification and avoidance of falsified medicines entering the supply chain.	2.4.3 教育訓練には、製品の識別及び流通経路への偽造医薬品の侵入回避という側面も含めること。
2.4.4 Personnel dealing with any products which require more stringent handling conditions should receive specific training. Examples of such products include hazardous products, radioactive materials, products presenting special risks of abuse (including narcotic and psychotropic substances), and temperature-sensitive products.	2.4.4 より厳格な取扱い条件が求められる製品を取扱う職員は、特別な教育訓練を受けること。 そのような製品には、例えば、有害な製品、放射性物質、乱用されるリスクのある製品（麻薬及び向精神薬を含む）、及び温度感受性の製品がある。
2.4.5 A record of all training should be kept, and the effectiveness of training should be periodically assessed and documented.	2.4.5 すべての教育訓練記録を保管し、教育訓練の効果を定期的に評価し記録すること。
2.5. Hygiene	2.5. 衛生
Appropriate procedures relating to personnel	実施する業務に関連し、職員の衛生に関する

<p>hygiene, relevant to the activities being carried out, should be established and observed.</p> <p>Such procedures should cover health, hygiene and clothing.</p>	<p>適切な手順を作成し、それを遵守すること。</p> <p>この手順には、健康管理、衛生管理及び更衣に関する事項を含むこと。</p>
<p>CHAPTER 3 — PREMISES AND EQUIPMENT</p>	<p>第 3 章 施設及び機器</p>
<p>3.1. Principle</p>	<p>3.1. 原則</p>
<p>Wholesale distributors must have suitable and adequate premises, installations and equipment, so as to ensure proper storage and distribution of medicinal products.</p> <p>In particular, the premises should be clean, dry and maintained within acceptable temperature limits.</p>	<p>卸売販売業者は、医薬品の適切な保管及び流通を保証することができるように、適切かつ十分な施設、設備及び機器を保有する必要がある。</p> <p>特に、施設は清潔で乾燥し、許容可能な温度範囲に維持すること。</p>
<p>3.2. Premises</p>	<p>3.2. 施設</p>
<p>3.2.1 The premises should be designed or adapted to ensure that the required storage conditions are maintained.</p> <p>They should be suitably secure, structurally sound and of sufficient capacity to allow safe storage and handling of the medicinal products.</p> <p>Storage areas should be provided with adequate lighting and ventilation to enable all operations to be carried out accurately and safely.</p>	<p>3.2.1 施設は求められる保管条件を維持することを保証するように設計するか、適合していること。</p> <p>施設は適切に安全が確保され、構造的にも問題はなく、医薬品を安全に保管し取扱うだけの十分な広さを有すること。</p> <p>保管場所はすべての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気を備えること。</p>
<p>3.2.2 Where premises are not directly operated by the wholesale distributor, a written contract should be in place.</p> <p>The contracted premises should be covered by a separate wholesale distribution authorisation if required by national legislation.</p>	<p>3.2.2 卸売販売業者が直接運営していない施設では、文書化された契約を締結すること。</p> <p>国の規制で求められる場合、契約された施設は、別途、卸売販売業の許可を受けること。</p>

<p>3.2.3 Medicinal products should be stored in segregated areas which are clearly marked and have access restricted to authorised personnel.</p> <p>Any system replacing physical segregation, such as electronic segregation based on a computerised system, should provide equivalent security and should be validated.</p>	<p>3.2.3 医薬品は、明確に識別された状態で隔離された区域に保管し、立入りは権限を与えられた職員のみ限定すること。</p> <p>コンピュータ化システムに基づく電子的な隔離のような物理的な隔離に代わるシステムを用いる場合にも、同等のセキュリティを確保し、バリデートすること。</p>
<p>3.2.4 Products pending a decision as to their disposition or products that have been removed from saleable stock should be segregated either physically or through an equivalent electronic system.</p> <p>The requirement for physical segregation and storage in a dedicated area should be assessed using a risk based approach.</p> <p>At least, falsified medicinal products, expired products, recalled products, rejected products and medicinal products not authorised for the internal market must always be physically segregated.</p> <p>The appropriate degree of security should be applied in these areas to ensure that such items remain separate from saleable stock. These areas should be clearly identified.</p>	<p>3.2.4 処分保留の製品または販売可能在庫から撤去された製品は、物理的に、または同等の電子システムにより隔離すること。</p> <p>物理的な隔離及び専用保管場所の必要性についてはリスクベースで評価すること。</p> <p>少なくとも、偽造医薬品、使用期限切れの製品、回収された製品、出荷できなくなった製品及び国内で承認されていない医薬品は、常時、物理的に隔離されている必要がある。</p> <p>そのような製品が販売可能在庫から隔離された状態で維持されることを確実に保証するように、これらの区域には適切なセキュリティレベルを適用すること。これらの区域を明確に識別すること。</p>
<p>3.2.5 Special attention should be paid to the storage of products with specific handling instructions as specified in national legislation.</p> <p>Special storage conditions (and special authorisations) may be required for such products (e.g. narcotics and psychotropic substances).</p>	<p>3.2.5 国の個別の規制により特別な取扱い上の指示が定められた製品の保管については、特に注意を払うこと。そのような製品（例えば、麻薬や向精神薬）については、特別な保管条件（及び特別な許可）が要求される場合がある。</p>
<p>3.2.6 Radioactive materials and other hazardous products, as well as products</p>	<p>3.2.6 放射性物質及びその他の有害な製品は、火災または爆発の特別な安全上のリスク</p>

<p>presenting special safety risks of fire or explosion (e.g. medicinal gases, combustibles, flammable liquids and solids), should be stored in one or more dedicated areas subject to national legislation and appropriate safety and security measures.</p>	<p>がある製品（例えば、医療用ガス、可燃性 / 引火性の液体及び固体）と同様、国の規制及び適切な安全及びセキュリティのための措置に従い、1ヵ所ないしはそれ以上の専用の区域に保管すること。</p>
<p>3.2.7 Receiving and dispatch bays should protect products from prevailing weather conditions. There should be adequate separation between the receipt and dispatch and storage areas.</p> <p>Procedures should be in place to maintain control of inbound/outbound goods.</p> <p>Reception areas where deliveries are examined following receipt should be designated and suitably equipped.</p>	<p>3.2.7 受入れ区域及び発送区域は、気象条件の影響から医薬品を保護するべきである。受入れ発送及び保管の区域は適切に分離すること。</p> <p>製品の入出庫管理を維持するための手順を定めること。受領後に検品する区域を指定し、当該区域には適切な設備を備えること。</p>
<p>3.2.8 Unauthorised access to all areas of the authorised premises should be prevented. Prevention measures would usually include a monitored intruder alarm system and appropriate access control. Visitors should be accompanied by authorised personnel.</p>	<p>3.2.8 認可されたすべての施設への無許可の者の立入りを防止すること。</p> <p>通常、防止策として、侵入者探知警報システム及び適切な入退出管理を含む。外部からの訪問者には、承認された職員を同行させること。</p>
<p>3.2.9 Premises and storage facilities should be clean and free from litter and dust.</p> <p>Cleaning programmes, instructions and records should be in place. Cleaning should be conducted so as not to present a source of contamination.</p>	<p>3.2.9 施設及び保管設備は清潔に保ち、ごみや塵埃がないようにすること。</p> <p>清掃計画、指示書及び記録を作成すること。洗浄は汚染の原因を防止するよう実施すること。</p>
<p>3.2.10 Premises should be designed and equipped so as to afford protection against the entry of insects, rodents or other animals.</p> <p>A preventive pest control programme should be in place. Appropriate pest control records should be maintained.</p>	<p>3.2.10 施設は、昆虫、げっ歯類、または他の動物の侵入を防止できるように設計し、設備を整備すること。</p> <p>予防的な防虫防鼠管理手順を作成すること。適切な防虫防鼠管理記録を保持すること。</p>

<p>3.2.11 Rest, wash and refreshment rooms for employees should be adequately separated from the storage areas.</p> <p>The presence of food, drink, smoking material or medicinal products for personal use should be prohibited in the storage areas.</p>	<p>3.2.11 職員のための休憩、手洗い及び娯楽室を保管場所から適切に分離すること。</p> <p>保管場所内への飲食物、喫煙用品または私用の医薬品の持ち込みを禁止すること。</p>
<p>3.3. Temperature and environment control</p>	<p>3.3. 温度及び環境管理</p>
<p>3.3.1 Suitable equipment and procedures should be in place to check the environment where medicinal products are stored.</p> <p>Environmental factors to be considered include temperature, light, humidity and cleanliness of the premises.</p>	<p>3.3.1 医薬品を保管する環境を確認するための適切な機器及び手順を定めること。</p> <p>考慮すべき因子として、施設の温度、照明、湿度及び清潔さを含む。</p>
<p>3.3.2 An initial temperature mapping exercise should be carried out on the storage area before use, under representative conditions.</p> <p>Temperature monitoring equipment should be located according to the results of the mapping exercise, ensuring that monitoring devices are positioned in the areas that experience the extremes of fluctuations.</p> <p>The mapping exercise should be repeated for significant changes according to the results of a risk assessment exercise.</p> <p>For small premises of a few square meters which are at room temperature, an assessment of potential risks (e.g. heater / air-conditioner) should be conducted and temperature monitors placed accordingly.</p>	<p>3.3.2 保管場所の使用前に、代表的な条件下で初期の温度マッピングを実施すること。</p> <p>温度モニタリング機器は、温度マッピングの結果に従って、最も変動が大きい位置に温度センサーを配置するように設置すること。</p> <p>リスク評価の結果による重要な変更に際しては、温度マッピングを再度実施すること。</p> <p>数平方メートル程度の小規模な施設の室温に関しては、潜在的リスク（例えば、ヒーター、エアコン）の評価を実施し、その結果に応じて温度モニターを設置すること。</p>
<p>3.4. Equipment</p>	<p>3.4. 機器</p>
<p>3.4.1 All equipment impacting on storage and distribution of medicinal products should be designed, located, maintained and</p>	<p>3.4.1 医薬品の保管及び流通に影響を及ぼすすべての機器は、それぞれの目的に応じた基準で設計、設置、保守及び洗浄を行うこと。</p>

<p>cleaned to a standard which suits its intended purpose. Planned maintenance should be in place for key equipment vital to the functionality of the operation.</p>	<p>作業の機能性に不可欠な主要機器については計画的に保守を行うこと。</p>
<p>3.4.2 Equipment used to control or to monitor the environment where the medicinal products are stored should be calibrated at defined intervals based on a risk and reliability assessment.</p>	<p>3.4.2 医薬品が保管される環境の制御またはモニタリングに使用される機器は、リスク及び信頼性評価に基づき定められた間隔で校正すること。</p>
<p>3.4.3 Calibration of equipment should be traceable to a national or international measurement standard.</p> <p>Appropriate alarm systems should be in place to provide alerts when there are excursions from predefined storage conditions.</p> <p>Alarm levels should be appropriately set and alarms should be regularly tested to ensure adequate functionality.</p>	<p>3.4.3 機器の校正は、国家計量標準または国際計量標準でトレースできるものであること。</p> <p>あらかじめ定められた保管条件からの逸脱がみられた際に警告を発する適切な警報システムを備えること。</p> <p>警報のレベルを適切に設定し、適切な機能性を確保するため、警報は定期的に点検すること。</p>
<p>3.4.4 Equipment repair, maintenance and calibration operations should be carried out in such a way that the quality and integrity of the medicinal products is not compromised.</p> <p>Procedures should be in place to ensure the integrity of medicinal products are maintained in the event of equipment failure.</p>	<p>3.4.4 医薬品の品質及び完全性が損なわれることがない方法で、機器の修理、保守及び校正を実施すること。</p> <p>機器故障時に医薬品の完全性が維持されることを保証する手順書を備えること。</p>
<p>3.4.5 Adequate records of repair, maintenance and calibration activities for key equipment should be made and the results should be retained.</p> <p>Key equipment would include for example cold stores, monitored intruder alarm and access control systems, refrigerators, thermo</p>	<p>3.4.5 主要機器の修理、保守及び校正業務の適切な記録を作成し、結果を保管すること。</p> <p>主要機器には、例えば、保冷库、侵入者探知警報システム、入退室管理システム、冷蔵庫、温湿度計またはその他の温度・湿度記録</p>

<p>hygrometers, or other temperature and humidity recording devices, air handling units and any equipment used in conjunction with the onward supply chain.</p>	<p>装置、空気処理ユニット及び後続の流通経路と連動して使用される機器が含まれる。</p>
<p>3.5. Computerised systems</p>	<p>3.5. コンピュータ化システム</p>
<p>3.5.1 Before a computerised system is brought into use, it should be demonstrated, through appropriate validation or verification studies, that the system is capable of achieving the desired results accurately, consistently and reproducibly.</p>	<p>3.5.1 コンピュータ化システムの使用を開始する前に、適切なバリデーションまたはベリフィケーション試験により、当該システムによって正確に、一貫性及び再現性をもって、求められる結果が得られることを示すこと。</p>
<p>3.5.2 A written, detailed description of the system should be available (including diagrams where appropriate). This should be kept up to date.</p> <p>The document should describe principles, objectives, security measures, system scope and main features, how the computerised system is used and the way it interacts with other systems.</p>	<p>3.5.2 文書による詳細なシステムの記述（必要に応じて図を含む）を利用可能とすること。記述内容は最新の状態を維持すること。</p> <p>文書には、原則、目的、セキュリティ対策、システムの範囲及び主な特徴、コンピュータ化システムの使用法、並びに他のシステムとの相互関係を記述すること。</p>
<p>3.5.3 Data should only be entered into the computerised system or amended by persons authorised to do so.</p>	<p>3.5.3 コンピュータ化システムへのデータの入力及び変更は、権限を設定された者のみが行うこと。</p>
<p>3.5.4 Data should be secured by physical or electronic means and protected against accidental or unauthorised modifications. Stored data should be checked periodically for accessibility.</p> <p>Data should be protected by backing up at regular intervals.</p> <p>Backup data should be retained for the period stated in national legislation but at least 5 years at a separate and secure location.</p>	<p>3.5.4 データは物理的または電子的手段によって保護し、偶発的または承認されない変更から保護すること。</p> <p>保管されたデータは定期的アクセスが可能であることを確認すること。</p> <p>データを定期的にバックアップして保護すること。</p> <p>バックアップデータを分離された安全な場所で国の規制に定められた期間、ただし少なくとも5年間保管すること。</p>
<p>3.5.5 Procedures to be followed if the system</p>	<p>3.5.5 システムが故障または機能停止に至っ</p>

<p>fails or breaks down should be defined. This should include systems for the restoration of data.</p>	<p>た場合の手順を定めること。これにはデータ復元のためのシステムを含むこと。</p>
<p>3.6. Qualification and validation</p>	<p>3.6. 適格性評価及びバリデーション</p>
<p>3.6.1 Wholesale distributors should identify what key equipment qualification and/or key process validation is necessary to ensure correct installation and operation.</p> <p>The scope and extent of such qualification and/or validation activities (such as storage, pick and pack processes, transportation) should be determined using a documented risk assessment approach.</p>	<p>3.6.1 卸売販売業者は、正しい据付及び操作が行われることを保証するため、どのような主要機器の適格性評価及び/または主要なプロセスのバリデーションが必要かを特定すること。</p> <p>適格性評価及び/またはバリデーション業務（例えば、保管、選別採集(ピッキング)梱包プロセス及び輸送)の範囲と度合は、文書化されたリスク評価アプローチを用いて決定すること。</p>
<p>3.6.2 Equipment and processes should be respectively qualified and/or validated before commencing use and after any significant changes (e.g. repair or maintenance).</p>	<p>3.6.2 機器及びプロセスは、それぞれ適格性評価及び/またはバリデーションを、使用開始前及びすべての重要な変更（例えば、修理または保守）の後に実施すること。</p>
<p>3.6.3 Validation and qualification reports should be prepared summarising the results obtained and commenting on any observed deviations.</p> <p>Deviations from established procedures should be documented and further actions decided to correct deviations and avoid their reoccurrence (corrective and preventive actions).</p> <p>The principles of CAPA should be applied where necessary. Evidence of satisfactory validation and acceptance of a process or piece of equipment should be produced and approved by appropriate personnel.</p>	<p>3.6.3 バリデーション及び適格性評価の報告書は、得られた結果を要約し、観察されたいかなる逸脱に関してもコメントし、作成すること。</p> <p>定められた手順からの逸脱は記録しCAPAを決定すること。</p> <p>必要に応じてCAPAの原則を適用すること。</p> <p>プロセスまたは個々の機器について、満足すべきバリデーションと承認が得られた証拠は、適切な職員により作成され、承認されること。</p>
<p>CHAPTER 4 — DOCUMENTATION</p>	<p>第4章 文書化</p>
<p>4.1. Principle</p>	<p>4.1. 原則</p>
<p>Good documentation constitutes an essential</p>	<p>適切な文書化は品質システムに不可欠な要素</p>

<p>part of the quality system.</p> <p>Written documentation should prevent errors from spoken communication and permits the tracking of relevant operations during the distribution of medicinal products.</p> <p>Records should be made at the time each operation is undertaken.</p>	<p>である。</p> <p>文書で記載することにより口頭でのコミュニケーションによる誤りが防止され、医薬品の流通過程における関連業務の追跡が可能になる。</p> <p>記録は各作業の実施時に作成すること。</p>
<p>4.2. General</p>	<p>4.2. 一般</p>
<p>4.2.1 Documentation comprises all written procedures, instructions, contracts, records and data, in paper or in electronic form.</p> <p>Documentation should be readily available/retrievable.</p>	<p>4.2.1 文書化は、紙または電子的に関係なくすべての手順書、指図書、契約書、記録及びデータを含む。</p> <p>文書化は容易に入手可能/回収可能な状態にしておくこと。</p>
<p>4.2.2 With regard to the processing of personal data of employees, complainants or any other natural person, national legislation on the protection of individuals applies to the processing of personal data and to the free movement of such data.</p>	<p>4.2.2 職員、苦情を申し出た人物、またはその他のすべての人物の個人データの処理に関して、個人データの処理及びデータの自由な移動には、個人情報保護に関する国の規制が適用される。</p>
<p>4.2.3 Documentation should be sufficiently comprehensive with respect to the scope of the wholesale distributor's activities and in a language understood by personnel.</p> <p>It should be written in clear, unambiguous language and be free from errors.</p>	<p>4.2.3 文書は、卸売販売業者の業務範囲を十分に包括しており、職員が理解できる言語で書かれていること。</p> <p>文書は的確かつ理解しやすい言葉遣いで記載され、誤りがないものであること。</p>
<p>4.2.4 Documentation should be approved, signed and dated by designated persons, as required.</p> <p>It should not be handwritten; although, where it is necessary, sufficient space should be provided for such entries.</p>	<p>4.2.4 文書は必要に応じて責任者が承認し、署名、及び日付を記入すること。</p> <p>文書は手書きにしないこと。ただし、必要な場合には、手書きによる記入のための十分なスペースを設けること。</p>
<p>4.2.5 Any alteration made in the documentation should be signed and dated;</p>	<p>4.2.5 文書に何らかの変更を加える場合、署名及び日付を記入すること。変更を行う場</p>

<p>the alteration should permit the reading of the original information.</p> <p>Where appropriate, the reason for the alteration should be recorded.</p>	<p>合、原情報が読めるようにしておくこと。</p> <p>適宜、変更の理由を記録すること。</p>
<p>4.2.6 Documents should be retained for the period stated in national legislation but at least 5 years.</p> <p>Personal data should be deleted or anonymised as soon as their storage is no longer necessary for the purpose of distribution activities.</p>	<p>4.2.6 文書は国の規制に定められた期間保管されることが求められるが、その期間は少なくとも5年とする。</p> <p>個人情報、流通業務の目的に対して保管の必要がなくなり次第、削除または匿名化すること。</p>
<p>4.2.7 Each employee should have ready access to all necessary documentation for the tasks executed.</p>	<p>4.2.7 各職員は、職務を遂行するために、必要な文書すべてをいつでも閲覧できるようにしておくこと。</p>
<p>4.2.8 Attention should be paid to using valid and approved procedures.</p> <p>Documents should have unambiguous content; title, nature and purpose should be clearly stated.</p> <p>Documents should be reviewed regularly and kept up to date. Version control should be applied to procedures.</p> <p>After revision of a document a system should exist to prevent inadvertent use of the superseded version.</p> <p>Superseded or obsolete procedures should be removed from workstations and archived.</p>	<p>4.2.8 有効かつ承認済みの手順を用いるよう注意すること。</p> <p>文書は明白な内容とし、表題、性質及び目的が明確であること。</p> <p>文書を定期的にレビューし、最新の状態に保つこと。手順書には版管理を適用すること。</p> <p>文書を改訂した後に旧版の誤使用を防ぐためのシステムを構築すること。</p> <p>旧版または廃版となった手順書は作業場所から撤去し、別途保管すること。</p>

<p>4.2.9 Records must be kept either in the form of purchase/sales invoices, delivery slips, or on computer or any other form, for any transaction in medicinal products received or supplied.</p> <p>Records must include at least the following information: date; name of the medicinal product; quantity received, supplied; name and address of the supplier, customer, or consignee, as appropriate; and batch number , expiry date, as required by national legislation .</p> <p>Records are made contemporaneously and if handwritten, in clear, legible and indelible handwriting.</p>	<p>4.2.9 医薬品の受領、供給に関するすべての取引の記録は、購入/販売送り状（インボイス）または納品書の形で保管されるか、若しくはコンピュータまたは他の何らかの形式で保存する必要がある。</p> <p>記録には少なくとも以下の情報を含む必要がある：日付、医薬品の名称、受領量又は供給量、仕入先、販売先又は荷受人（該当するもの）の名称及び住所、並びに国の規制で必要とされる医薬品のバッチ番号、使用期限</p> <p>記録は遅滞なく、手書きの場合は明瞭で読みやすく消せないように記載すること。</p>
<p>CHAPTER 5 — OPERATIONS</p>	<p>第 5 章 業務の実施（オペレーション）</p>
<p>5.1. Principle</p>	<p>5.1. 原則</p>
<p>All actions taken by wholesale distributors should ensure that the identity of the medicinal product is not lost and that the wholesale distribution of medicinal products is performed according to the information on the outer packaging.</p> <p>The wholesale distributor should use all means available to minimise the risk of falsified medicinal products entering the legal supply chain.</p> <p>All medicinal products distributed in the intended market by a wholesale distributor must be appropriately authorised by the national authorities.</p> <p>All key operations described below should be fully described in the quality system in appropriate documentation.</p>	<p>卸売販売業者が実施するすべての行為は、医薬品の同一性が失われることなく、医薬品の卸売販売業務が外装に表示された情報に従って実施されていることを保証すること。</p> <p>卸売販売業者は、可能な限りあらゆる手段を講じ、偽造医薬品が正規流通経路に混入する危険性を最小限に抑えること。</p> <p>卸売販売業者の意図した市場で流通する医薬品は適切に各国の当局の承認を受けることが必要である。</p> <p>以下に記載した主要な作業は品質システムの中で適切な文書化により記載すること。</p>
<p>5.2. Qualification of suppliers</p>	<p>5.2. 供給業者の適格性評価</p>

<p>5.2.1 Wholesale distributors must obtain their supplies of medicinal products only from persons who are themselves in possession of a wholesale distribution authorisation, or who are in possession of a manufacturing authorisation which covers the product in question.</p>	<p>5.2.1 卸売販売業者は、卸売販売業の許可を受けた者、または当該製品を対象とする製造承認を保有する者から医薬品の供給を受ける必要がある。</p>
<p>5.2.2 Where medicinal products are obtained from another wholesale distributor the receiving wholesale distributor must verify that the supplier complies with the principles and guidelines of good distribution practices and that they hold a license.</p>	<p>5.2.2 医薬品を他の卸売販売業者から入手する場合、受領側の卸売販売業者は供給業者が本ガイドラインを遵守していることを確認し、然るべき許可を受けていることを確認する必要がある。</p>
<p>5.2.3 Appropriate qualification and approval of suppliers should be performed prior to procurement of any medicinal products. This should be controlled by a procedure and the results documented and periodically rechecked using a risk based approach.</p>	<p>5.2.3 医薬品の購入に先立ち、供給業者の適切な適格性評価及び承認を行うこと。</p> <p>この業務は手順書に従って管理し、その結果を記録し、リスクベースアプローチにより定期的に再確認すること。</p>
<p>5.2.4 When entering into a new contract with new suppliers the wholesale distributor should carry out ‘due diligence’ checks in order to assess the suitability, competence and reliability of the other party. Attention should be paid to:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. the reputation or reliability of the supplier; ii. offers of medicinal products more likely to be falsified; iii. large offers of medicinal products which are generally only available in limited quantities; iv. diversity of products handled by supplier; v. and out-of-range prices. 	<p>5.2.4 新規供給業者と新たに契約を締結する際には、供給業者の適格性、能力及び信頼度評価のため、卸売販売業者は契約前多面調査を実施すること。特に、以下の点に注意を払うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 当該供給業者の評判または信頼度 ii. 偽造医薬品である可能性が高い製品の供給の申し出 iii. 一般に入手可能な量が限られている医薬品の大量の供給の申し出 iv. 供給会社により取り扱われる製品の多様性 v. 想定外の価格

<p>5.3. Qualification of customers</p>	<p>5.3. 顧客の適格性評価</p>
<p>5.3.1 Wholesale distributors must ensure they supply medicinal products only to persons who are themselves in possession of a wholesale distribution authorisation or who are authorised or entitled to supply medicinal products to the public or otherwise authorised to procure medicinal products from a distributor (for example medicinal products intended for clinical trials).</p>	<p>5.3.1 卸売販売業者は、卸売販売業の許可を受けた者、若しくは大衆に対する医薬品供給の許可を受けた者又は資格を有する者、他に物流業者から購入する資格(例えば臨床試験用の医薬品)を持っている人物に対してのみ、医薬品を供給することを保証する必要がある。</p>
<p>5.3.2 Checks and periodic rechecks may include: requesting copies of customer’s authorisations, verifying status on an authority website, requesting evidence of qualifications or entitlement according to national legislation.</p>	<p>5.3.2 確認及び定期的な再確認を行う事項として、顧客の許可証の写しの請求、当局のウェブサイトによる承認状況の確認、国の規制に準拠した適格性または資格を示す証拠の請求等がある。</p>
<p>5.3.3 Wholesale distributors should monitor their transactions and investigate any irregularity in the sales patterns of medicinal products at risk of diversion (e.g. narcotics, psychotropic substances).</p> <p>Unusual sales patterns that may constitute diversion or misuse of medicinal product should be investigated and reported to competent authorities where necessary.</p> <p>Steps should be taken to ensure fulfilment of any public service obligation imposed upon them.</p>	<p>5.3.3 卸売販売業者はその取引状況を監視し、横流しの危険性がある医薬品（例えば麻薬、向精神物質）の販売パターンの異常について調査すること。</p> <p>医薬品の横流しまたは不適正使用の可能性があるとされる異常な販売パターンが見られる場合は調査し、必要な場合は所轄当局に報告すること。</p> <p>卸売販売業者に課せられた公共サービス上の義務を確実に履行するための対策を講じること。</p>
<p>5.4. Receipt of medicinal products</p>	<p>5.4. 医薬品の受領</p>
<p>5.4.1 The purpose of the receiving function is to ensure that the arriving consignment is correct, that the medicinal products originate from approved suppliers and that they have not been visibly damaged during transport.</p>	<p>5.4.1 受入業務の目的は、到着した積荷が正しいこと、医薬品が承認された供給業者から出荷されたものであり、輸送中に目視で確認できるような損傷を受けていないことを確実に保証することにある。</p>

<p>5.4.2 Medicinal products requiring special handling, storage or security measures should be prioritised and once appropriate checks have been conducted they should be immediately transferred to appropriate storage facilities.</p>	<p>5.4.2 保管条件またはセキュリティのための特別な取扱いを必要とする医薬品は、優先的に処理し、適切な確認を行った後、直ちに適切な保管設備に移送すること。</p>
<p>5.4.3 Batches of medicinal products should not be transferred to saleable stock before assurance has been obtained in accordance with written procedures, that they are authorised for sale.</p>	<p>5.4.3 医薬品のバッチは手順書に基づいて販売承認が得られるまで販売可能な在庫品に移動しないこと。</p>
<p>5.4.4 If a falsified product is suspected, the batch should be segregated and reported to competent authorities as required by national legislation.</p>	<p>5.4.4 偽造が疑われる製品はそのバッチを隔離し、国の規制に従い所轄当局に報告すること。</p>
<p>5.5. Storage</p>	<p>5.5. 保管</p>
<p>5.5.1 Medicinal products and, if necessary, healthcare products should be stored separately from other products likely to alter them and should be protected from the harmful effects of light, temperature, moisture and other external factors. Particular attention should be paid to products requiring specific storage conditions.</p>	<p>5.5.1 医薬品、及び必要な場合、ヘルスケア製品は、それらに影響が及ぼす可能性のある他の製品と隔離保管するとともに、光、温度、湿気、その他の外部要因による有害な影響から保護すること。</p> <p>特別な保管条件を必要とする製品には特に注意を払うこと。</p>
<p>5.5.2 Incoming containers of medicinal products should be cleaned, if necessary, before storage.</p> <p>Any activities performed on the incoming goods (e.g. fumigation) should not impact on the quality of the medicinal products.</p>	<p>5.5.2 入荷した医薬品の容器は、必要に応じて保管前に清浄化すること。</p> <p>入庫品に対するすべての業務(例えば燻蒸)は医薬品の品質に影響を与えないようにすること。</p>
<p>5.5.3 Warehousing operations must ensure appropriate storage conditions are maintained and allow for appropriate security of stocks.</p>	<p>5.5.3 倉庫の運用は、適切に保管条件が維持され在庫品のセキュリティを確実にする必要がある。</p>

<p>5.5.4 Stock should be rotated according to the first expiry, first out (FEFO) principle. Exceptions should be documented.</p>	<p>5.5.4 在庫は使用期限順先出し（FEFO）の原則に従って管理すること。 逸脱は記録すること。</p>
<p>5.5.5 Medicinal products should be handled and stored in such a manner as to prevent spillage, breakage, contamination and mix-ups.</p> <p>Medicinal products should not be stored directly on the floor unless the package is designed to allow such storage (such as for some medicinal gas cylinders).</p>	<p>5.5.5 医薬品は、漏出、破損、汚染及び混同を防止するような方法で取り扱い、保管すること。</p> <p>一部の医療用ガス容器等、床の上で保管できるように包装が設計されている場合を除き、医薬品を直接床に置いて保管しないこと。</p>
<p>5.5.6 Medicinal products that are nearing their expiry date/shelf life should be withdrawn immediately from saleable stock.</p>	<p>5.5.6 使用期限 / 保存期限が近づいた医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。</p>
<p>5.5.7 Stock inventories should be performed regularly taking into account national legislation requirements.</p> <p>Stock irregularities should be investigated, documented and reported to the competent authorities when needed.</p>	<p>5.5.7 国の規制の要求事項を考慮して、定期的に在庫の棚卸を実施すること。</p> <p>在庫の異常は調査、記録し、必要な場合は所轄当局に報告すること。</p>
<p>5.6. Destruction of obsolete goods</p>	<p>5.6. 使用期限 / 保存期間が過ぎた製品の廃棄</p>
<p>5.6.1 Medicinal products intended for destruction should be appropriately identified, held separately and handled in accordance with a written procedure.</p>	<p>5.6.1 廃棄予定の医薬品は適切に識別し、隔離して一時保管し、手順書に従って取り扱うこと。</p>
<p>5.6.2 Destruction of medicinal products should be in accordance with national or international requirements for handling, transport and disposal of such products.</p>	<p>5.6.2 医薬品の廃棄は、それら製品の取扱い、輸送及び処分に関する国の要求事項または国際的要求事項に従って行うこと。</p>
<p>5.6.3 Records of all destroyed medicinal products should be retained for a defined period.</p>	<p>5.6.3 廃棄したすべての医薬品の記録を、定められた期間にわたって保持すること。</p>
<p>5.7. Picking</p>	<p>5.7.ピッキング</p>
<p>Controls should be in place to ensure the</p>	<p>正しい製品がピッキングされたことを確実に</p>

<p>correct product is picked.</p> <p>The product should have an appropriate remaining shelf life when it is picked.</p>	<p>保証するため、管理を行うこと。</p> <p>ピッキングされた際、製品には適切な使用期間が残っていること。</p>
<p>5.8. Supply</p>	<p>5.8. 供給</p>
<p>For all supplies, a document (e.g. delivery note/packing list) must be enclosed stating the date; name and pharmaceutical dosage form of the medicinal product, batch number, expiry date, as required by national legislation; quantity supplied; name and address of the supplier, name and delivery address of the consignee (actual physical storage premises, if different) and applicable transport and storage conditions.</p> <p>Records should be kept so that the actual location of the product can be known.</p>	<p>すべての供給品において、日付；国の規制で要求される医薬品名及び剤形、バッチ番号及び使用期限；供給数量；仕入先の名称及び住所、荷受人の名称、配達先住所（荷受人の住所と異なる場合、実際の保管場所）、並びに適用される輸送条件及び保管条件を記載した文書（例えば、納品通知書/ピッキングリスト等）を同封すること。</p> <p>当該製品の実際の所在場所が特定できるように、記録を保管すること。</p>
<p>5.9. Import and export</p>	<p>5.9. 輸入及び輸出</p>
<p>5.9.1 Import and export activities should be conducted in accordance with national legislation and with international guidelines or standards when appropriate.</p> <p>This is also the case if the wholesale distributor is holding medicinal product in a free zone.</p> <p>Wholesalers should take the appropriate measures in order to prevent medicinal products not authorised for the internal market and intended for export from reaching the internal market.</p>	<p>5.9.1 輸入及び輸出業務は該当する国の規制及び国際的なガイドラインや基準に従って実施すること。</p> <p>これは卸売販売業者が保税地区に医薬品を保管している場合も同様である。</p> <p>卸売販売業者は域内市場で承認されていない医薬品を輸出しようとする場合に域内市場へ入らない様適切な方策を講じること。</p>
<p>5.9.2 Where wholesale distributors obtain/supply medicinal products from/to other countries, they must ensure that entities are authorised or entitled to supply/receive medicinal products in accordance with the applicable legal and</p>	<p>5.9.2 卸売販売業者が医薬品を他国から入手したり、他国へ供給する場合、卸売販売業者は関係国の該当する法令及び行政規定に従った医薬品の供給/受領の承認、或いは資格を持っていることを確実にする必要がある。</p>

<p>administrative provisions of the countries concerned.</p>	
<p>CHAPTER 6 — COMPLAINTS, RETURNS, SUSPECTED FALSIFIED MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICINAL PRODUCT RECALLS</p>	<p>第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品、及び回収</p>
<p>6.1. Principle</p>	<p>6.1. 原則</p>
<p>All complaints, returns, suspected falsified medicinal products and recalls must be recorded and handled carefully according to written procedures.</p> <p>Records should be made available to the competent authorities.</p> <p>An assessment of returned medicinal products should be performed by designated personnel before any approval for resale.</p> <p>A consistent approach by all partners in the supply chain is required in order to be successful in the fight against falsified medicinal products.</p>	<p>すべての苦情、返品、偽造が疑われる医薬品及び回収については、記録し、手順書に従って注意深く取り扱う必要がある。</p> <p>記録は所轄当局による閲覧を可能にしておくこと。</p> <p>返却された医薬品が再販売される場合、任命された職員によって事前に評価を実施すること。</p> <p>偽造医薬品を撲滅するためには、流通経路におけるすべての関係者による一貫したアプローチが必要とされる。</p>
<p>6.2. Complaints</p>	<p>6.2. 苦情</p>
<p>6.2.1 Complaints should be recorded with all the original details.</p> <p>A distinction should be made between complaints related to the quality of a medicinal product and those related to distribution.</p> <p>In the event of a complaint about the quality of a medicinal product and a potential product defect, the manufacturer and/or marketing authorisation holder should be informed without delay.</p> <p>Any product distribution complaint should be thoroughly investigated to identify the origin of or reason for the complaint.</p>	<p>6.2.1 苦情は、すべての詳細な原情報を含めて記録すること。</p> <p>製品の品質に関連する苦情と流通に関連する苦情とは区別すること。</p> <p>製品の品質に関する苦情及び製品欠陥の可能性がある場合、遅滞なく製造業者及び/または製造販売業者に通知すること。</p> <p>製品の流通に関連する苦情は、苦情の原因または理由を特定するために徹底的に調査すること。</p>

<p>6.2.2 If a defect relating to a medicinal product is discovered or suspected, consideration should be given to whether other batches of the product should also be investigated.</p>	<p>6.2.2 製品の欠陥が見いだされた或いは疑われる場合、製品の他のバッチも調査することを考慮すること。</p>
<p>6.2.3 A person should be appointed to handle complaints.</p>	<p>6.2.3 苦情処理を行う担当を任命すること。</p>
<p>6.2.4 If necessary, appropriate follow-up actions (including CAPA) should be taken after investigation and evaluation of the complaint, including where required notification to the national competent authorities.</p>	<p>6.2.4 必要に応じ、苦情調査及び評価後に適切なフォローアップ措置（CAPAを含む）を講じること。これには、国の所轄当局への必要な連絡が含まれる。</p>
<p>6.3. Returned medicinal products</p>	<p>6.3. 返却された医薬品</p>
<p>6.3.1 Returned products must be handled according to a written, risk based process taking into account the product concerned, any specific storage requirements and the time elapsed since the medicinal product was originally dispatched.</p> <p>Returns should be conducted in accordance with national legislation, and contractual arrangements between the parties.</p> <p>A record/ list of returned goods must be maintained.</p>	<p>6.3.1 返却された製品は、該当製品の保管に関する特別な要求事項、当該医薬品が最初に出荷されてからの経過時間等を考慮して、文書化された、リスクに基づくプロセスに従って取り扱う必要がある。</p> <p>返品は、国の規制及び関係者間の契約書に従って行うこと。</p> <p>記録/返品リストを保持する必要がある。</p>
<p>6.3.2 Medicinal products which have left the premises of the distributor should only be returned to saleable stock if all of the following are confirmed:</p> <p>i. the medicinal products are in their unopened and undamaged secondary packaging and are in good condition; have not expired and have not been recalled;</p> <p>ii. medicinal products returned from a customer not holding a wholesale</p>	<p>6.3.2 流通業者の施設から発送された医薬品は、以下のすべてが確認された場合にのみ販売可能在庫に戻すことができる。</p> <p>i. 当該医薬品の二次包装が未開封で損傷がなく、良好な状態であり、使用期限内で回収品ではない場合</p> <p>ii. 卸売販売業の許可を持たない販売先、または大衆に対する医薬品を供給する許可を受</p>

<p>distribution authorisation or from pharmacies authorised to supply medicinal products to the public should only be returned to saleable stock if they are returned within an acceptable time limit, for example 10 days;</p> <p>iii. it has been demonstrated by the customer that the medicinal products have been transported, stored and handled in compliance with the specific storage requirements;</p> <p>iv. they have been examined and assessed by a sufficiently trained and competent person authorised to do so;</p> <p>.the distributor has reasonable evidence that the product was supplied to that customer (via copies of the original delivery note or by referencing invoice numbers/batch numbers, expiry date etc., as required by national legislation), and that there is no reason to believe that the product has been falsified.</p>	<p>けている薬局から返却された医薬品であり、許容される期限内（例えば10日以内）に返品された場合</p> <p>iii. 当該医薬品の保管に関する特別な要求事項に従って輸送、保管及び取扱いが行われたことが販売先によって証明されている場合</p> <p>iv. 当該医薬品が、十分な教育訓練を受け、能力があり、検査及び評価の権限を与えられた者によって検査され、評価されている場合</p> <p>v. 当該流通業者は当該製品をその販売先に供給したことを示す合理的な証拠（国の規制によって要求される納品書の原本の写しまたは送り状番号/バッチ番号の参照、使用期限等）を有しており、その製品が偽造されたと信じるべき理由がない場合</p>
<p>6.3.3 Moreover, for medicinal products requiring specific temperature storage conditions, returns to saleable stock can only be made if there is documented evidence that the product has been stored under the authorised storage conditions throughout the entire time.</p> <p>If any deviation has occurred a risk assessment has to be performed, on which basis the integrity of the product can be demonstrated.</p> <p>The evidence should cover:</p> <p>i. delivery to customer;</p> <p>ii. examination of the product;</p>	<p>6.3.3 更に、特別な保管温度条件が必要とされる医薬品の場合、当該製品が全期間にわたって承認された保管条件の下にあったことを示す文書化された証拠が存在する場合に限り、販売可能在庫に戻すことができる。</p> <p>何らかの逸脱が生じた場合は、リスク評価を実施し、その結果に基づいて完全性を立証すること。</p> <p>以下について証拠を得ること。</p> <p>i. 販売先への輸送</p>

<p>iii. opening of the transport packaging;</p> <p>iv. return of the product to the packaging;</p> <p>v. collection and return to the distributor;</p> <p>vi. record of temperature readings during transportation;</p> <p>vii. return to the distribution site refrigerator.</p>	<p>ii. 製品の検査</p> <p>iii. 輸送用梱包の開梱</p> <p>iv. 製品の再梱包のための返送</p> <p>v. 引取り及び流通業者への返送</p> <p>vi. 輸送中の温度の読み取り記録</p> <p>vii. 流通業者の施設の冷蔵庫への返送</p>
<p>6.3.4 Products returned to saleable stock should be placed such that the ‘first expired first out’ (FEFO) system operates effectively.</p>	<p>6.3.4 製品を販売可能在庫に戻す場合、「使用期限順先出し」(FEFO) システムが有効に機能する場所に収容すること。</p>
<p>6.3.5 Stolen products that have been recovered cannot be returned to saleable stock and sold to customers.</p>	<p>6.3.5 盗難に遭い、回収された製品は、販売可能在庫に戻して販売先に販売することはできない。</p>
<p>6.4. Falsified medicinal products</p>	<p>6.4. 偽造医薬品</p>
<p>6.4.1 The sale and distribution of a suspected falsified medicinal product should be suspended immediately.</p>	<p>6.4.1 偽造の疑いのある製品の販売及び輸送は直ちに中断すること。</p>
<p>6.4.2 Wholesale distributors must immediately inform the competent authority and the marketing authorisation holder of any medicinal products they identify as falsified or suspect to be falsified and act on the instructions as specified by the competent authority.</p> <p>A procedure should be in place to this effect. It should be recorded with all the original details and investigated.</p>	<p>6.4.2 偽造医薬品または偽造の疑いのある医薬品が特定された場合、卸売販売業者は直ちに所轄当局及び販売承認所持者に通知し、管轄当局により決定された指示通りに行動する必要がある。</p> <p>この点に関する手順を定めること。すべての詳細な原情報を記録し、調査すること。</p>
<p>6.4.3 Any falsified medicinal products found in the supply chain should immediately be physically segregated and stored in a dedicated area away from all other medicinal products and be appropriately labelled.</p> <p>All relevant activities in relation to such products should be documented and records</p>	<p>6.4.3 流通経路において発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離し、他のすべての医薬品から離れた専用区域に保管し、適切に表示すること。</p> <p>このような製品に関連するすべての業務を文書化し、記録を保持すること。</p>

<p>retained.</p>	
<p>6.4.4 Upon confirmation as a falsified medicinal product, a formal decision should be taken on removal of such product from the market, ensuring that it does not re-enter the supply chain, including retention of any samples necessary for public health, regulatory, or legal needs and arrangements for its disposal.</p> <p>All related decisions should be appropriately documented.</p>	<p>6.4.4 偽造医薬品だと認められた場合は、それらが流通経路に再度混入しないことを保証するため、公衆衛生あるいは規制に必要なサンプルの保管を含め、このような製品を市場から撤去すること、あるいは、その廃棄に関する法的必要性及び手続について、正式に決定すること。</p> <p>すべての関連する決定は適切に記録すること。</p>
<p>6.5. Medicinal product recalls</p>	<p>6.5. 医薬品の回収</p>
<p>6.5.1 There should be documentation and procedures in place to ensure traceability of products received and distributed, to facilitate product recall.</p>	<p>6.5.1 製品回収を促進するため、受領及び輸送される製品のトレーサビリティを保証するための文書と手順書を整備すること。</p>
<p>6.5.2 In the event of a product recall, all customers to whom the product has been distributed shall be informed with the appropriate degree of urgency and clear actionable instructions.</p>	<p>6.5.2 製品回収の際は、製品が輸送されたすべての販売先に、適切な緊急度により、明確な行動指針とともに連絡すること。</p>
<p>6.5.3 The national regulatory authority should be informed of all product recalls. If the product is exported, the overseas counterparts and/or regulatory authorities must be informed of the recall as required by national legislation.</p>	<p>6.5.3 所轄当局にはすべての回収を連絡すること。製品が輸出された場合は海外相手先及びまたは所轄当局に国の規制の要求に従い回収を連絡する必要がある。</p>
<p>6.5.4 The effectiveness of the arrangements for product recall should be evaluated regularly (at least annually).</p>	<p>6.5.4 製品回収に関する取決めの有効性を定期的に（少なくとも年1回）評価すること。</p>

<p>6.5.5 Recall operations should be capable of being initiated promptly and at any time.</p>	<p>6.5.5 回収業務は迅速に、いつでも開始できるようにしておくこと。</p>
<p>6.5.6 The distributor must follow the instructions of a recall message, which should be approved, if required, by the competent authorities.</p>	<p>6.5.6 流通業者は回収情報の指示に従う必要がある。必要な場合、回収情報は所轄当局の承認を受けること。</p>
<p>6.5.7 Any recall operation should be recorded at the time it is carried out. Records should be made readily available to the competent authorities.</p>	<p>6.5.7 すべての回収業務は、それが実施された時に記録すること。 記録はすぐに所轄当局に提出できるようにしておくこと。</p>
<p>6.5.8 The distribution records should be readily accessible to the person(s) responsible for the recall, and should contain sufficient information on distributors and directly supplied customers (with addresses, phone and/or fax numbers inside and outside working hours, batch numbers as required by national legislation and quantities delivered), including those for exported products and medicinal product samples (if permitted by national legislation).</p>	<p>6.5.8 流通の記録は回収の責任者がすぐに関連できるようにしておき、輸出された製品及び医薬品試供品（国の規制により認められる場合）も含め、流通業者及び直接供給した販売先に関する十分な情報（住所、就業時間内及び時間外の電話及び/またはファックス番号、国の規制により求められるバッチ番号、納入数量）を含めること。</p>
<p>6.5.9 The progress of the recall process should be recorded for a final report including reconciliation of the recalled product.</p>	<p>6.5.9 回収プロセスの進捗状況は回収製品の収支合せを含め最終報告として記録すること。</p>
<p>CHAPTER 7 — OUTSOURCED ACTIVITIES</p>	<p>第7章 外部委託業務</p>
<p>7.1. Principle</p>	<p>7.1. 原則</p>
<p>Any activity covered by the GDP Guide that is outsourced should be correctly defined, agreed and controlled in order to avoid misunderstandings which could affect the integrity of the product. There must be a written Contract between the Contract Giver and the Contract Acceptor which clearly</p>	<p>本ガイドラインの対象となる業務のうち外部委託するすべての業務は、製品の完全性に影響を及ぼす可能性のある誤解を避けるため、正確に定義、合意、管理すること。契約委託者と契約受託者の間で、各当事者の義務を明確に定めた書面による契約を締結する必要がある。</p>

establishes the duties of each party.	
7.2. Contract Giver	7.2. 契約委託者
7.2.1 The Contract Giver is responsible for the activities contracted out.	7.2.1 契約委託者は外部委託する業務に対して責任を負う。
7.2.2 The Contract Giver is responsible for assessing the competence of the Contract Acceptor to successfully carry out the work required and for ensuring by means of the contract and through audits that the principles and guidelines of GDP are followed. An audit of the Contract Acceptor should be performed before commencement of, and whenever there has been a change to, the outsourced activities. The requirement for audit and frequency should be defined based on risk depending on the nature of the outsourced activities. Audits should be permitted at any time.	7.2.2 契約者は、必要とされる業務を適切に遂行する上での契約受託者の能力を評価し、契約書及び監査を通じて、 GDP の原則及びガイドラインが遵守されることを保証する責任を負う。 契約受託者の監査は、外部委託する業務の開始前、及び何らかの変更が生じた時点で実施すること。 監査の要求及び頻度は、外部委託する業務の性質に応じたリスクに基づいて定めること。監査は随時実施できるようにしておくこと。
7.2.3 The Contract Giver should provide the Contract Acceptor with all the information necessary to carry out the contracted operations in accordance with the specific product requirements and any other relevant requirements.	7.2.3 契約委託者は、契約受託者が、当該製品に関する特別な要求事項及びその他の関連の要求事項に従って委託された業務を実施するために必要とされるすべての情報を、契約受託者に提供すること。
7.3. Contract Acceptor	7.3. 契約受託者
7.3.1 The Contract Acceptor is responsible for the activities covered by GDP and delegated by the Contract Giver.	7.3.1 契約受託者は GDP に含まれる業務及び契約委託者から委託された業務について責任を持つ。
7.3.2 The Contract Acceptor should have adequate premises and equipment, procedures, knowledge and experience, and competent personnel to carry out the work ordered by the Contract Giver.	7.3.2 契約受託者は、契約委託者から受託した業務を遂行できるように、適切な施設及び機器、手順、知識及び経験、及び適任な職員を有していること。

<p>7.3.3 The Contract Acceptor should not pass to a third party any of the work entrusted to him under the contract without the Contract Giver's prior evaluation and approval of the arrangements and an audit of the third party by the Contract Giver or the Contract Acceptor.</p> <p>Arrangements made between the Contract Acceptor and any third party should ensure that the wholesale distribution information is made available in the same way as between the original Contract Giver and Contract Acceptor.</p>	<p>7.3.3 契約受託者は、第三者への業務の再委託に対する契約委託者による事前の評価及び認証を受け、かつ当該第三者が契約委託者または契約受託者による監査を受けるまでは、契約書に基づいて委託されたいかなる業務も第三者に再委託しないこと。</p> <p>契約受託者と第三者の間でなされる取決めは、卸売販売に関する情報が、原契約者と契約受託者の間と同じように利用できることを確実に保証すること。</p>
<p>7.3.4 The Contract Acceptor should refrain from any activity which may adversely affect the quality of the product(s) handled for the Contract Giver.</p>	<p>7.3.4 契約受託者は、契約委託者のために取り扱う製品の品質に有害な影響を及ぼす可能性のあるいかなる業務も避けること。</p>
<p>7.3.5 The Contract Acceptor must forward any information that can influence the quality of the product(s) to the Contract Giver in accordance with the requirement of the contract.</p>	<p>7.3.5 契約受託者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるいかなる情報も、契約書の要求事項に従って契約委託者に送付する必要がある。</p>
<p>CHAPTER 8 — SELF-INSPECTIONS</p>	<p>第8章 — 自己点検</p>
<p>8.1. Principle</p>	<p>8.1. 原則</p>
<p>Self-inspections should be conducted in order to monitor implementation and compliance with GDP principles and to propose necessary corrective measures.</p>	<p>GDPの原則の実施及び遵守を監視し、必要な是正措置を提案するために、自己点検を実施すること。</p>
<p>8.2. Self-inspections</p>	<p>8.2. 自己点検</p>
<p>8.2.1 A self-inspection programme should be implemented covering all aspects of GDP and compliance with the regulations, guidelines and procedures within a defined time frame. Self-inspections may be divided into several individual self-inspections of</p>	<p>8.2.1 自己点検プログラムは、定められた期間内において、GDPのすべての側面及び規制、ガイドライン及び手順の遵守状況を対象として実施すること。自己点検は、限られた範囲に分割して実施してもよい。</p>

limited scope.	
<p>8.2.2 Self-inspections should be conducted in an impartial and detailed way by designated competent company personnel.</p> <p>Audits by independent external experts may also be useful but may not be used as a substitute for self-inspection.</p>	<p>8.2.2 自己点検は、任命された適格な自社の職員が公平かつ詳細に実施すること。</p> <p>独立した外部専門家による監査も有用であると思われるが、自己点検に代用することはできない。</p>
<p>8.2.3 All self-inspections should be recorded. Reports should contain all the observations made during the inspection.</p> <p>A copy of the report should be provided to the management and other relevant persons.</p> <p>In the event that irregularities and/or deficiencies are observed, their cause should be determined and the corrective and preventive actions (CAPA) should be documented and followed up.</p>	<p>8.2.3 すべての自己点検を記録すること。報告書には検査時に認められたすべての観察事項を含めること。</p> <p>報告書の写しを経営陣及びその他の関係者に提出すること。不備及び/または欠陥が認められた場合、原因を明らかにし、CAPAを文書化し、フォローアップを行うこと。</p>
CHAPTER 9 — TRANSPORTATION	第9章 輸送
9.1. Principle	9.1. 原則
<p>9.1.1 It is the responsibility of the supplying wholesale distributor to protect medicinal products against breakage, adulteration, theft and to ensure that temperature conditions are maintained within acceptable limits during transport.</p>	<p>9.1.1 医薬品を破損、品質劣化及び盗難から保護し、輸送中の温度条件を許容可能な範囲に維持することは卸売販売業者の責任である。</p>
<p>9.1.2 Regardless of the mode of transport, it should be possible to demonstrate that the medicines have not been exposed to conditions that may compromise their quality and integrity.</p> <p>A risk-based approach should be utilised when planning transportation.</p>	<p>9.1.2 輸送方式を問わず、当該医薬品がその品質及び完全性を損なう可能性のある条件に曝されていないことを証明できること。</p> <p>輸送を計画する際には、リスクに基づきアプローチすること。</p>
9.2. Transportation	9.2. 輸送
9.2.1 The required storage conditions for	9.2.1 外装または包装に記載された保管条件

<p>medicinal products should be maintained during transportation within the defined limits as described on the outer packaging and/or relevant packaging information.</p>	<p>が輸送中も維持されていること。</p>
<p>9.2.2 If a deviation such as temperature excursion or product damage has occurred during transportation, this should be reported to the distributor and recipient of the affected medicinal products.</p> <p>A procedure should also be in place for investigating and handling temperature excursions.</p>	<p>9.2.2 温度逸脱や製品の損傷などの逸脱が輸送中に生じた場合、影響を受けた医薬品の流通業者及び受領者にその旨を報告すること。</p> <p>また、温度逸脱に関する調査や取扱いのための手順も定めること</p>
<p>9.2.3 It is the responsibility of the wholesale distributor to ensure that vehicles and equipment used to distribute, store or handle medicinal products are suitable for their use and appropriately equipped to prevent exposure of the products to conditions that could affect their quality and packaging integrity.</p>	<p>9.2.3 医薬品の流通、保管または取扱いに使用される車両及び機器が、その用途に適したものであること、また、製品の品質及び包装の完全性に影響を及ぼす可能性のある条件に曝されないような適切に装備されていることを確実に保証することは、卸売販売業者の責任である。</p>
<p>9.2.4 There should be written procedures in place for the operation and maintenance of all vehicles and equipment involved in the distribution process, including cleaning and safety precautions.</p>	<p>9.2.4 清掃及び安全対策を含め、流通過程に関与するすべての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。</p>
<p>9.2.5 Risk assessment of delivery routes should be used to determine where temperature controls are required.</p> <p>Equipment used for temperature monitoring during transport within vehicles and/or containers, should be maintained and calibrated at regular intervals.</p>	<p>9.2.5 どこで温度管理が必要とされるかを定めるために、輸送ルートのリスクアセスメントを用いること。</p> <p>輸送中の車両及び/または容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。</p>
<p>9.2.6 Dedicated vehicles and equipment should be used, where possible, when handling medicinal products.</p>	<p>9.2.6 医薬品を取り扱う際には、可能な限り、専用車両及び機器を使用すること。</p>

<p>Where non-dedicated vehicles and equipment are used procedures should be in place to ensure that the quality and integrity of the medicinal product will not be compromised.</p>	<p>専用ではない車両及び設備が使用される場合は、医薬品の完全性が損なわれないように手順書を整備すること。</p>
<p>9.2.7 Deliveries should be made to the address stated on the delivery note and into the care or the premises of the consignee. Medicinal products should not be left on alternative premises.</p>	<p>9.2.7 納品通知書に記載された住所に加え、荷受人の施設にも注意して輸送すること。</p> <p>医薬品を他の施設に置かないようにすること。</p>
<p>9.2.8 For emergency deliveries outside normal business hours, persons should be designated and written procedures should be available.</p>	<p>9.2.8 通常の就業時間外に行う緊急輸送については、担当者を任命し、手順書を備えること。</p>
<p>9.2.9 Where transportation is performed by a third party, the contract in place should encompass the requirements of Chapter 7. Transportation providers should be made aware by the wholesale distributor of the relevant transport conditions applicable to the consignment.</p> <p>Where the transportation route includes unloading and reloading or transit storage at a transportation hub, particular attention should be paid to temperature monitoring, cleanliness and the security of any intermediate storage facilities.</p>	<p>9.2.9 輸送が第三者によって行われる場合、第7章の要求事項を含めた契約書を作成すること。</p> <p>卸売販売業者は、積荷に適用される関連の輸送条件を輸送業者に知らせること。</p> <p>輸送ルート中に輸送基地での荷卸し、再積み込み又は積み替えが含まれる場合、中間保管施設の温度モニタリング、清浄度及びセキュリティには、特に注意を払うこと。</p>
<p>9.2.10 Provision should be made to minimise the duration of temporary storage while awaiting the next stage of the transportation route.</p>	<p>9.2.10 輸送ルートの次の段階を待つ間の、一時保管の時間を最小限に抑えるための対策を講じること。</p>
<p>9.3. Containers, packaging and labelling</p>	<p>9.3. 容器、包装及びラベル表示</p>
<p>9.3.1 Medicinal products should be transported in containers that have no adverse effect on the quality of the products,</p>	<p>9.3.1 医薬品は、製品の品質に悪影響を及ぼさず、汚染を含む外部要因の影響から適切に保護することが可能な容器で輸送すること。</p>

<p>and that offer adequate protection from external influences, including contamination.</p>	
<p>9.3.2 Selection of a container and packaging should be based on the storage and transportation requirements of the medicinal products; the space required for the amount of medicines; the anticipated external temperature extremes; the estimated maximum time for transportation including transit storage at customs; the qualification status of the packaging and the validation status of the shipping containers.</p>	<p>9.3.2 容器及び包装の選択は、当該医薬品の保管と輸送の要求事項、医薬品の量に対して必要とされるスペース、予想される外部温度の極限、税関での一時保管を含めた想定される輸送の最長期間、包装の適格性の状況及び輸送容器のバリデーションの状況に基づいて行うこと。</p>
<p>9.3.3 Containers should bear labels providing sufficient information on handling and storage requirements and precautions to ensure that the products are properly handled and secured at all times.</p> <p>The containers should enable identification of the contents of the containers and the source.</p>	<p>9.3.3 容器には、取扱いと保管の要求事項についての十分な情報に加え、製品が常時適切に取り扱われ安全であることを保証するための注意事項を記載したラベルを表示すること。</p> <p>容器は、内容物と出荷元が識別できるようにすること。</p>
<p>9.4. Products requiring special conditions</p>	<p>9.4. 特別な条件が必要とされる製品</p>
<p>9.4.1 In relation to deliveries containing medicinal products requiring special conditions such as narcotics or psychotropic substances, the wholesale distributor should maintain a safe and secure supply chain for these products in accordance with requirements laid down in national legislation.</p> <p>There should be additional control systems in place for delivery of these products. There should be a protocol to address the occurrence of any theft.</p>	<p>9.4.1 麻薬や向精神薬のような特別な条件が必要とされる医薬品の輸送に関して、卸売販売業者は、国の規制によって定められた要求事項に準拠して、安全で確実な流通経路を維持すること。</p> <p>このような製品の輸送には、追加の管理システムを備えること。盗難の発生に対処するための手順を定めること。</p>
<p>9.4.2 Medicinal products comprising highly</p>	<p>9.4.2 高活性物質及び放射性物質を含む医薬</p>

<p>active and radioactive materials should be transported in safe, dedicated and secure containers and vehicles.</p> <p>The relevant safety measures should be in accordance with international agreements and national legislation.</p>	<p>品は、専用の安全かつ確実な容器と車両を用いて輸送すること。</p> <p>関連する安全対策は、国際的な合意及び各国の規制に準拠したものであること。</p>
<p>9.4.3 For temperature-sensitive products, qualified equipment (e.g. thermal packaging, temperature-controlled containers or temperature controlled vehicles) should be used to ensure correct transport conditions are maintained between the manufacturer, wholesale distributor and customer.</p>	<p>9.4.3 温度感受性の高い医薬品については、製造業者、卸売販売業者及び販売先の間で適切な輸送条件が維持されていることを確保するため、適格性が保証された機器（保温包装、温度制御装置付きの容器、温度制御装置付きの車両等）を使用すること。</p>
<p>9.4.4 If temperature-controlled vehicles are used, the temperature monitoring equipment used during transport should be maintained and calibrated at regular intervals.</p> <p>Temperature mapping under representative conditions should be carried out and should take into account seasonal variations, if applicable.</p>	<p>9.4.4 温度制御装置付きの車両を使用する場合、輸送中に使用する温度モニタリング機器を、定期的に保守及び校正すること。</p> <p>代表的な条件下で温度マッピングを実施し、必要であれば、季節変動要因も考慮すること。</p>
<p>9.4.5 If requested, customers should be provided with information to demonstrate that products have complied with the temperature storage conditions.</p>	<p>9.4.5 要請があれば、製品が保管温度条件に適合していることが証明できる情報を、販売先に提供すること。</p>
<p>9.4.6 If cool packs are used in insulated boxes, they need to be located such that the product does not come in direct contact with the cool pack.</p> <p>Staff must be trained on the procedures for assembly of the insulated boxes (seasonal configurations) and on the reuse of cool packs.</p>	<p>9.4.6 断熱ケースに保冷剤を入れて使用する場合、製品が保冷剤に直接触れないようにすること。</p> <p>当該職員は断熱ケースの組み立て（季節に応じた形態）及び保冷剤の再使用手順の教育訓練を受ける必要がある。</p>
<p>9.4.7 There should be a system in place to</p>	<p>9.4.7 不適切に冷却された保冷剤が誤って使</p>

<p>control the reuse of cool packs to ensure that incompletely cooled packs are not used in error.</p> <p>There should be adequate physical segregation between frozen and chilled ice packs.</p>	<p>用されないことを確実に保証するため、保冷剤の再使用に関する管理システムを構築すること。</p> <p>冷凍した保冷剤と冷却した保冷剤を、適切かつ物理的に隔離すること。</p>
<p>9.4.8 The process for delivery of sensitive products and control of seasonal temperature variations should be described in a written procedure.</p>	<p>9.4.8 温度変化に対して感受性が高い製品の輸送及び季節ごとの温度変動を管理するプロセスを手順書に記述すること。</p>
<p>ANNEX 1</p>	<p>アネックス1</p>
<p>Glossary of terms</p>	<p>用語集</p>
<p>Competent Authority</p> <p>Organisation that has the legally delegated or invested authority, capacity or power over wholesaling of medicinal products in the jurisdiction in which it is located.</p>	<p>所轄当局</p> <p>所在管轄地域の医薬品の卸売販売業について権限または能力を法的に委譲または任命された組織</p>
<p>Contract Acceptor</p> <p>The company who is contracted to conduct an activity covered by GDP by the contract giver.</p>	<p>契約受託者</p> <p>GDP にかかわる業務を行うことを契約委託者と契約した会社</p>
<p>Contract Giver</p> <p>The company who is contracting out any activity covered by GDP to another legal entity.</p>	<p>契約委託者</p> <p>GDPにかかわる業務を他の法人に外注する会社</p>
<p>Due diligence</p> <p>This is a term used for a number of concepts, involving either an investigation of a business or persons prior to signing a contract, or an act with a certain standard of care.</p>	<p>デューディリジェンス（契約前多面調査）</p> <p>契約の署名に先立ち実施する、ビジネスまたは人物の調査、またはある種の標準的な配慮を含んだ多数の概念に対して使用される用語</p>
<p>Export</p> <p>Allow goods to leave the customs territory of the country or economic area.</p>	<p>輸出</p> <p>商品を国または経済圏の保税区域に輸送することを認めること</p>

<p>Falsified (counterfeit) medicinal product: Within the EEA: “ Any medicinal product with a false representation of: a) its identity, including its packaging and labelling, its name or its composition as regards any of the ingredients including excipients and the strength of those ingredients; b) its source, including its manufacturer, its country of manufacturing, its country of origin or its marketing authorisation holder; or c) its history, including the records and documents relating to the distribution channels used. ” Source: 2013/C 343/01</p> <p>Outside the EEA Any medicinal product “which is deliberately and fraudulently mislabelled with respect to identity and/or source. Counterfeiting can apply to both branded and generic products and counterfeit products may include products with the correct ingredients or with the wrong ingredients, without active ingredients, with insufficient (inadequate quantities of) active ingredient(s) or with fake packaging.” Source: WHO Technical Report Series, No. 957, 2010</p>	<p>偽造医薬品</p> <p>EEA 内 以下の偽造の特徴を示す医薬品</p> <p>a) 包装、ラベル表示、名称または添加物を含む成分の組成、成分含量を含んだ同一性</p> <p>b) 製造業者、製造国、原産国または販売承認所持者を含んだ起源</p> <p>または</p> <p>c) 使用された流通経路に関連する記録と文書を含んだ履歴</p> <p>出典：2013/C 343/01</p> <p>EEA 外 「故意及び不正に同一性及び/または供給源について誤った表示をした医薬品。偽造は先発医薬品と後発医薬品の両方に適用できる。そして偽造医薬品には正規の成分、誤った成分、無有効成分、不十分な有効成分（不適切な量）、偽の包装を有する製品が含まれるかもしれない。 出典：WHO Technical Report Series, No. 957, 2010</p>
<p>Free zones and free warehouses Free zones and free warehouses are parts of the customs territory of the country or economic area or premises situated in that territory and separated from the rest of it in accordance with national customs regulations.</p>	<p>保税地域及び保税倉庫</p> <p>保税地域及び保税倉庫は国または経済圏の保税区域またはその地域にある施設で各国の関税法に従って他の区域から分離している場所。</p>

<p>Import</p> <p>Allow goods to enter the customs territory of the country or economic area.</p>	<p>輸入</p> <p>国または経済圏の保税区域に製品を入れることを認めること。</p>
<p>Manufacturing Licence</p> <p>A written authorisation from the national regulatory authority to manufacture (& distribute) those medicinal products covered under the licence.</p>	<p>製造許可</p> <p>製造許可が適用される医薬品を製造（及び物流）するために国の所轄当局から発行された承認</p>
<p>Public Service Obligations</p> <p>The authorisation/licence holder shall, in respect of a medicinal product that has actually been placed on the market in its jurisdiction and within the limits of his or her responsibility, ensure appropriate and continued supplies of that product so that the needs of patients in its jurisdiction in respect of such medicinal product are covered.</p>	<p>公共サービス義務</p> <p>医薬品の承認/許可保有者は、管轄地域で実際に市場に存在している医薬品に関して、自らの責任範囲内で、製品を適切かつ継続的に供給することにより、それらの医薬品に対する管轄地域内の患者の要求をカバーしなければならない。</p>
<p>Suspected falsified (counterfeit) medicinal product</p> <p>Any medicinal product suspected to have a false representation of:</p> <p>a) its identity, including its packaging and labelling, its name or its composition as regards any of the ingredients including excipients and the strength of those ingredients;</p> <p>b) its source, including its manufacturer, its country of manufacturing, its country of origin or its marketing authorisation holder;</p> <p>or</p> <p>c) its history, including the records and documents relating to the distribution channels used.</p>	<p>偽造の疑いのある医薬品</p> <p>虚偽表示が疑われる医薬品</p> <p>a) 包装、ラベルを含む表示、名称または添加剤を含む成分の組成及び成分含量を含んだ同一性</p> <p>b) 製造業者、製造国、原産国または製造販売業者を含んだ供給源</p> <p>または、</p> <p>c)使われた流通経路に関する記録と文書を含んだ履歴</p>
<p>Temperature</p>	<p>温度</p>

<p>Deep freeze : Below -15 °C In a refrigerator : +2 to +8 °C Cold or Cool: +8 to + 15 °C Room Temperature: +15 to + 25 °C</p> <p>Ambient: The required storage temperature of non refrigerated medicinal product; usually stated on the product as ‘store below 25 °C’ or ‘store below 30 °C’.</p>	<p>冷凍：-15 以下 冷蔵：+2から+8 冷所：+8から+15 室温：+15から+25</p> <p>成り行き：非冷蔵医薬品に要求される保管温度；通常、製品は「25 以下で保存」または「30 以下で保存」と記載される</p>
<p>Wholesale distribution</p> <p>Wholesale distribution of medicinal products is all activities consisting of procuring, holding, supplying, importing or exporting medicinal products, apart from supplying medicinal products to the public.</p>	<p>卸売販売業/</p> <p>医薬品の卸売販売は医薬品の調達、保持、供給、輸出または輸入からなるすべての業務であるが、医薬品の大衆への供給は除く。</p>
<p>Wholesale distributor</p> <p>Operator who conducts wholesale distribution activities.</p>	<p>卸売販売業者</p> <p>卸売販売業務を行う業者</p>

添付2-1 PIC/S GDPの質疑応答

1) PIC/S GDPに関するEFPIA 及びGRIPとの質疑応答

PIC/S GDP Section	PIC/S GDP 項目	Questions	質問事項	Answer	回答	質問先
General	一般事項	Is the scope of responsibilities for GDP determined by ownership?	GDPの責任範囲は所有権で決めているのか？	The ownership is with all actors in the supply chain, if they perform the respective task.(EFPIA)	サプライチェーンの参加者がそれぞれのタスクを行う場合、所有権はその参加者にある。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
General	一般事項	Is GDP applied in exactly the same manner to prescription drugs and to OTC drugs (non-prescription drugs) in pharmaceutical companies and wholesalers? (Please present any cases where GDP is applied in distribution or transportation of OTC drugs differently from that of prescription drugs.)	製薬企業及び卸企業それぞれにおいて、GDPの適用は、医療用医薬品とOTC医薬品（非処方箋薬）とで全く同じでしょうか？（OTC医薬品の流通や運送等において、医療用医薬品とは異なった運用がされるケースがあれば、教えて戴きたい。）	GDP is applicable for Medicinal product for Human use (prescription and non-prescription) and therefore the guideline is applicable to all medicinal products for human use.(GIRP)	GDPはヒトに使用される医薬品（処方箋薬及び非処方箋薬）に該当し、従ってガイドラインはヒトに使用されるすべての医薬品に該当する。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)
General	一般事項	Ditto	同上	We understand it's in the same manner.(EFPIA)	同じであると考えられる。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)

General	一般事項	Why was Chapter 10 - Specific Provisions for Broker in EU GDP deleted in PIC/S GDP?	EU GDPの第10項 - 「ブローカーに対する規定」がPIC/S GDPで削除されたのはなぜか?	This was a decision of the PIC/S Committee and we do not know the reason.(GIRP)	これはPIC/S委員会の決定であり、理由はわからない。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)
General	一般事項	Ditto	同上	It is with PIC/S to decide, which elements they take and which not. However the Falsified Medicines Directive, which is the legal requirement as a trigger for the EU GDP guideline includes brokers in the scope. For inspectors organize in PIC/S brokers had not been in the scope so far.(EFPIA)	どの項目を採用し、どの項目を採用しないかはPIC/Sの決定による。ただし、EU GDPガイドラインのきっかけとなった法的要件である Falsified Medicines Directive には、適用範囲にブローカーが含まれている。PIC/Sの査察官の場合、これまで所掌範囲にブローカーは含まれていなかった。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)

General	一般事項	How frequently are wholesalers inspected by authorities ? On each visit, does the authority focus on some special points to check, or do they look at the overall GDP situation each time?	卸業者はどれくらいの頻度で当局の査察を受けるか？各訪問の際に、当局はいくつかの特別なポイントを中心に査察を行うのか、それともその都度全体のGDPの状況を見るのか？	This varies by country. Frequency of inspections depends on type of inspection (not announced/announced), recertification of warehouse, resources of national inspectorate etc. In general it seem that a visit every 3 years will be minimum standard. In general, we observe that, during inspections, the authorities focus on all GDP aspects to be inspected. However, depending on the country or the actual inspector carrying out the inspection certain points will be given a more in-depth analysis. (GIRP)	これは国によって異なる。査察の頻度は査察の種類(予告の有無)、倉庫の再認定、国の査察機関の資源などによって異なる。一般に、3年ごとの訪問が最低基準になると思われる。概して当局は、査察の際に、GDPのすべての側面に査察を行うようである。ただし、国や査察を行う実際の査察官に応じて、ある一定のポイントに深い分析を行うこともある。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)
---------	------	--	---	--	--	--------------------------

Scope	1. 適用範囲(対象)	Are medical gases subject to GDP?				1. 行政(EMA)
Scope	1. 適用範囲(対象)	What are some of the specific examples of information that requires control under GDP (KPI, for example, shipping temperature control, carrier, transportation route, destination)?	GDPにおいて管理すべき情報(KPI,例えば輸送温度管理、輸送業者、輸送経路、輸送先等)は、具体的にどのようなものがあるのか。	This depends on the risk. The same principles apply for the process of distribution as they apply for the process of manufacturing. (EFPIA)	これはリスクによって異なる。製造プロセスに適用されるものと同じ原則が輸送プロセスに適用される。(EFPIA)	2. 企業(EFPIA)
1.2.2 Quality system	1.2.2 品質システム	Do your quality system fully documented and its effective monitored?	品質システムがすべて文書化されており、その有効性がモニターされているか？	Wholesalers continually improve the documentation of their quality management system and it is one of the focus points during GDP inspections. (GIRP)	卸業者はその品質マネジメントシステムの文書化を継続的に改善し、それはGDP査察の際に重要視されるポイントの一つである。(GIRP)	5. 卸業者(Wholesaler:GIRP)
1.3. Management of outsourced activities	1.3. 外部委託した活動の管理	Are activities also controlled/evaluated under contracts (quality agreement), audits (in what frequency), and management reviews in cases where products are exported?	海外に輸出している場合も契約(Quality Agreement) Audit(頻度は)及びマネジメントレビューで外部委託業者を管理・評価しているのか？	Yes. (EFPIA)	その通り	2. 企業(EFPIA)

1.3. Management of outsourced activities	1.3. 外部委託した活動の管理	Is outsourcing controlled by manufacturers/MAH (distribution warehouse & carrier) and wholesalers (distribution warehouse & carrier) and controlled/evaluated via contracts (quality agreement), audits (in what frequency) and management reviews?	外部委託の管理は製造業者/MAH(物流倉庫+輸送業者)と卸(物流倉庫+輸送業者)が行い、契約(Quality Agreement) Audit(頻度は)及びマネジメントレビューで管理・評価しているのか?	Yes.(EFPIA)	その通り	2. 企業 (EFPIA)
1.3. Management of outsourced activities	1.3. 外部委託した活動の管理	What are some example procedures (information required to be provided) for outsourcing control.	外部委託管理に関する手順書(記載事項)等の事例が知りたい。	Similar as for the contracting out of manufacturing activities.(EFPIA)	製造業務の外部委託の場合と同じ。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
1.3. Management of outsourced activities	1.3. 外部委託した活動の管理	Do you use vehicles and drivers entrusted by third parties or do all of them belong to the wholesaler?	第三者に委託された車両及び運転手を使用しているのか、それともすべて卸業者が所有しているのか?	Depending on the country and company, wholesalers sometimes use their own transportation fleet (vehicles and drivers) and sometimes they entrust these services to third parties. In the later case, the third party supply is qualified and inspected by the wholesaler	国と会社によって異なり、卸業者が自身の輸送形態(車両及び運転手)を所有する場合もあれば、これらのサービスを第三者に委託する場合もある。後者の場合、卸業者はEU DGPの第7項「外部委託業務」に	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)

				in accordance with chapter 7 - outsourced activities from the EU GDP.(GIRP)	従い、第三者の供給の適格性を評価し、検査を行う。(GIRP)	
1.4. Management review and monitoring	1.4. マネジメントレビュー及びモニタリング	Is KPI specified according to the distribution warehouse, carrier, and forwarder, and are management reviews conducted according to each outsourcing company every year? If not, does the consigner obtain reports from outsourcing companies to conduct in-house management reviews and reports the points to be improved to the outsourcing companies, or are other methods otherwise taken?	物流倉庫、輸送業者、フォワーダー別にKPIを定め、委託先別にマネジメントレビューを毎年実施しているのか、それとも委託元が委託先の報告を基にまとめ、社内で、マネジメントレビューを実施し、改善点等を委託先に申し入れているのか又はその他の方法を実施しているのか。	We understand there is flexibility. Again, similar approaches as for manufacturing. (EFPIA)	柔軟性をもってあたればよいと考える。製造と同じアプローチである。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
1.5. Quality risk management	1.5. 品質リスクマネジメント	Are quality risk managements conducted individually at all companies related to GDP, such as at warehouse owners or carriers? If not, are they conducted by manufacturers/MAH	品質リスクマネジメントは倉庫業者、輸送業者等 GDP に関する企業すべてが個別に実施しているのか？それとも委託元である製造業者	Yes, they are; or should be. (EFPIA)	その通り	2. 企業 (EFPIA)

		(distribution warehouse & carrier), i.e., the consigners, and wholesalers (distribution warehouse & carrier)?	/MAH (物流倉庫 + 輸送業者) と卸 (物流倉庫 + 輸送業者) が行うのか			
2.2. General	2.2. 一般 / 従業員	All outsourced activities related to procurement, storage, supply, or export/import of drugs are applied. To what extent are carriers actually controlled?	医薬品の調達、保管、供給又は輸出入に関連する全ての外部委託した活動の管理が適用されるが、輸送業者をどこまで管理されているかの実態を確認したい。	The EFPIA inspection survey shows that less than 20% of the distribution activities by affiliates are inspected (Manufacturing sites >95%); note that a) Import/Export is controlled and managed according to trade laws and b) procurement can be controls by finance / tax laws.(EFPIA)	EFPIA 査察調査で、査察されているのは加入者による輸送業務の20%未満であることがわかっている(製造施設は95%以上)。a) 輸入 / 輸出は貿易法に従って管理され、b) 調達は財務 / 税法で管理することに留意する。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
2.3. Designation of Responsibilities	2.3. 責任者	In general, are there more responsible persons for GDP who are relevant to GMP or to SC?	一般的には GDP の責任者は GMP 系か SC 系の何れが多いか?	We would not separate Supply chain an GDP; The responsible person has the oversight that the distribution is managed according to the defined processes. In the EU a	我々はサプライチェーンと GDP を分けるつもりはない。責任者は、輸送が規定のプロセスに従って管理されているかどうかを監督す	2. 企業 (EFPIA)

				wholesaler distributor authorization (WDA) regulates the expectations; in case of import from a 3rd country the Manufacturing Import Authorization (MIA) describe the appropriate provisions.(EFPIA)	る。EUでは、卸業者輸送業者許可(WDA)が規制している。第3国からの輸入の場合、Manufacturing Import Authorization (製造輸入許可、MIA)にしかるべき規定が記載されている。(EFPIA)	
2.4. Training	2.4. 教育訓練	What are some actual examples of education and training for wholesaling/distribution (content of training, evaluation methods)?	卸・流通における教育訓練の実例を知りたい。(訓練内容、評価方法)	EFPIA is not a training organization. We are aware that training is provided by individual based organizations such as PDA - also in Japan)	EFPIAは訓練組織ではない。PDAのような組織に基づいて個々が行うと認識している(日本でもそうである)。	2. 企業 (EFPIA)
2.4. Training	2.4. 教育訓練	All personnel involved in wholesaling/distribution activities are required to go through education and training on GDP requirements. What are the methods for confirming the actual state of education at	卸・流通活動に関与する全ての従業員は、GDPの要求事項に関する教育訓練を受講することが求められるが、外部委託業者に対しての教育実態の確	As with all training activities the personal should be trained to educate implement the provisions.(EFPIA)	すべての訓練業務と同様に、従業員の訓練を行い、規定の実施を教育すべきである。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)

		external contractors?	認方法を知りたい。			
2.4. Training	2.4. 教育訓練	Is education for 3PL provided by the consigner or by an industry group affiliated to 3PL or related to GDP?	3 PLの教育は委託元が行うのか、3 PL所属またはGDP関連業界団体が行うのか。	All actors in the supply chain should be appropriately trained. The experience is that usually the EFPIA member companies organize trainings as affiliated industry groups are trade associations, which usually do not provide training.(EFPIA)	サプライチェーンの参加者に適切な訓練を行うべきである。これまでの経験では、関連業界団体が貿易に関連する団体であり通常は訓練を行わないため、EFPIA加盟社が訓練を主催する。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
3.2. Premises	3.2. 施設	Are there any criteria for installing fire extinguishers and sprinklers in buildings and facilities?	建物、施設に対して消火器、スプリンクラーの設置基準はありますか？	Yes, they are these is managed by Health Safety and Environmental protection (EHS) rules and regulation.(EFPIA)	あります。Health Safety and Environmental protection (環境安全衛生、EHS) のルールと規則で管理されている。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)

3.2. Premises	3.2. 施設	Are prescription drugs and OTC drugs completely separated when they are stored and transported? If they are stored at different places, do they not get mixed when transported? (confirmation required).	医療用医薬品と一般用医薬品の保管及び輸送時にロケーション的に完全分離しているか。保管場所は区分し、輸送時は混載しない? (要確認)	No, OTC and prescription medicines are mixed in the warehouse and during transportation. Wholesalers are required to have a separate segregated area in the warehouse for controlled substances (e.g. narcotics). (GIRP)	いいえ、保管と輸送時に一般用医薬品と医療用医薬品は混じっている。卸業者は規制物質(例えば麻酔薬)に対し、保管場所を分ける必要がある。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler: GIRP)
3.3. Temperature and environment control	3.3. 温度及び環境管理	Are there manuals for evaluation methods regarding temperature deviation in storage facilities and transportation trucks and are they disclosed?	保管設備と輸送トラック温度逸脱の評価方法はマニュアル化され、公表されているのか?	Controlling temperature is part of transport validation and the respective temperature monitoring. This monitoring can be either manual or automatically recorded. As for every process in GMP also under GDP deviations / nonconformance's have to be assessed/investigated and approved by an (independent) responsible person. (EFPIA)	温度管理は輸送バリデーションとそれぞれの温度モニタリングの一部である。このモニタリングは手動又は自動で記録してよい。GMPの全プロセスと同様、GDPでも逸脱/不適合を評価/調査し、(独立した)担当者が承認しなければならない。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)

<p>3.3. Temperature and environment control</p>	<p>3.3. 温度及び環境管理</p>	<p>Are there manuals for temperature mapping methods/frequency/evaluation methods for storage facilities and transportation trucks and are there any differences?</p>	<p>保管設備と輸送トラックの温度マッピングの方法・頻度・評価方法はマニュアル化され、差はあるのか？</p>	<p>In principle EU regulators regard the step or transpiration as a 'movable' storage. This is why the requirements are not regarded to be different. Several non-profit organizational and suppliers of instruments published best practice standards and instructions.(EFPIA)</p>	<p>原則として、EU規制当局はこのステップや輸送を「移動可能な」保管と見なしている。従って要件に差はない。非営利組織や器械の供給業者の中には最善の方法の基準及び方法を公表しているところがある。(EFPIA)</p>	<p>2. 企業 (EFPIA)</p>
<p>3.3. Temperature and environment control</p>	<p>3.3. 温度及び環境管理</p>	<p>Are manuals which show the location and number of sensors for when performing initial temperature mapping disclosed? Is temperature mapping required for worst cases (summer/winter) in initial mapping? Is temperature mapping not necessary again if there is no significant change in storage location? If it is necessary, are frequency and methods for that mapping disclosed?</p>	<p>初期温度マッピング実施時のセンサー位置や数を示したマニュアルは公表されているのか？初期の場合はワーストケース(夏・冬)の実施が求められるか？保管場所の大きな変更が無ければ再温度マッピングは不要か？Noであればその頻度と方法は公開され</p>	<p>Yes, there are best practice documents available by non-profit organizations (e.. PDA, ISPE).(EFPIA)</p>	<p>はい、非営利組織(PDA、ISPEなど)による最善の方法の文書がある。(EFPIA)</p>	<p>2. 企業 (EFPIA)</p>

			ているか？			
3.3. Temperature and environment control	3.3. 温度及び環境管理	What is the actual state of storage place by temperature zone (e.g., controlled temperature other than refrigeration from +2 °C to +8 °C, room temperature from +15 °C to +25 °C)?	温度帯別保管庫の実態を教えてください。(例えば、冷蔵+2 から +8 、室温 +15 から +25 以外の管理温度)	This depends on the requirements in the individual countries / pharmacopoeias .(EFPIA)	これは各国 / 薬局方の要件に応じて異なる。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
3.6. Qualification and validation	3.6. 適格性評価 (qualification) 及びバリデーション	Are examples of approaches for risk assessments to identify which major devices will require qualification and/or validation disclosed? Are examples and lists of facilities/equipment disclosed?	どのような主要機器に Qualification 及び/又は validation が必要かを特定するためのリスク評価アプローチ事例や設備・装置の事例・リストは公表されているか？	Yes, there are best practice documents available by non-profit organizations (e.. PDA, ISPE). As of our knowledge lists of equipment are not published as it would be an advertising of specific suppliers.(EFPIA)	はい、非営利組織 (PDA 、 ISPE など) による最善の方法の文書がある。我々の知る限り、装置のリストは、特定の供給業者の宣伝になるおそれがあるため公表されていない。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)

4.2. General	4.2. 一般/文書	What procedures are prepared for GDP (title list)?	GDP に関して、どのような手順書を作成していますか(タイトルリスト)	This depends on the distribution operations performed (similar as for manufacturing); e.g. if there is no cold chain transport performed there is no need for such an SOP.(EFPIA)	(製造の場合と同様)これは実施される輸送オペレーションによって異なる。例えば、コールドチェーンの輸送が行われない場合、SOPのようなものは必要ない。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
4.2. General	4.2. 一般/文書	Is your quality system fully documented (title list) and is it thoroughly monitored?	品質システムがすべて文書化されており(タイトルリスト)それが厳重にモニターされているか?	It is requested in the GDP guideline that quality system should be fully documented. It is usual to have documentation for our procedures. When the wholesaler has chosen to be ISO certified, it is a normal standard to have the Quality system documented.(GIRP)	GDPガイドラインに、品質システムをすべて文書化することが定められている。通常我々の手順には文書がある。卸業者がISO認定を選択している場合、文書化された品質システムがあることは通常の基準である。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)
5.2. Qualification of	5.2. 供給業者の適格性評価	What are specifically evaluated in qualification of	供給業者の適格性評価は、具体的に何を評価	The qualification of suppliers follow the	供給業者の適格性評価は、製造の場合	2. 企業 (EFPIA)

suppliers		suppliers? What are its content and methods?	するのか? その内容と方法を知りたい。	same principles as for manufacturing i.e., a risk based approach for selection, interacting (incl. potential auditing).(EFPIA)	と同じ原則に基づいている。すなわち、リスクに基づく選択のアプローチ、関わり合い(将来性の調査を含む)である。(EFPIA)	
5.3. Qualification of customers	5.3. 顧客の適格性評価	What are specifically evaluated in qualification of clients? What are its content and methods?	顧客の適格性評価は、具体的に何を評価するのか?その内容と方法を知りたい。	The qualification of clients follow the same principles as for manufacturing i.e., a risk based approach for selection, interacting (incl. potential auditing).(EFPIA)	顧客の適格性評価は、製造の場合と同じ原則に基づいている。すなわち、リスクに基づく選択のアプローチ、関わり合い(将来性の調査を含む)である。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
5.6. Destruction of obsolete goods	5.6. 使用期限 / 保存期間が過ぎた製品の廃棄	Are disposal certificates required for recording disposals? Is it considered necessary for a personnel to be present at the time of disposal?	廃棄の記録に廃棄証明も求められているか。また、廃棄に対する立会いは必要と考えるか。	Such records are required in principle. The risk is that the material is actually not destroyed and illegally re-circulated in to the supply chain and available to patients. It is up to the	原則的にこのような記録は必要である。リスクとは、材料が実際に廃棄されず、不法にサプライチェーンに再使用され、患者の手に入ること	2. 企業 (EFPIA)

				company to decide to take the risk not being present at the time of disposal.(EFPIA)	ある。廃棄の際にリスクがないと判断するのは企業の責任である。(EFPIA)	
5.8. Supply	5.8. 供給	Are alternate measures prepared in advance in cases of shortage in the market or large-scale disaster (business continuity plan, BCP)?	市場の品薄や、大規模災害が発生した場合の代替手段（BCP：Business Continuity Plan）を用意しているか。	This can be part of a drug-shortage prevention plan. There are examples developed how potentially to do that as part of the inter-organization activities between EMA and several associations including EFPIA, PDA and ISPE 2015 (final report and tools publically available for free).(EFPIA)	これは薬品不足の予防プランの1つになる。EFPIA、PDA、ISPE 2015を含め、EMAと一部の参加者の間の組織内業務の一環として、どれくらい実現可能性があるかの例が示されている(最終報告書とツールが無料で公開されている)。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
5.9. Import and export	5.9. 輸入及び輸出	Management of GDP is not necessary if the exporting country does not require it. Is it acceptable for managements to be based on the concept of each company against risks?	輸出国がGDP対応を求めない場合は対応は不要。あとは各企業のリスクに対する考えで実施すればよいか。	Yes, however some countries putt the importers / marketing authorization holders to be responsible for a safe and secure transport.(EFP IA)	そのとおり。ただし、輸入者 / 販売承認保持者に安全かつ確実な輸送の責任を負わせる国もある。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)

6.4. Falsified medicinal products	6.4. 偽造医薬品	Wholesalers are required to immediately notify the authority if any counterfeit drugs have been found. Do wholesalers notify the authority directly or via the marketing authorization holder?	偽造医薬品を発見したら、卸は直ちに当局への通報が求められている。直接、卸が当局に通報しているのか、それとも製造販売業者を通じて通報しているのか？	The notification procedure depends on country specific rules.(GIRP)	通知手順は国の規則によって異なる。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)
7.2. Contract Giver	7.2. 契約委託者	Are there any operations of wholesale distributors that are entrusted (content and scope of those operations)?	Wholesale Distributorsの業務の中で委託している業務（業務内容、業務範囲等）があれば教えてください。	Tasks can be delegated; however not responsibilities.(EFPIA)	業務は委託できるが、責務は委託できない。(EFPIA)	2. 企業 (EFPIA)
8. Self-inspections	8. 自己点検	Please present any checklist for self-inspections.	自己点検のチェックリストがあれば提示頂きたい。	There is no checklist for self-inspections so far. However PIC/S has an aid memoir for plasma warehouses; deleting the word 'plasma' can help to check the needs; alternatives such lists can be created based on the chapters of the guideline	これまで自己点検のチェックリストはない。しかし、血漿の貯蔵所に対するPIC/Sに参考記録がある。「血漿」という語を削除すれば、ニーズのチェックに使用できる。ガイドラインの項目に基づいて	2. 企業 (EFPIA)

					ストのような代替策を作成することができる	
9.2. Transportation	9.2. 輸送	Is air control facility the only qualification required for refrigerated transportation trucks? Are all temperature-controlled transportation trucks subject to temperature mapping? (Are there any efficient verification methods, such as by evaluating only a representative truck from grouped trucks and locating sensors at the same hot/cold spots in other trucks?) Is qualification considered not necessary for items subject to regular vehicle inspections?	低温輸送トラックのクオリフィケーションとしては、空調設備のみで良いか？ 温調輸送トラックの温度マッピングは、全車両を対象としているか？（グルーピングのような方法で代表タイプのみ実施し、他は hot, cold spotを同じ位置にセンサーを設置する等、効率的な検証方法がないのか？）通常の車検の対象となる事項はクオリフィケーションは不要と考えて良いか？	Yes, if temperature control is needed, monitoring should be performed. (EFPIA)	はい。温度管理が必要な場合は、モニタリングを行うべきである。（EFPIA）	2. 企業（EFPIA）
9.2. Transportation	9.2. 輸送	What is the present state of control other than of temperature, such as monitoring and risk control	輸送時の振動（や気圧）に対するモニタリングやリスク管理など、温	This depends on the result of the transport validation, if such	その状況が、それぞれ合成の次の段階の製品の質に影響	2. 企業（EFPIA）

		of vibration (and air pressure) during transportation?	度以外の管理についての現状が知りたい。	situations have an influence on the quality of the product respectively next step in the syntheses. (EFP IA)	を及ぼす場合、これは輸送バリデーションの結果によって異なる。(EFPIA)	
9.2. Transportation	9.2. 輸送	What is the actual state of transport vehicles (typical vehicle specifications, performance of air control facility, monitoring system). What types of vehicles are used for ordinary temperature transport vehicles and refrigerated vehicles?	輸送車両の実態(一般的な車両仕様、空調設備の能力、モニタリングシステム) 常温輸送車および保冷車を対象として。: どんな車両を使っているのか?	European wholesalers use a wide variety of transportation vehicles ranging from big trucks for long distance deliveries to small vans used for short term deliveries, which are more common. The upcoming standard is to have climated vehicles for ambient temperature. Both passive and active solutions exist at the moment. The cold chain (2-8 C) is maintained by using validated delivery totes. (GIRP)	欧州の卸業者は、長距離輸送に使用する大型トラックから短時間の輸送に使用する小型バンまで、幅広い輸送車両を使用しており、後者がより一般的である。予定されている基準は、大気温度に対して空調設備のある車輛を有することである。さしあたり受動的解決策と能動的解決策がある。コールドチェーン(2~8)は、バリデートされた	5. 卸業者 (Wholesaler: GIRP)

					配送用バッグを使って維持する。 (GIRP)	
9.2. Transportation	9.2. 輸送	If couriers are used, instead of specialized carriers in drugs, how are temperature and cleaning controlled during transportation/transshipment/temporary storage if products are handed to secondary and to tertiary carriers?	宅配業者など、医薬品専門の輸送業者を使用しない場合、二次、三次輸送業者と製品が渡っていく際に、その輸送・積替え・一時保管といったところでの温度・清掃等の管理をどのようにしているのか。	It is the responsibility of the supplier to ensure that the service provider is GDP compliant, according to chapter 7- outsourced activities of the EU GDP. A review of the contractor's procedures must be carried out by the wholesaler in order to control the result of the qualification of the equipment used for transport (e.g result of the mapping of the vehicle). (GIRP)	EU GDPの第7項「部委託業務」に従ってサービス提供者にGDPを順守させることは、供給業者の責任である。輸送に使用される装置の適格性評価の結果(例えば車両のマッピングの結果)を管理するために、卸業者は契約者の手順をレビューしなければならない。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)

9.2. Transportation	9.2. 輸送	Are there cases where transportation is further re-entrusted by a third party? Are agreements concluded in such cases?	第三者から更に輸送を再委託されるケースはあるのか？その際の取決め等は？	The responsibilities of the contract acceptor (3rd party transportation provider) are outlined in Chapter 7.3 of the EU GDP. The contract acceptor cannot pass (re-entrust) to another 3rd party any of the work entrusted to him by the contract giver (wholesaler) without the prior evaluation, approval and audit by the contract giver (wholesaler). (GIRP)	受託者(第三者の輸送提供者)の責務はEU DGPの第7.3項に記載されている。受託者は、委託者(卸業者)による事前の評価、承認、査察なしに、委託者(卸業者)に委託された作業を別の第三者に移管(再委託)できない。(GIRP)	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)
9.2. Transportation	9.2. 輸送	Please present any example cases where security is enhanced for during transportation (for storage, transportation).	輸送時のセキュリティ強化事例(保管、輸送用)をご教授ください	In some country the security features of vehicles have been re-inforced with cameras on board and GPS monitoring. Controlled substances are also shipped in special containers that are	ボード上のカメラやGPSモニタリングで車両のセキュリティ機能が強化されている国もある。規制物質は、輸送中鍵がかかる特別な容器で出荷される。	5. 卸業者 (Wholesaler:GIRP)

				locked during transport.(GIR P)	(GIRP)	
--	--	--	--	---------------------------------------	--------	--

添付2-2

PIC/S GDPに関するEMAへの質問

PIC/S GDP Section	PIC/S GDP 項目	Questions	質問事項	Answer	回答	質問先
General	一般事項	<ul style="list-style-type: none"> Please explain the outline and issues of GDP inspection in the EU. Whether or not there are penal provisions regarding GDP. 	<ul style="list-style-type: none"> EUにおけるGDP査察状況概要と問題点を説明頂きたい。(現地情報交換会にて活動状況査察結果概要等を説明頂きたい) 問題点(温度管理、温度マッピング、温度逸脱、逸脱時の判断方法、) GDPに関する罰則規定はあるのか。 			1. 行政 (EMA)
General	一般事項	Whether or not there are countries that entrust GDP compliance certification to a third-party organization.	GDP適合認証を第三者機関に委任している国があるか			1. 行政 (EMA)
General	一般事項	Frequency of inspection (every 5 years?), average number of inspectors that visit	査察頻度(5年毎?)、訪問する査察官の平均人数と査察時間(例:2人、2日等)、頻発するGDP指摘事項、注意を要する問題			1. 行政 (EMA)

		and the inspection time (e.g., 2 people, 2 days), frequent GDP observations, issues that require caution.	点			
General	一般事項	From where (e.g., distribution center at the exporting country, carrier, transit shed, airline company) do certificates must be obtained when exporting drugs to the EU? Or if the forwarder conclude agreements with all traders and inspect them, dose the forwarder collectively obtain a certificate?	EUに医薬品を輸出する場合、輸出国の物流センター、輸送業者、上屋、航空会社等、どこから Certificate が 必要になるのか。それとも forwarder が 全業者と Agreement を 結び、監査をしていけば一括 Forwarder に certificate が 与えられるのか？			1. 行政 (EMA)
Scope	1.適用範囲(対象)	Are medical gases subject to GDP?	医療用ガスは GDPの対象か？			1. 行政 (EMA)
2.2. General	2.2. 一般 / 従業員	An organization chart is required for wholesalers;	卸売業者は組織図が求められているが、輸送業者は不要なのか？			1. 行政 (EMA)

		is it not required for carriers?				
2.3. Designation of Responsibilities	2.3. 責任者	Are the organization and responsible persons common or separate between GMP and GDP? (Can responsible persons concurrently serve for both GMP and GDP?)	GMPとGDPの組織及び責任者は共通か別か？(GMPとGDPの責任者は兼任できるのか？)			1. 行政 (EMA)
2.3. Designation of Responsibilities	2.3. 責任者	Are responsible persons supervisor pharmacists or QPs? If not, do they have other qualifications (responsible person)?	責任者は管理薬剤師又はQPか又は別の資格 (Responsible Person)か？			1. 行政 (EMA)
2.5. Hygiene	2.5. 衛生	The level of hygienic control standards for wholesaling/distribution is considered to be the same as those for warehouses of manufacturers . Are there any differences?	卸・流通に関する衛生管理基準は製造業の倉庫と同レベルが求められていると考えますが。違いはありますか？			1. 行政 (EMA)

2.5. Hygiene	2.5. 衛生	What are the details for control and guidance on temperature control, humidity control, dust, and pests?	温度管理、湿度管理、粉塵、害虫に対する具体的な管理と指導について、教えてください。			1. 行政 (EMA)
3.6. Qualification and validation	3.6. 適格性評価 (qualification)及びバリデーション	Can cases in which conditions are different each time, such as transportation processes (transportation is not necessarily performed under same conditions such as same truck, same route, same environment), be regarded as cases that should have verifications conducted due to difficulty in conducting validations? Please explain with specific examples.	輸送プロセスのように毎回条件が異なる(同じトラック、同じ経路、同じ環境条件で輸送する訳ではない)場合には、バリデーションを実施するのは困難で、ベリフィケーションを行うという考えで良いか?具体的な事例を用いて、説明頂きたい。			1. 行政 (EMA)
3.6. Qualification and validation	3.6. 適格性評価 (qualification)	It is mentioned in ANNEX 15 of PIC/S GMP “transportation	PIC/S GMP ANNEX15には「輸送ベリフィケーション」とあるが、輸送におけるバリデーション			1. 行政 (EMA)

validation	バリデーション及び検証	” What is the difference between validation and verification of transportation, and how are they performed?	ンとペリフィケーションの違いと、どのように実施されているのかを教えてください。			
5.2. Qualification of suppliers	5.2. 供給業者の適格性評価	How are GDP inspections performed by the authority for foreign manufacturers with different business conditions.	海外製造所に対する当局によるGDP査察は、業態の異なる業者に対してどのように行っているのか。			1. 行政 (EMA)
5.4. Receipt of medicinal products	5.4. 医薬品の受領	Is confirmation of receipt of shipments guaranteed by storage of receipts at the carrier? Are there any other methods?	発送品の受領確認は、輸送業者の受領書保管の担保で行われているのか。または、その他どのような方法があるか。			1. 行政 (EMA)
9.2. Transportation	9.2. 輸送	Are all transportations pertaining to GDP performed under controlled temperature (humidity)?	GDPに係る全ての輸送は温(湿度)管理がされているのか			1. 行政 (EMA)
9.2. Transportation	9.2. 輸送	What is the legal positioning of carriers	輸送業者の法的位置づけ(どのようなライセンスがあるか。)			1. 行政 (EMA)

on		(what licenses do they have)?				
9.2. Transportation	9.2. 輸送	How detailed are transportation routes determined and specified? To what extent will changes (route) be regarded as being within an acceptable range (& transportation time) with no deviations?	輸送経路はどの程度まで詳細に決定し、定めているか。 また、逸脱とならない変更（経路）の許容範囲（+輸送時間）についてどの程度であれば問題なしと判断されるのかご教授いただきたい。			1. 行政 (EMA)
9.2. Transportation	9.2. 輸送	It is mentioned that temperature during transportation must be maintained at a specified temperature. Is it accepted in Europe and the US for temperatures to be managed according to their risks?	輸送中の温度は規定された範囲内で維持されることとの記載があるが、欧米ではリスクに応じた対応が許容されているのか？			1. 行政 (EMA)
9.2. Transportation	9.2. 輸送	What evidence data will allow temperature monitoring during	どのような根拠データがあれば、輸送中の温度モニタリングが免除されるのか。			1. 行政 (EMA)

		transportation to be exempted?				
9.2. Transportation	9.2. 輸送	Are acceptable times defined for temporary storage (transshipment) (e.g., MHRA 36 hours)?	一時保管（積み替え）の許容時間の定義はあるか（MHRA 36時間 etc.）			1. 行政（EMA）
9.2. Transportation	9.2. 輸送	Is GDP applied to temporary places for transshipment, such as transportation terminals (hub) and airports/harbors? Will contracts (e.g., customs) be not necessary as long as temperatures are controlled?	輸送ターミナル（ハブ）や空港・港等、一時的な積み替え場所に対してもGDPが適用されるのか。温度管理等を実施していれば（税関等）契約等は締結しなくてよいのか			1. 行政（EMA）

欧州GDP視察報告書

目次

概要

1. 背景と目的
2. 方法等
3. 結果
 - 3.1 GDP全般的な状況
 - 3.1.1 ハード面
 - 3.1.2 GDPの具体的運用
 - 3.1.3 輸送管理に対する考え方
 - 3.2 欧州での流通
 - 3.2.1 流通モデル
 - 3.2.2 物流ルート（フランス）
 - 3.3 視察対象施設及びGDP管理状況の概要
 - 3.3.1 A社（輸送ハブ、フランス）
 - 3.3.2 B社（卸、フランス）
 - 3.3.3 C社（輸送ハブ、スイス）
 - 3.3.4 D社（運送会社、イギリス）
 - 3.3.5 E社（製薬会社、スイス）
4. 結論・考察

概要

PIC/S GDPガイドライン各項目には、具体的な基準・具体例が記載されているわけではない。そこで、GDP実施が先行している欧州では、各項目がどのように実施されているのかを視察した。その結果、何をどの程度まで実施するかは、会社判断に依るところが大きく、標準的な実施基準は確認出来なかった。また、会社の経営戦略の違いも相まって、GDPの実施レベルには、大きな違いがあり、最新設備・最新システムを導入している会社から旧態依然のままの会社までと、大きなばらつきが認められた。しかし、GDP実施レベルが低いと思われた会社であっても、GDPが求める要点を十分に理解しており、自らが設定したGDP運用基準と取得データを持って説明する姿勢は、日本の会社ではほとんど見られないものであった。

また、欧州内での流通が複数国に渡る場合は盗難防止等の徹底したセキュリティ対策が行われている場合が多く、日本国内の流通と大きな違いがあった。更に、フランス等においては、医薬品を製薬会社から医療機関・薬局へ直送・販売する流通の割合が4割に上ることも、我が国との違いとして考慮する必要がある。

一方、輸送時の温度逸脱は避けて通れない問題であるが、製薬会社が温度逸脱許容条件を確立することにより不必要な逸脱報告書の増大を抑制していることは特筆に値する。

GDPが法律として施行されている国であっても、GDP関連会社に即座にGDPで要求されている事項を100%要求するのではなく、徐々に要求事項を満たせるように育成していることが確認された。

1. 背景と目的

GDP国際整合化研究班では、日本国内にGDPの考え方をスムーズかつ適切に導入できるようにするため、日本版GDPガイドライン等の検討を行っている。しかし、日本は、PIC/Sが提示しているGDPの運用経験が無いため、GDPで何が、どの程度まで管理が必要かについての知見・情報等を全く有

していない。そのため、GDP実施先進地域である欧州を訪問し、GDP対象会社が行っているGDP業務の現状等を調査した。

2. 方法等

1) 視察方法

事前に選定したGDP実施会社の施設を訪問し、GDPに関する運用状況等を確認した。また、GDPの運用実態について、欧州製薬団体連合会、欧州卸協会、欧州医薬品庁に対して照会を行った。

2) 視察班メンバー

木村和子（分担研究者、金沢大学）、一條宏（研究協力者、パイタルネット）、冨塚弘之（研究協力者、ツムラ）、松本欣也（研究協力者、アステラス製薬）、伊井義則（研究協力者、小野薬品工業）

3) 視察日程

2016年9月19日（月）～23日（金）

4) 視察会社（業態、所在国、視察日）

A社：輸送ハブ、フランス、20日

B社：卸、フランス、20日

C社：輸送ハブ、スイス、21日

D社：運送会社、イギリス、22日

E社：製薬会社、スイス、21日

3. 結果

3.1 GDP全般的な状況

3.1.1 ハード面

GDP対象会社の業態、取扱品種、会社の経営戦略等によりGDPに対する取り組み状況やGDP管理レベル等は大きく異なっていた。特に、新規参入会社は、見せるGDPを意識し、最新設備・最新システムの導入に積極的であった。一方、業態や会社の経営戦略等から、GDPに対する取り組みの程度が低い会社でも、GDPの要件に関しては十分に理解しており、その要件を満たす考え方、明確なコンセプト及びそれを裏付けるためのデータを持っていた。また、医薬品の流通経路が複雑であり、国を跨いでの長距離輸送も多いため、セキュリティ対策としてトラックにGPS装置や防犯装置等が設置されている場合が多く、日本の状況と大きく異なっていた。

3.1.2 GDPの具体的運用

GDPガイドラインには、実施すべき項目は記載されているが、どの程度まで実施するかについては、具体的に言及されていない。詳細なレベルまで記載したGDP運用ガイドラインは、今後も発出されないと考えられる。そのため、ステークホルダーは自ら物流に対するリスク（+製薬会社からの指示等）を検討して、根拠を持ってGDPで求められる各項目に対する業務の詳細を決定すべきとの考え方を視察対象会社から受けた。国内のGDP関連会社も、このような考え方を積極的に取り入れて、過不足の無い合理的なGDP業務を確立し、適切に運用すべきと考える。

3.1.3 輸送管理に対する考え方

品目数、製品の保管温度、移送する国、移送ルート等を考慮する無数の輸送パターンが考えられるが、それらのパターン1つ1つについて検討することは非現実的であり、それらをバリデーションすることは不可能である。品目数、製品の保管温度、移送する国、移送ルート等を考慮して、輸送のグルーピングやハイレベルでのリスクアセスメント等を実施する事が重要かつ合理的であるとの意見を受けた。輸送管理を微視的・狭義的に捉えるのではなく、PIC/S GMPガイドラインAnnex15の6. 輸送の検証に記載されているとおり、輸送にはさまざまな要因があり、その検証はチャレンジングであるため、包括的な輸送管理並びに検討を行うことが必要と考える。

3.2. 欧州での流通

3.2.1 流通モデル

欧州に於いては、卸を介する販売方法のほかに、直接医療機関等へ販売する方法や、医薬品卸を指定して供給する方法等を探り、製薬会社の医薬品供給における流通モデルの選択肢を広げている。卸を介しないで直接供給する方法を担っているのが、医薬品専門の輸送業者である。製薬会社の要望に応じるため、医薬品専門の輸送業者は、徹底した温度管理やセキュリティ対策などにより品質を維持しながら低コストで医薬品を輸送する流通モデルを創り、積極的に製薬会社に採用を働きかけている。

日本では医薬品は製薬会社から卸売販売業者を介して、医療機関や薬局に供給されており、製薬会社から直接、薬局に「直販」される割合は3-4%程度である。

3.2.2 物流ルート（フランス）

製薬会社から医療現場までのルートの割合は、以下の通りで日本と比較して直販の割合が高かった。

薬局への直販：14.9%

病院への直販：23.8%

卸を経て薬局：60.8%

卸を経て病院：0.5%

3.3 視察対象施設及びGDP管理状況の概要

3.3.1 A社（輸送ハブ、フランス）

(1) 会社概要

2011年に新設された、健康関連製品の輸送に特化したフランスで最初の会社で急速に拡大している。ハブ施設7、代理店65、トラック1350台（自社保有トラック700台）を有し、欧州23ヶ国をカバーしている。広範囲の物流を監視するため、物流・トラック管理システムを新規に開発した。新規参入会社であるため、最新の設備・システム等を導入している（視察先の会社を全て訪問した後の印象：新参会社であったため、管理体制をアピールするために、管理レベルがやや過剰な印象。欧州での最先端のGDP関連会社と考えられる。）。社長は、EU-GDP改訂作業にも関与した。当局よりGDPの認証を取得していた。健康関連製品のみ取り扱っており、欧州流通量の35%を担っていた。

(2) GDP業務の詳細

1) 施設

訪問したハブ施設は、製品の滞留時間が短いため、平屋建てでドッグシェルターを18設置し、迅速な入荷・配送に対応している。パレットは1段積を厳守。保管温度は、2~8、15~25、冷凍の3種類。温度モニタリング・アラームシステムを設置。ハード面は、最新設備であったが、倉庫内のロケーション情報（保管品の置き場等）や行き先が紙の資料に記載され床に置かれていた。

2) トラック

輸送温度は2~8、15~25の2種類。25タイプのトラックを有しており、1タイプにつき2台のトラックを温度制御（-20~40）できるトンネル（プラハ）に所定時間、放置して、トラック内の温度をモニタリング（20ヶ所、未積載）。新規トラックや大きな改造を行ったトラックは所定のテストを行っている。使用しているトラックは、すべて認定されている。トラックには6つの温度センサーが設置されている（トラックに最初から設置されているセンサー：2個、サテライトセンサー：2個（温度記録は衛星を介してモニタリング、ホットスポット1個・コールドスポット1個）、バックアップ用センサー：2個）。トラックは、可動パーティションで区画し、2つの温度設定が可能。トラックの位置は、GPSで常時モニタリングされていた。

3.3.2 B社（卸、フランス）

(1) 会社概要

フランスの最大卸で創業160年の歴史のある伝統会社である。現在の医薬品卸部門の社員数は、3300人である。10000ヶ所の薬局・病院に52ヶ所の物流センターから配送車両800台で医薬品を供給して

いる。関連会社としてはEU全体に輸送ネットワークを持つ医薬品卸売販売業者、西ヨーロッパ最大の化粧品の製造業者、世界最大のドラッグストアチェーンを保有している。グループ会社としては、医薬品製造業から医薬品卸売販売業、そして薬局等を垂直に繋ぎ、医薬品から介護用品まで製造・供給する統合型サプライチェーンを積極的に構築している。

(2) GDP業務の詳細

1) 施設

物流センターは、12000品目の医薬品を薬局、診療所等へ1日2回配送することが可能であり、その他9000品目については翌日に供給できる能力を持っている。また、病院については、在庫情報を提供して電子発注を受けることもできる。このセンターは、建設してから30年が経過しており、物流設備は老朽化が進んでいた。しかし、品質管理面では、最低限必要な設備を備えており、法的な要件や品質ガイドラインが設定・変更される度に必要な設備を付け足しながら整備してきた。

物流センターの設備としては、入庫区画の一部にドッグシェルターが設置されているが、出荷区画には設置されていなかった。さらに、物流センターの倉庫内には、採光のため天窓があり外気が入り込む状況であった。倉庫内の室温管理(15~25)については、冷暖房の機能は一部だけであり、全体を管理する設備はなかった。ただし、倉庫内の室温を測る温度センサーが数か所設置されて室温を記録していた。

コールドチェーン対応については、低温保管倉庫区画や専用保管室はなく、2~8 専用のガラス扉付き冷蔵保管棚を設置し、温度の記録と温度逸脱の管理を行っていた。ガラス扉付き冷蔵保管棚は、ピッキングの度にガラス扉を開閉するため15~25 の空気が流入することから温度逸脱が起きる可能性がある。

2) トラック

フランス国内の気温変動については、15~25 の範囲であり、多数の物流センターがあることから、輸送時間は2時間以内となっているため、日々の気温と物流センター内の室温を記録することによりバリテーションとしているとのことであった。低温保管品の配送は、配送車自体に低温保管装置の設置はなく、全て標準保冷ボックスを使用した供給を行っている。

標準保冷ボックスは、最大で標準蓄冷剤4個を投入することができ、夏期~春秋~冬期別に2個から4個に分けて標準蓄冷剤を投入するという季節ごとの対応を行っていた。また、蓄冷剤の管理については、曜日毎に蓄冷剤を冷却する専用冷却装置を用意し、曜日に合わせてその装置から蓄冷剤を取り出して使用していた。標準保冷ボックスと蓄冷剤のバリテーションは、標準保冷ボックス会社のデータを使用し運用していた。配送時における2~8 温度管理医薬品の温度逸脱を防ぐため、物流センターから薬局、診療所等への配送時間を2時間に制限していた。

3) その他

トレーサビリティ管理は、物流センターの倉庫管理・在庫管理システム(システム名Leonardo)と製造番号の追跡システム(システム名LTP)を連動させ、PDA端末を使用し管理している。社員に対しての教育については、必要な部門に、必要な場合、実施しているとし、その記録や回数・時間についての情報はなかった。

ここ数年、偽造医薬品が正規流通経路に侵入することはなかったが、偽造医薬品対策の教育は実施している。さらに、医薬品供給における品質管理は、品質保証責任者(quality assurance manager)が担っていた。品質管理に対しての質の向上を目的とした、薬局や診療所等の医療機関や製薬会社との間で医薬品供給における品質情報について共有化を実施しているかを確認したが、積極的な意見はなかった。教育訓練の効果を評価するため、小テストを行うことがあるが、新しいSOPの制定やSOP内容の大きな変更を行う場合は、理解したとの証として署名のみを取っている。取扱い品目によっては、追加で教育訓練を行う場合がある。

行政よりGDPの認証を受けているが、行政査察を20回/年程度を受けている。教育訓練プログラムを保健所に提出し、査察時にその実施状況を確認されている。保健所も卸の状況を考慮して、GDP認証を行っているが、実態は育成段階のような印象を受けた。

以上がGDPに関連する業務の内容であるが、法的な要件や品質ガイドラインを満たすため極めて合理的な対応を行っており、説明責任は果たせる対応をしていることが確認できた。

3.3.3 C社（輸送ハブ、スイス）

(1) 会社概要

E社の全製品の90～95%の製品を取り扱っている。その他の製薬会社の医薬品や食品等、莫大な物量を扱っている。

(2) GDP業務の詳細

1) 施設

倉庫施設としては、医薬品専用棟と一般貨物棟の2つの倉庫を設置。医薬品専用倉庫としては、平面倉庫と自動倉庫及び出荷用の平面倉庫が設置されている。倉庫温度は常時モニタリングされている。

トラックは、受付でのチェック（登録トラックであること、発送社、内容リスト・数量等）が完了しないと管理エリア内に入れない。ドライバーは、指定されたドッグにトラックを移動させるが、荷物の取扱い（入荷・出荷）は一切行わない。入出庫口として多数のドッグシェルターを完備している。

施設内のドアやエレベーターは、IDカードが無いと開かない。麻薬等の高セキュリティエリアへの入室は、2名のIDカードが必要とされた。

入荷品は、パレット毎にバーコードラベルが貼付され、作業毎にバーコードリーダーでチェックされる。

2) トラック

E社製品：出庫品には、非常にコンパクトなdata logger（ボタンタイプのTemp Tracerをカードにはめ込む）が設置される。data loggerの設置数・場所等は、コンピューターシステムから指示される。室温輸送の場合でもdata loggerを設置する。

data loggerを情報入力端末に接触させると当該出庫品の温度モニタリングに関する情報が入力される。data loggerのデータは、インターネット経由で確認できる。

輸送トラックには、GPS装置が設置され位置情報が常時モニタリングされている。

3.3.4 D社（運送会社、イギリス）

(1) 会社概要

1976年に英国及び欧州内のS社やP社等のコンピューターの配送、施設の移設、展示、ロードショーやイベント関連輸送会社として英国で発足。次に温度管理が必要な製品の保管や輸送へと業務を拡大してきた。1998年から製薬産業、特にコールドチェーンと呼ばれる2-8℃冷蔵輸送品の保管及び輸送業務を開始した。厳格な輸送温度管理を強みとしている運送業者。特殊なものとしては、専門輸送が求められる美術品や温度管理が必要なオーケストラの楽器の温度管理輸送（20℃）も行っている。

(2) GDP業務の詳細

1) 施設

倉庫の温度管理区分は冷凍（-20℃）冷蔵（2-8℃）常温（15-25℃）Controlled ambient（2-25℃）及びambient（室温）である。

現在取り扱う主な製品は、冷凍、冷蔵、室温及び一般貨物、医薬品、治験薬、Named Patient対象製品（一部の特別な患者を治療するために使用する未承認薬を入手する制度、コンパッシュネートコース）、ワクチン、バイオ医薬品、診断薬及びヘルスケア製品の医薬品類や輸送に注意を要する危険物質やガス類。

倉庫エリアは最近合計約42,000平方フィートの冷凍（-20℃）冷蔵（2～8℃）倉庫を増設した。

倉庫では、サンプリング、再包装、バーコード印刷等の業務を行うことも可能である。

2) トラック

全ての輸送トラックは2台の空調機と2台の蓄熱エバポレーター及び同じ車両を2分割し、2つの積送品温度を維持するためのバリア・ドア、フェリー輸送時（エンジン停止時）に空調機を動かすために必要なプラグ電気供給システムを搭載し、さらに積荷効率を上げるためのダブルデッキ・システム（上下2段積載）も搭載している。全ての車両は-30～+30 で輸送温度管理が可能で、衛星経由で積載温度とGPSによる位置情報が本社内へ常時送信され、リアルタイムで監視・表示されている。温度コントロール制御装置には金属製のカバーがあり、容易に破壊されることはない。万が一破壊され室内温度が管理温度を逸脱した場合は、トレーラ前部に光と音を発するアラームが有り、自動的に衛星経由で本社へ連絡が入り、15分以内に責任者と運転手の携帯電話へ通報される。

輸送重量は7.5tの積載輸送車から44t積載可能なフルトレーラまで55台の車両群を所有している。

英国から欧州本土への移動はユーロトンネルとフェリーの2通りあり、温度管理方法が異なる。ユーロトンネルはトンネルの規制のため冷凍機を止めなければならないので、温度管理が必要な製品の場合は通れない。温度コントロールが必要な場合はトラックをフェリーに乗せ、フェリーのコンセントを使用し、温度を維持させる。万が一プラグが外れた場合は、冷凍機を運転させるためのエンジンが自動的に稼働する。

セキュリティに関しては、後部ドアに2つ鍵があり、鍵の上には金属製のカバーがあり、カバーを取らないと鍵は見え、破壊も出来ない。鍵を破壊して扉を開けると温度異常同様のシステムで15分以内に責任者と運転手の携帯電話へ通報される。

運転手の教育は入社後2-3日間関連文書（SOP等）を読んだ後、口頭で習熟度を確認し、その後は2年毎に定期教育を行っている。

(3) その他

医薬品・食品等の保管庫を設置しているため医薬品卸の免許（MHRA wholesaler license）を取得している。

輸送業のみであればGDP関連ライセンスは不要。2つの運送業界団体（FTA: Freight Transport Association及びRHA: Road Haulage Association）に加盟している。

MHRAの査察は年々厳格化しており、現在は2年毎に実施されているが、査察官の人数が少ないためリスクベースで最大5年に延長される場合がある。

温度逸脱は契約書に記載されているが、温度逸脱により損害が発生した場合は製薬会社が安定性データ等を保険会社に提出する。輸送会社は関与しない。

3.3.5 E社（製薬会社、スイス）

(1) 会社概要

グローバル展開しているメガファーマであり、物流の流れをシンプル化（リスク低下も意図）するために、全世界の工場で製造された同社の全製品の90～95%の物流をC社に委託している。

(2) GDP業務の詳細

E社が各工場に医薬品の発注を行い、工場 C社 各国の一次配送業者（小さな国は、卸）の流れとなっている。

すべての一次配送業者とGDP遵守の取決めを行っている。GDP関連会社の監査頻度はリスクアセスメント（品目特性、輸送温度、苦情の状況、ビジネス評価等）により決定している。発送国によっては、有効期限を変更している場合もある（欧州では3年であるが、気温が高いアフリカでは2年）スパイク的な温度逸脱に基づく逸脱報告書の乱発を防ぐため、具体的な温度逸脱と逸脱時間の許容（例えば、25 以上の時間が30分以内であれば問題無し）を明確に設定している。

倉庫での保管温度範囲と輸送時の温度範囲の2つの条件を設定している。また、非公開であるが、保管温度より高い温度での安定性データも保有している。

スイス行政は、原則、3～5年に1回の頻度で査察を行っているが、E社は前回の査察結果が良好との理由で5年後に査察を受ける予定である。

4. 結論・考察

- ・ 欧州は GDP の先進地域であるため、GDP の運用は、ほぼ同じようなレベルであると考えていたが、実際には大きなばらつきがあった。その背景には流通形態や会社の業態、リスクアセスメントの考え方、経営戦略等が強く影響していた。また、各国の GDP の法制化の実態や運用状況を精査することが EU 諸国の GDP 実施状況の理解には必要である。
- ・ 欧州では、製薬会社が卸売販売業者を介さず、医療機関や薬局に直接販売している割合が多く、また、流通リスク（盗難、長距離輸送）が日本と異なっているため、欧州の GDP の運用や考え方をそのまま日本に反映することは効率的ではなく、導入に対する国内の摩擦等も大きくなるものと考えられる。
- ・ GDP に対して最新の設備・システム等を導入している会社は勿論のこと、GDP 実施レベルが高くない会社でも GDP に対する明確な考え方を持っており、自らが設定した GDP 体制が PIC/S GDP を満たしているはずとの自信を持って説明している。品質リスクを評価して自らの考えで GDP 業務の詳細を設定・記載し、改善等の指示を受ければ改善するという対応が合理的であると思われた。日本と欧州の最大の違いは、日本では、「GDP 管理をどのようにすれば良いのか？」と詳細な対応方法の解釈をコンサルティング会社・行政等に求めることが多い一方、欧州では、「品質リスクに応じて、このような考え方に基づいて GDP 業務の詳細を設定した」と自ら判断基準を設定し、説明する姿勢を示すことが多いという点が最も大きな違いであったと感じた。

以上

医薬品の適正流通基準（GDP）ガイドライン素案

目次

緒言

目的

適用範囲

第1章 品質マネジメント

1.1 原則

1.2 品質システム

1.3 外部委託業務の管理

1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング

1.5 品質リスクマネジメント

第2章 職員

2.1 原則

2.2 一般

2.3 責任者の任命

2.4 教育訓練

2.5 衛生

第3章 施設及び機器

3.1 原則

3.2 施設

3.3 温度及び環境管理

3.4 機器

3.5 コンピュータ化システム

3.6 適確性評価及びバリデーション

第4章 文書化

4.1 原則

4.2 一般

第5章 業務の実施

5.1 原則

5.2 仕入先の適確性評価

5.3 販売先の適確性評価

5.4 医薬品の受領

5.5 保管

5.6 使用期限 / 保存期限が過ぎた製品の廃棄

5.7 ピッキング

5.8 供給

第 6 章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収 6.1 原則 6.2 苦情 6.3 返却された医薬品 6.4 偽造医薬品 6.5 医薬品の回収 第 7 章 外部委託業務 7.1 原則 7.2 契約委託者 7.3 契約受託者 第 8 章 自己点検 8.1 原則 8.2 自己点検 第 9 章 輸送 9.1 原則 9.2 輸送 9.3 容器、包装及びラベル表示 9.4 特別な条件が必要とされる製品 アネックス 1 用語集
医薬品の適正流通基準（GDP）ガイドライン
緒言 市場出荷後の医薬品を薬局、医薬品販売業者や医療機関などに対して販売する卸売販売は、公衆への医薬品供給を除き、医薬品の調達、保管、輸送等の流通経路全般を担う重要な業務である。今日の医薬品の流通経路はますます複雑になり、多くの人々が関与するようになってきた。 本ガイドラインは、卸売販売業者及び製造販売業者（以下：卸売販売業者等）の業務を支援し、本ガイドラインを遵守することにより、流通経路の管理が保証され、その結果、医薬品の完全性が保持されるための手段を定めるものである。さらに、偽造医薬品が正規流通経路へ流入するのを防止するための適切な手段を定めるものである。卸売販売業者として業務を行うすべての者は、国の規制に従った卸売販売業の許可を取得する必要がある。
本ガイドラインに使われているいくつかの用語はアネックス 1 に列挙した。
目的 医薬品の流通過程での完全性を保証するため、医薬品卸売販売業許可等の画一性を推進し、医薬品取引における障害を更に除くために医薬品の適正流通基準（GDP）ガイドラインを作成した。 本ガイドラインは、卸売販売業者等がそれぞれのニーズに合わせた特定の規則を作るための根拠としても利用することを意図している。 本ガイドラインに規定した方法以外でも、この原則を達成できる方法は受け入れられる。
適用範囲

<p>本ガイドラインは医薬品（動物用医薬品を除く）の市場出荷後、薬局、医薬品販売業者、医療機関に渡るまでの卸売販売に適用する。</p>
<p>第1章 品質マネジメント</p>
<p>1.1 原則</p> <p>卸売販売業者等は、その業務に関連する責任、プロセス及びリスクマネジメントの原則を定めた品質システムを維持すること。</p> <p>卸売販売業者等は、すべての流通業務の手順を明確に定義し、系統的にレビューすること。流通過程におけるすべての重大なステップ及び重要な変更を正当化し、必要に応じてバリデートすること。</p> <p>当該組織の経営陣は、品質システムに対する責任があり、経営陣のリーダーシップと積極的な参画が求められ、職員に支持されること。</p>
<p>1.2 品質システム</p>
<p>1.2.1 品質を管理するシステムは、当該組織の構成、手順、プロセス、資源を包含し、輸送される製品に関わる完全性を維持し、輸送中や保管中に正規流通経路に留まることを保証するために必要な活動に係る業務を含むこと。</p>
<p>1.2.2 品質システムを文書化し、その有効性を監視すること。</p> <p>品質システムに関連するすべての業務を定義し、文書化すること。</p> <p>品質マニュアルを含む階層化された文書体系を確立すること。</p>
<p>1.2.3 卸売販売業者等の経営陣は、品質システムが履行され、維持されることを確実に保証するための明確に規定された権限及び責任を有する者を任命すること。</p>
<p>1.2.4 卸売販売業者等の経営陣は、品質システムのすべての分野において、適格性のある職員、並びに適切で十分な建物、施設及び機器の面で、十分なリソースが充てられることを確実に保証すること。</p>
<p>1.2.5 品質システムの構築または修正の際には、卸売販売業者等の業務の規模、構造等を考慮すること。</p>
<p>1.2.6 変更管理システムを整備すること。</p> <p>このシステムには品質リスクマネジメントの原則を取り入れ、バランスの取れた有効なものとする</p> <p>こと。</p>
<p>1.2.7 品質システムは、以下を保証すること。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 医薬品はGDPの要求事項に適合するよう調達、保管、供給すること ii. 経営陣の責任が明確に規定されていること iii. 製品は、速やかに正当な受領者へ納入されること iv. 記録が（作業と）同時に作成されていること v. 予め定められた手順からの逸脱は記録され、調査されていること

<p>vi. 品質リスクマネジメントの原則に従い、逸脱を適切に是正し、予防するため、適切な是正措置及び予防措置（以下：CAPA）が講じられていること</p>
<p>1.3 外部委託業務の管理</p> <p>品質システムの範囲は、医薬品の調達、保管、供給または輸出入に関連するすべての外部委託した業務の管理とレビューにも適用すること。</p> <p>このようなプロセスには品質リスクマネジメントを取り入れ、更に以下を含めること。</p> <p>i. 契約受託者の業務、医薬品の完全性とセキュリティを保持する能力の評価、並びに文書化と保管、必要な場合、販売業許可状況の確認</p> <p>ii. 関係業者・団体の品質関連業務に対する責任者及び情報伝達等の取決め</p> <p>iii. 契約受託者の業務のモニタリングとレビュー、並びに定期的な、要求改善事項の確認と実施</p>
<p>1.4 マネジメントレビュー及びモニタリング</p>
<p>1.4.1 経営陣は、定期的な品質システムのレビューに関する正式なプロセスを定めること。レビューには以下を含めること。</p> <p>i. 品質システムの目標達成状況の評価</p> <p>ii. 例えば、苦情、回収、返品、逸脱、CAPA、プロセスの変更等、品質システムにおけるプロセスの有効性モニターに用いることができる KPI（重要業績評価指標）の評価、外部委託した業務に関するフィードバック、リスク評価、内部監査を含む自己評価プロセス及び販売先外部監査</p> <p>iii. 品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある新たな規制、ガイダンス、及び品質情報</p> <p>iv. 品質システムを向上させる可能性のある技術革新</p> <p>v. ビジネスの環境及び目的の変化</p>
<p>1.4.2 品質システムの各マネジメントレビューの結果を適時記録し、効率的に内部に伝達すること。</p>
<p>1.5 品質リスクマネジメント</p>
<p>1.5.1 品質リスクマネジメントは、医薬品の品質に対するリスクの評価、管理、コミュニケーション及びレビューの系統的なプロセスである。それは予測的及び回顧的にも適用可能である。</p>
<p>1.5.2 品質リスクマネジメントでは、品質に対するリスクの評価を科学的知見及びプロセスでの経験に基づいて行い、最終的には患者の保護につながることを保証すること。</p> <p>取組み内容、正式な手順及びプロセスの文書化レベルは、リスクレベルに見合っていること。</p>
<p>第2章 職員</p>
<p>2.1 原則</p> <p>医薬品の適正な流通は、それに関わる人々に依存する。このことから、当該卸売販売業者等の責任としてすべての業務を遂行するためには、適格性のある職員が必須である。</p> <p>当該職員は個々の責任を明確に理解すること。また、その責務を文書化すること。</p>
<p>2.2 一般</p>

<p>2.2.1 医薬品の卸売販売業務のすべての段階について適切な数の適格な職員に従事させること。必要な職員の数は業務の量と範囲による。</p>
<p>2.2.2 卸売販売業者等の組織体制は組織図に記載すること。すべての職員の役割、責任及び相互関係を明確に指定すること。</p>
<p>2.2.3 重要な地位の職員の役割と責任は、職務記述書に記載すること。なお、代行者を任命する場合も同様とすること。</p>
<p>2.3 責任者の任命</p>
<p>2.3.1 卸売販売業者は、GDP 遵守のための責任者を任命する必要がある。該当する職員は、GDP に関する知識を有し、必要な教育訓練を受けているだけでなく、適切な能力及び経験を有すること。</p>
<p>2.3.2 卸売販売業者等は時間外であっても（例えば緊急及び/または回収発生時）に連絡がつく職員を任命すること。 責任者は自らの業務の委任はできても、責任を委譲することはできない。</p>
<p>2.3.3 責任者の職務記述書には、具体的な責務を規定すること。 卸売販売業者等は、任命された責任者に対し、その業務を遂行するために必要な権限、リソース及び責任を付与すること。</p>
<p>2.3.4 任命された責任者は、GDP 業務を適切に遂行すること。</p>
<p>2.3.5 任命された責任者の責務は以下に示すがこれに限定されない。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 品質マネジメントシステムが実施され、維持されることを保証する ii. 権限を与えられた業務の管理及び記録の正確さと記録の質を保証する iii. GDPに関連する全ての職員に対して導入及び継続的教育訓練プログラムが実施され、維持されていることを保証する iv. 卸売販売業者等が実施する医薬品の回収作業の実務を取り仕切り、迅速に実施する v. 関連する販売先からの苦情を適切に処理することを保証する vi. 仕入先及び販売先が対象となる医薬品に関する業許可を有していることを保証する vii. GDPに関連する可能性のあるすべての外部業者等に委託する業務を確認する viii. 自己点検があらかじめ定められたプログラムに従い、適切かつ定期的な間隔で実施され、必要な是正措置が講じられることを保証する ix. 委任した業務については、適切な記録を保管する x. 返品、出荷できなくなった製品、回収された製品または偽造医薬品の処理を決定する xi. 返却品を販売可能在庫に戻す際には、その承認を行う xii. 国の規制により特定の製品に課せられた追加要件が遵守されることを保証する
<p>2.4 教育訓練</p>
<p>2.4.1 卸売販売の業務に関与するすべての職員は、GDP の要求事項に関する教育訓練を受講するこ</p>

と。 職員は、各自の職務を遂行するために必要な能力及び経験を有すること。
2.4.2 卸売販売業者等は職員に、手順書に基づき、また文書化された教育訓練プログラムに従い、各自の役割に関連のある導入及び継続的教育訓練を受けさせること。 任命された責任者も、定期的な教育訓練を通じて GDP に関する能力を維持すること。 また、卸売販売業者等の経営陣も GDP に関する教育を受けること。
2.4.3 教育訓練には、製品の識別及び流通経路への偽造医薬品の侵入防止に関する事項も含めること。
2.4.4 より厳格な取扱い条件が求められる製品を取扱う職員は、特別な教育訓練を受けること。 そのような製品には、例えば、毒劇薬、放射性医薬品、乱用されるリスクのある製品（麻薬、覚せい剤原料及び向精神薬を含む）、及び温度の影響を受けやすい製品（冷蔵品等）がある。
2.4.5 すべての教育訓練記録を保管し、教育訓練の効果を定期的に評価し記録すること。
2.5 衛生
実施する業務に関連し、職員の衛生に関する適切な手順を作成し、それを遵守すること。 この手順には、健康管理、衛生管理及び必要に応じて更衣に関する事項を含むこと。
第3章 施設及び機器
3.1 原則
卸売販売業者等は、薬局等構造設備規則を順守するとともに、医薬品の適切な保管及び流通を保証することができるように、適切かつ十分な施設、設備及び機器を保有する必要がある。 特に、施設は清潔で乾燥し、許容可能な温度範囲に維持すること。
3.2 施設
3.2.1 施設は求められる保管条件を維持するように設計するか、適合していること。 施設は適切に安全が確保され、構造的にも問題はなく、医薬品を安全に保管し取扱うだけの十分な広さを有すること。 保管場所はすべての作業を正確かつ安全に遂行できるように適切な照明と換気を備えること。
3.2.3 医薬品は、他のものと区別し、区画された場所に保管し、立入りは権限を与えられた職員のみ限定すること。 コンピュータ化システムのような物理的な区別を補完するシステムを用いる場合にも、同等のセキュリティを確保し、バリデーションすること。
3.2.4 処分保留の製品は、物理的に、または同等の電子システムにより区別すること。 物理的な隔離及び専用保管場所の必要性についてはリスクベースで評価すること。

出荷できなくなった製品、偽造医薬品及び回収された製品は、物理的に隔離する必要がある。
そのような製品が販売可能在庫から隔離された状態で保管できるように、これらの区域には適切なセキュリティレベルを適用すること。これらの区域を明確に識別すること。

3.2.5 別に規定する特別な取扱い上の指示が定められた製品の保管については、特に注意を払うこと。そのような製品（例えば、麻薬や向精神薬）については、関連法規により適正に保管すること。

3.2.6 放射性医薬品及び毒劇薬は、火災または爆発の特別な安全上のリスクがある製品（例えば、医療用ガス、可燃性／引火性の液体及び固体）と同様、別途規定された法令により適切に保管すること。

3.2.7 受入れ区域及び発送区域は、気象条件の影響から医薬品を保護できる構造とすること。
受入れ、発送及び保管の区域は適切に分離すること。
製品の入出庫管理を維持するための手順を定めること。受領後に検品する区域を指定し、当該区域には適切な設備を備えること。

3.2.8 限られた場所以外の施設への無許可の者の立入りを防止すること。
通常、防止策として、侵入者探知警報システム及び適切な入退室管理を含む。外部からの訪問者には、承認された職員を同行させること。

3.2.9 施設及び保管設備は清潔に保ち、ごみや塵埃がないようにすること。
清掃の手順書と記録を作成すること。洗浄は汚染の原因を防止するよう実施すること。

3.2.10 施設は、昆虫、げっ歯類、または他の動物の侵入を防止できるように設計し、設備を整備すること。
防虫防鼠管理手順を作成すること。
適切な防虫防鼠管理記録を保持すること。

3.2.11 職員のための休憩・手洗い場所を保管場所から適切に分離すること。
保管場所への飲食物、喫煙用品または私用の医薬品の持ち込みを禁止すること。

3.3 温度及び環境管理

3.3.1 医薬品を保管する環境を管理するための適切な手順を定め、必要な機器を設置すること。
考慮すべき因子として、施設の温度、照明、湿気及び清潔さを含む。

3.3.2 保管場所の使用前に、代表的な条件下で初期の温度マッピングを実施すること。
温度モニタリング機器（例えばデータロガー）は、温度マッピングの結果に従って配置し、最も変動が大きい位置（例えばホットスポット及び/またはコールドスポット）に温度センサーを設置すること。
リスク評価の結果に依って、若しくは設備または温度制御装置に大きな変更が行われた場合には、温度マッピングを再度実施すること。

<p>数平方メートル程度の小規模な室温の施設では、潜在的リスク（例えば、ヒーターやエアコン）の評価を実施し、その結果に応じて温度センサーを設置すること。</p>
<p>3.4 機器</p>
<p>3.4.1 医薬品の保管及び流通に影響を及ぼすすべての機器は、それぞれの目的に応じた基準で設計、設置、保守及び洗浄を行うこと。</p> <p>作業の機能性にとって不可欠な主要機器については計画的に保守を行うこと。</p>
<p>3.4.2 医薬品が保管される環境の制御またはモニタリングに使用される機器は、リスク及び要求精度に基づき定められた間隔で校正すること。</p>
<p>3.4.3 機器の校正は、国家計量標準または国際計量標準でトレースできるものであること。</p> <p>あらかじめ定められた保管条件からの逸脱が発生した際に警告を発する適切な警報システムを備えること。</p> <p>警報のレベルを適切に設定し、適切な機能性を確保するため、警報は定期的に点検すること。</p>
<p>3.4.4 医薬品の完全性が損なわれることがない方法で、機器の修理、保守及び校正を実施すること。</p> <p>機器故障時に医薬品の完全性が維持されることを保証する手順書を備えること。</p>
<p>3.4.5 主要機器の修理、保守及び校正業務の適切な記録を作成し、結果を保管すること。</p> <p>主要機器には、例えば保冷库、侵入者探知警報システム、アクセスコントロールシステム、冷蔵庫、温湿度計またはその他の温度・湿度記録装置、空気処理ユニット及び後続の流通経路と連動して使用される機器が含まれる。</p>
<p>3.5 コンピュータ化システム</p>
<p>コンピュータ化システム適正管理ガイドラインは GQP 省令及び GMP 省令の適正な実施の確保を図ることを目的とし、平成24年4月1日より適用されているが、GDP に付いてはこのガイドラインを参考とすること。（薬食監麻発 1021 第 11 号）</p>
<p>3.5.1 コンピュータ化システムの使用を開始する前に、適切なバリデーションまたはベリフィケーションにより、当該システムによって正確に、一貫性及び再現性をもって、求められる結果が得られることを示すこと。</p>
<p>3.5.2 文書による詳細なシステムの記述（必要に応じて図を含む）を利用可能とすること。記述内容は最新の状態を維持すること。</p> <p>文書には、原則、目的、セキュリティ対策、システムの範囲及び主な特徴、コンピュータ化システムの使用法、並びに他のシステムとの相互関係を記述すること。</p>
<p>3.5.3 コンピュータ化システムへのデータの入力及び変更は、権限を設定された者のみが行うこと。</p>
<p>3.5.4 データは物理的または電子的手段によって保護し、偶発的または承認されない変更から保護すること。</p>

<p>保管されたデータにアクセスできる状態を維持すること。</p> <p>データを定期的にバックアップして保護すること。</p> <p>バックアップデータを分離された安全な場所で国の規制に定められた期間保管すること。</p>
<p>3.5.5 システムが故障または機能停止に至った場合の手順を定めること。これにはデータ復元のための手順を含むこと。</p>
<p>3.6 適格性評価及びバリデーション</p>
<p>3.6.1 卸売販売業者等は、正しい据付及び操作が行われることを保証するため、どのような主要機器の適格性評価及び/または主要なプロセスのバリデーションが必要かを特定すること。</p> <p>適格性評価及び/またはバリデーション業務（例えば、保管、選別採集(ピッキング)梱包プロセス及び輸送）の範囲と度合は、リスクに応じて決定すること。</p>
<p>3.6.2 機器及びプロセスに重要な変更（例えば、修理または保守等）があった場合には、それぞれ適格性評価及び/またはバリデーションを実施してから、機器の使用及びプロセス作業を行うこと。</p>
<p>3.6.3 バリデーション及び適格性評価の報告書は、得られた結果を要約し、観察されたいかなる逸脱に関するコメントし、作成すること。</p> <p>定められた手順からの逸脱は記録し、CAPAを決定すること。</p> <p>必要に応じてCAPAの原則を適用すること。</p> <p>プロセスまたは個々の機器について、満足すべきバリデーション結果が得られた証拠を、適切な職員が作成し、承認すること。</p>
<p>第4章 文書化</p>
<p>4.1 原則</p>
<p>適切な文書化は品質システムに不可欠な要素である。文書とすることにより口頭でのコミュニケーションによる誤りが防止され、医薬品の流通過程における関連業務の追跡が可能になる。</p> <p>各作業の記録は実施と同時に作成すること。</p>
<p>4.2 一般</p>
<p>4.2.1 文書とは、紙または電子媒体に関わらずすべての手順書、指図書、契約書、記録及びデータを指す。</p> <p>文書は必要な時に利用可能な状態にしておくこと。</p>
<p>4.2.2 職員、苦情を申し出た人物、またはその他のすべての人物の個人データの処理に関しては、個人情報の保護に関する法律（個人情報保護法）等の関連法令が適用される。</p>
<p>4.2.3 文書は、卸売販売業者等の業務範囲を十分に包括しており、職員が理解できる言語で書かれていること。</p> <p>文書は的確かつ理解しやすい言葉遣いで記載され、誤りがないものであること。</p>

<p>4.2.4 文書は必要に応じて責任者が承認し、署名及び日付を記入すること。</p>
<p>4.2.5 文書に何らかの変更を加える場合、署名及び日付を記入すること。変更を行う場合、元の情報が読めるようにしておくこと。 適宜、変更の理由を記録すること。</p>
<p>4.2.6 文書は国の規制に定められた期間保管すること。</p>
<p>4.2.7 各職員が職務を遂行するために、必要な文書すべてをいつでも閲覧できるようにすること。</p>
<p>4.2.8 有効かつ承認済みの手順を用いるよう注意すること。 文書は明白な内容とし、表題、性質及び目的を明確に示すこと。 文書を定期的にレビューし、最新の状態に保つこと。 手順書には版管理を適用すること。文書を改訂した後に旧版の誤使用を防ぐためのシステムを構築すること。 旧版または廃版となった手順書は作業場所から撤去し、別途保管すること。</p>
<p>4.2.9 医薬品の受領、供給に関するすべての取引を記録すること。当該記録は、原則として書面で国の規制に定められた期間保存することが求められているが、購入/販売送り状または納品書の形で保存すること、若しくはコンピュータまたは他の何らかの形式で保存することができる。ただし、コンピュータ等で保存する場合は、記録事項を随時データとして引き出せるシステムが採用されていること。 手書きの場合は明瞭で読みやすく消せないよう記載すること。 記録には少なくとも以下の情報を含む必要がある：品名、数量、譲受人（販売先）又は譲渡人（仕入先）の氏名、年月日 また、医薬品の製造番号及び使用期限についても併せて記載することが望ましい。</p>
<p>第5章 業務の実施</p>
<p>5.1 原則</p>
<p>卸売販売業者等が実施するすべての行為は、医薬品の同一性が失われることなく、医薬品の卸売販売業務が外装に表示された情報（取扱い上の注意等）に従って実施されていることを確実にすること。 卸売販売業者等は、可能な限りあらゆる手段を講じ、偽造医薬品が正規流通経路に混入する危険性を最小限に抑えること。 以下に記載した主要な作業は、品質システムにおける適切な文書に記載すること。</p>
<p>5.2 仕入先の適格性評価</p>
<p>5.2.1 卸売販売業者等は、卸売販売業の許可を受けた者、または当該製品を対象とする製造販売承認を保有する者から医薬品の供給を受ける必要がある。</p>
<p>5.2.2 医薬品を他の卸売販売業者等から入手する場合、受領側の卸売販売業者等は仕入先が本ガイ</p>

<p>ドラインを遵守していることを確認し、然るべき許可を受けていることを確認する必要がある。</p>
<p>5.2.3 医薬品の購入に先立ち、仕入先の適切な適格性評価及び承認を行うこと。</p> <p>この業務は手順書に従って管理し、その結果を記録し、リスクに応じて定期的に再確認すること。</p>
<p>5.2.4 新規仕入先と新たに契約を締結する際には、仕入先の適格性、能力及び信頼度評価のため、卸売販売業者等は契約前多面調査を実施すること。特に、以下の点に注意を払うこと。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 当該仕入先の評判または信頼度 ii. 偽造医薬品である可能性が高い製品の供給の申し出 iii. 一般に入手可能な量が限られている医薬品の大量の供給の申し出 iv. 仕入先により取り扱われる製品の多様性 v. 想定外の価格
<p>5.3 販売先の適格性評価</p>
<p>5.3.1 卸売販売業者は医薬品を薬局開設者、医薬品の製造販売業者、製造業者若しくは販売業者又は病院、診療所若しくは飼育動物診療施設の開設者その他厚生労働省令で定める者に対し、販売し、又は授与する。</p>
<p>5.3.2 確認及び定期的な再確認を行う事項として、販売先の許可証の写しの請求、国の規制に準拠した適格性または資格を示す証拠の請求等がある。</p>
<p>5.3.3 医薬品の横流しまたは不適正使用の可能性があるとと思われる異常な販売パターンが見られる場合は調査し、必要な場合は所轄当局に報告すること。</p>
<p>5.4 医薬品の受領</p>
<p>5.4.1 受入業務の目的は、到着した積荷が正しいこと、医薬品が承認された仕入先から出荷されたものであり、輸送中に目視で確認できるような損傷を受けていないことを確実に保証することにある。</p>
<p>5.4.2 特別な取扱い、保管条件またはセキュリティのための措置を必要とする医薬品は、優先的に処理し、適切な確認を行った後、直ちに適切な保管設備に移送すること。</p>
<p>5.5 保管</p>
<p>5.5.1 医薬品は、品質に影響が及ばないように、他の製品と隔離保管すること。更に、光、温度、湿気、その他の外部要因による有害な影響から保護すること。</p> <p>特別な保管条件を必要とする製品には特に注意を払うこと。</p>
<p>5.5.2 入荷した医薬品の梱包箱は、必要に応じて保管前に清浄化すること。</p> <p>入庫品に対するすべての業務(例えば燻蒸)は医薬品の品質に影響を与えないようにすること。</p>
<p>5.5.3 保管は、適切に保管条件が維持され在庫品のセキュリティを確実にする必要がある。</p>
<p>5.5.4 在庫は使用期限順先出し/先入れ先出し (FEFO/FIFO) の原則に従って管理すること。</p> <p>例外は記録すること。</p>

<p>5.5.5 医薬品は、漏出、破損、汚染及び混同を防止するような方法で取り扱い、保管すること。 一部の医療用ガス容器等、床の上で保管できるように包装が設計されている場合を除き、医薬品を直接床に置いて保管しないこと。</p>
<p>5.5.6 使用期限が近づいた医薬品は、直ちに販売可能在庫から排除すること。</p>
<p>5.5.7 定期的に在庫の棚卸を実施すること。 在庫の異常は調査、記録し、必要な場合は所轄当局に報告すること。</p>
<p>5.6 使用期限 / 保存期限が過ぎた製品の廃棄</p>
<p>5.6.1 廃棄予定の医薬品は適切に識別し、隔離して一時保管し、手順書に従って取り扱うこと。</p>
<p>5.6.2 医薬品の廃棄は、関連法規に従って行うこと。</p>
<p>5.6.3 廃棄したすべての医薬品の記録を、定められた期間にわたって保持すること。</p>
<p>5.7 ピッキング</p>
<p>正しい製品がピッキングされたことを確実に保証するため、管理を行うこと。 適切な使用期間が残った出荷期限内の製品のみがピッキングされること。</p>
<p>5.8 供給</p>
<p>すべての供給品において、日付、医薬品名、供給数量、譲受人の名称及び住所を提供すること。 併せて、ロット番号または製造番号、使用期限、実際の配送場所が譲受人の住所等と異なる場合には当該情報、並びに輸送条件及び保管条件についても記載されていることが望ましい。</p>
<p>第6章 苦情、返品、偽造の疑いのある医薬品及び回収</p>
<p>6.1 原則</p>
<p>すべての苦情、返品、偽造が疑われる医薬品及び回収については、卸売販売業者等は製造販売業者と適切に連携すること。 全ての項目は記録し、手順書に従って適切に保管する必要がある。記録は所轄当局による閲覧を可能にしておくこと。 譲受人から保管品質を保証され、返却された医薬品が再販売される場合、任命された職員によって事前に評価を実施すること。偽造医薬品を防止するためには、流通経路におけるすべての関係者による一貫したアプローチが必要である。</p>
<p>6.2 苦情</p>
<p>6.2.1 苦情は、すべての詳細な原情報を含めて記録すること。 製品の品質に関連する苦情（品質情報）と流通に関連する苦情とは区別すること。 製品の品質に関する苦情及び製品欠陥の可能性がある場合、遅滞なく製造販売業者に通知すること。 製品の流通に関連する苦情は、苦情の原因または理由を特定するために徹底的に調査すること。</p>
<p>6.2.2 製品の品質不良が見いだされた或いは疑われる場合、製品の他のロットも調査することを考</p>

慮すること。
6.2.3 苦情処理を行う担当を任命すること。
6.2.4 必要に応じ、苦情調査及び評価後に適切なフォローアップ措置（CAPAを含む）を講じること。
6.3 返却された医薬品
<p>6.3.1 返却された製品は、該当製品の保管に関する特別な要求事項、当該医薬品が最初に出荷されてからの経過時間等を考慮して、文書化された、リスクに基づくプロセスに従って取り扱う必要がある。</p> <p>返品は、関係者間の協議に従って行うこと。</p> <p>記録/返品リストを保存する必要がある。</p>
<p>6.3.2 販売先から返却された医薬品は、以下のすべてが確認された場合にのみ販売可能在庫に戻すことができる。</p> <ul style="list-style-type: none"> i. 当該医薬品の二次包装が未開封で損傷がなく、良好な状態であり、使用期限内で回収品ではない場合 ii. 許容される期限内（例えば10日以内）に返品された場合 iii. 当該医薬品の保管に関する特別な要求事項に従って輸送、保管及び取扱いが行われたことが販売先によって証明されている場合 iv. 教育訓練を受けた者によって検査され、評価されている医薬品の場合 v. 当該流通業者は当該製品がその販売先に供給されたことを示す合理的な証拠（納品書の原本の写しまたは送り状番号/ロット番号または製造番号の参照）を有しており、その製品が偽造されたという理由がない場合
<p>6.3.3 更に、冷蔵、冷凍保管が必要とされる医薬品の場合、当該製品が全期間にわたって承認された保管条件の下にあったことを示す文書化された証拠が存在する場合に限り、販売可能在庫に戻すことができる。</p>
<p>6.3.4 製品を販売可能在庫に戻す場合、使用期限順先出し/先入れ先出し（FEFO/FIFO）システムが有効に機能する場所に収容すること。</p>
<p>6.3.5 盗難に遭い、回収された製品は、販売可能在庫に戻して販売先に販売することはできない。</p>
6.4 偽造医薬品
<p>6.4.1 偽造の疑いのある製品の販売及び輸送は直ちに中断すること。</p>
<p>6.4.2 偽造医薬品または偽造の疑いのある医薬品が発見された場合、卸売販売業者等は直ちに所轄当局及び製造販売業者に通知し、所轄当局及び製造販売業者により決定された指示通りに行動する必要がある。</p> <p>上記に関する手順を定めること。すべての詳細な調査及び原情報を記録すること。</p>

<p>6.4.3 流通経路において発見された偽造医薬品は直ちに物理的に隔離し、他のすべての医薬品から離れた専用区域に保管し、適切に表示すること。</p> <p>このような製品に関連するすべての業務を文書化し、記録を保管すること。</p>
<p>6.4.4 偽造医薬品だと認められた場合は、流通経路への混入の原因を特定し、適切な再発防止策を講じること。それらの業務を文書化し、記録及びサンプルを保管すること。</p>
<p>6.5 医薬品の回収</p>
<p>6.5.1 製品回収を迅速に行うために受領及び輸送される製品のトレーサビリティを保証するための文書と手順書を整備すること。</p>
<p>6.5.2 製品回収の際は手順書に基づき、製品が輸送されたすべての販売先に対し速やかに連絡すること。</p>
<p>6.5.3 製造販売業者は所轄当局にすべての回収を連絡すること。</p>
<p>6.5.4 [必要に応じて] 製品回収に関する取決めの有効性を [定期的] に評価すること。</p>
<p>6.5.5 回収業務は迅速に、いつでも開始できるようにしておくこと。</p>
<p>6.5.6 卸売販売業者等は回収要請に対応する必要がある。</p>
<p>6.5.7 すべての回収業務は、それが実施された時に記録すること。</p> <p>記録はすぐに所轄当局に提出できるようにしておくこと。</p>
<p>6.5.8 流通の記録は回収の責任者がすぐに閲覧できるようにしておき、流通業者及び直接供給した販売先に関する十分な情報（住所、就業時間内及び時間外の電話及び/またはファックス番号、国の規制に基づく要件として医薬品の少なくともロット番号または製造番号、納入数量）を含めること。</p>
<p>6.5.9 回収プロセスの進捗状況は回収製品の収支合せを含め最終報告として記録すること。</p>
<p>第7章 外部委託業務</p>
<p>7.1 原則</p>
<p>本ガイドラインの対象となる業務のうち外部委託するすべての業務は、製品の完全性に疑いを発生させない様、委託業務の内容について、正確に定義、合意、管理すること。契約委託者と契約受託者の間で、各当事者の義務を明確に定めた書面による契約を締結する必要がある。</p>
<p>7.2 契約委託者</p>
<p>7.2.1 契約委託者は外部委託する業務に対して責任を負う。</p>
<p>7.2.2 契約委託者は、必要とされる業務を適切に遂行する上での契約受託者の能力を評価し、契約書及び監査を通じて、本ガイドラインが遵守されることを保証する責任を負う。契約受託者の監査は、外部委託する業務の開始前、及び委託業務に何らかの変更が生じた時点で実施すること。監査の要求及び頻度は、外部委託する業務の性質に応じたリスクに基づいて定めること。監査は随時実施できるようにしておくこと。</p>
<p>7.2.3 契約委託者は、委託した業務を当該製品に関する特別な要求事項及びその他の関連の要求事</p>

<p>項に従って実施するために必要とされる情報を、契約受託者に提供すること。</p>
<p>7.3 契約受託者</p>
<p>7.3.1 契約受託者は本ガイドラインに基づき業務及び契約委託者から委託された業務について責任を持つ。</p>
<p>7.3.2 契約受託者は、契約委託者から受託した業務を遂行できるように、適切な施設及び機器、手順、知識及び経験、及び適任な職員を有していること。</p>
<p>7.3.3 契約受託者は、第三者への業務の再委託に対する契約委託者による事前の評価及び認証を受け、かつ当該第三者が契約委託者または契約受託者による監査を受けるまでは、契約書に基づいて委託されたいかなる業務も第三者に再委託しないこと。</p> <p>契約受託者と第三者の間でなされる取決めは、卸売販売に関する情報（委託した業務を実施するために必要とされる品質に関する情報）が原契約者と契約受託者の間と同じように利用できることを確実に保証すること。</p>
<p>7.3.4 契約受託者は、契約委託者のために取り扱う製品の品質に有害な影響を及ぼす可能性のある行為を行わないよう努めること</p>
<p>7.3.5 契約受託者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のあるいかなる情報も、契約書の要求事項に従って契約委託者に送付する必要がある。</p>
<p>第8章 自己点検</p>
<p>8.1 原則</p>
<p>GDP の原則の実施及び遵守を監視し、必要な是正措置を提案するために、自己点検を実施すること。</p>
<p>8.2 自己点検</p>
<p>8.2.1 自己点検プログラムは、定められた期間内において本ガイドライン及び該当手順に従って実施すること。自己点検は、限られた範囲に分割して実施してもよい。</p>
<p>8.2.2 自己点検は、任命された適格な自社の職員が公平かつ詳細に実施すること。</p> <p>独立した外部専門家による監査も有用であると思われるが、自己点検に代用することはできない。</p>
<p>8.2.3 すべての自己点検を記録すること。報告書には自己点検で認められたすべての観察事項を含めること。</p> <p>報告書の写しを経営陣及びその他の関係者に提出すること。不備及び/または欠陥が認められた場合、原因を明らかにし、手順に従って CAPA を記録し、フォローアップを行うこと。</p>
<p>第9章 輸送</p>
<p>9.1 原則</p>
<p>9.1.1 医薬品を破損、品質劣化及び盗難から保護し、輸送中の温度条件を許容可能な範囲に維持することは卸売販売業者等の責任である。</p>

<p>9.1.2 輸送方式を問わず、当該医薬品がその完全性を損なう可能性のある条件に曝されていないことを証明できること。</p> <p>輸送は、リスクに基づき計画すること。</p>
<p>9.2 輸送</p>
<p>9.2.1 外装または包装に記載された保管条件が輸送中も維持されていること。</p>
<p>9.2.2 温度逸脱や製品の損傷などが輸送中に生じた場合の手順に従って、影響を受けた医薬品の流通業者及び受領者等にその旨を報告すること。</p> <p>また、温度逸脱に関する調査や取扱いに関する手順も定めること</p>
<p>9.2.3 医薬品の流通、保管または取扱いに使用される車両及び機器は、その用途に適したものであること。製品の品質及び包装の品質等に影響を及ぼさないよう適切に装備されていること。</p>
<p>9.2.4 清掃及び安全対策を含め、流通過程に関与するすべての車両、及び機器の操作及び保守のための手順書を作成すること。</p>
<p>9.2.5 どこで温度管理が必要とされるかを定めるために、輸送ルートのリスクアセスメントを用いること。</p> <p>輸送中の車両及び / または容器内の温度モニタリングに使用する機器は、定期的に保守及び校正すること。</p>
<p>9.2.6 医薬品を取り扱う際には、可能な限り、専用車両及び機器を使用すること。</p> <p>専用ではない車両及び設備が使用される場合は、医薬品の完全性が損なわれないように手順書を整備すること。</p>
<p>9.2.7 販売先の住所・施設以外に納品してはならない。。</p>
<p>9.2.8 通常の就業時間外に行う緊急輸送については、担当者を任命し、手順書を備えること。</p>
<p>9.2.9 輸送が第三者によって行われる場合、第7章の要求事項を含めた契約書を作成すること。</p> <p>卸売販売業者等は、積荷に関する輸送条件を輸送業者に知らせること。</p> <p>輸送ルート中に輸送基地での積み替えが含まれる場合、温度モニタリング、清浄度及びセキュリティには、特に注意を払うこと。</p>
<p>9.2.10 輸送ルートの次の段階を待つ間の、一時保管の時間を最小限に抑えるための対策を講じること。</p>
<p>9.3 容器、包装及びラベル表示</p>
<p>9.3.1 医薬品は、製品の品質に悪影響を及ぼさないような容器で輸送し、汚染を含む外部要因の影響から適切に保護すること。</p>
<p>9.3.2 容器及び包装の選択は、当該医薬品の保管と輸送の要求事項、医薬品の量に応じた広さ、予想される外部温度の極限、輸送の最長期間、包装の適格性の状況及び輸送容器のバリデーションの状況に基づいて行うこと。</p>

<p>9.3.3 容器には、取扱いと保管の要求事項についての十分な情報に加え、製品が常時適切に取り扱われ安全であることを保証するための注意事項を記載したラベルを表示すること。</p> <p>容器は、内容物と出荷元が識別できるようにすること。</p>
<p>9.4 特別な条件が必要とされる製品</p>
<p>9.4.1 麻薬や向精神薬のような特別な条件が必要とされる医薬品の輸送に関して、卸売販売業者等は、国の規制によって定められた要求事項に準拠して、安全で確実な流通経路を維持すること。</p> <p>このような製品の輸送には、追加の管理システムを備えること。盗難の発生に対処するための手順を定めること。</p>
<p>9.4.2 高活性物質及び放射性物質を含む医薬品は、関係法規に従って輸送すること。</p>
<p>9.4.3 温度感受性の高い医薬品については、製造業者、卸売販売業者等及び販売先の間で適切な輸送条件が維持されていることを確保するため、適格性が保証された機器（保温包装、温度制御装置付きの容器、温度制御装置付きの車両等）を使用すること。</p>
<p>9.4.4 温度制御装置付きの車両を使用する場合、輸送中に使用する温度モニタリング機器を、定期的に保守及び校正すること。</p> <p>代表的な条件下で温度マッピングを実施し、必要であれば、季節変動要因も考慮すること。</p>
<p>9.4.5 要請があれば、製品が保管温度条件に適合していることが証明できる情報を、販売先に提供すること。</p>
<p>9.4.6 断熱ケースに保冷剤を入れて使用する場合、製品が保冷剤に直接触れないようにすること。</p> <p>当該職員は断熱ケースの組み立て（季節に応じた形態）及び保冷剤の再使用手順の教育訓練を受ける必要がある。</p>
<p>9.4.7 冷却不足の保冷剤が誤って使用されないことを確実に保証するため、保冷剤の再使用に関する管理システムを構築すること。冷凍した保冷剤と冷却した保冷剤を、適切かつ物理的に隔離すること。</p>
<p>9.4.8 温度変化に対して感受性が高い製品の輸送及び季節ごとの温度変動を管理するプロセスを手順書に記述すること。</p>
<p>アネックス 1 用語集</p>
<p>所轄当局</p> <p>所在管轄地域の卸売販売業者等に対する許可等の法的権限を与えた行政庁</p>
<p>契約受託者</p> <p>GDP にかかわる業務を行うことを契約委託者と契約した会社</p>
<p>契約委託者</p> <p>GDPにかかわる業務を他の法人に外注する会社</p>
<p>デューディリジェンス（契約前多面調査）</p> <p>契約の署名に先立ち、ビジネスまたは人物の調査、またはある種の標準的な配慮を含んだ多数の概</p>

念に対して使用される用語
<p>偽造医薬品</p> <p>「故意及び不正に表示及び/または供給源について誤った表示をした医薬品。偽造は先発医薬品と後発医薬品の両方に適用できる。そして偽造医薬品には正規の成分、誤った成分、無有効成分、不十分な有効成分（不適切な量）、偽の包装を有する製品が含まれるかもしれない。</p> <p>出典：WHO Technical Report Series, No. 957, 2010</p>
<p>製造許可</p> <p>製造許可が適用される医薬品を製造（及び物流）するために国の所轄当局から発行された承認</p>
<p>偽造の疑いのある医薬品</p> <p>以下に関して、虚偽の表示が疑われる医薬品</p> <p>a)包装、ラベルを含む表示、名称または添加剤を含む成分の組成及び成分含量を含む同一性</p> <p>b)製造業者、製造国、原産国または製造販売業者を含んだ供給源</p> <p>c)使われた流通経路に関する記録と文書を含んだ履歴</p>
<p>温度</p> <p>原則として、具体的な数値で記載する。ただし、以下の記述を用いることができる。</p> <p>冷所：1～15</p> <p>室温：1～30</p>
<p>卸売販売</p> <p>医薬品の卸売販売は医薬品の調達、保持、供給からなるすべての業務であるが、医薬品の公衆への供給は除く。</p>
<p>卸売販売業者</p> <p>卸売販売を行う業者</p>

今後の課題

- 対象範囲（品目）
体外診断用医薬品、輸血用血液製剤、再生医療等製品、医療用ガス、治験薬の取扱について、それぞれどのようにするか。
- 対象範囲（業態）
製造販売業者又は卸売販売業者から販売する場合以外に、薬局間、薬局や販売業者から卸売販売業者等への販売について、どこまでを対象とするか。また、それぞれの場合において、考慮すべき事項がないか。
- 経営陣に対する要求事項の取扱い
許可業者ではなく、その経営陣に対する要求事項について、どのように取扱うか。
- GDP 遵守のための責任者の資格
GDP遵守のための責任者にはどのような資格が必要か。
- 我が国固有の流通実態に関する整理及びその取扱い
例えば、分割販売等、PIC/S GDP が想定していない流通/販売の方法について、その整理と取扱いの検討が必要ではないか。
- 現行の規制において求められている事項と新たな要求事項の整理
追加の要求事項となる項目の整理が必要ではないか。
- 新たな要求事項に関する業界の実態調査の必要性
特に、温度管理に関する規程については、各事業者の判断により運用されている現状の実態を把握する必要があるのではないか

品質マニュアル

1 . 目的

顧客の健康と安全を守るため、当社の提供する医薬品の品質を向上させるとともに、安定供給を確実にすることを目的とし、製品ライフサイクルの全期間にわたり医薬品品質システムを構築し、医薬品開発と製造活動の連携を強化し、技術革新と継続的改善を推進するため、本マニュアルを制定する。

2 . 品質方針

製薬株式会社は、顧客に安全で高品質の医薬品をお届けするため、法令を遵守し、医薬品品質システムを継続的に改善します。

- (1) 上記を 製薬株式会社の品質方針として定め、工場長は全ての階層の人員に伝達し、理解されるよう努める。
- (2) 品質方針は、品質マネジメントレビューにおいて、継続的な有効性について定期的にレビューすること。

3 . 医薬品品質システムの適用範囲

本品質マニュアルは 製薬株式会社 工場における、原薬を含む医薬品の技術開発、製造管理及び品質管理に係る品質システムについて、製品のライフサイクル全期間にわたり適用する。

4 . 医薬品品質システムにおける経営陣の責任

- 4 . 1 上級経営陣の責務は以下の通りとする（本手順書において、上級経営陣は社長、生産本部長、信頼性保証本部長とする）
 - (1) 企業の品質に関する全体的な意図及び方向を記述する品質方針を確立すること
 - (2) 品質方針を実現するため必要とされる品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にすること
 - (3) 品質目標を達成するために、医薬品品質システムが有効に機能していること、また、役割、責任及び権限が規定されており、会社全体にわたり伝達され実施されていることを確実にすること
 - (4) 医薬品品質システムの継続する適切性及び実効性を確実にするため品質マネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムの統括管理をすること
 - (5) 継続的改善を推進させること
 - (6) 医薬品品質システムを実施し、維持し、及びその有効性を継続的に改善するための十分でかつ適切な資源（人的、財政的、物的、装置及び設備上のもの）を決定し提供すること

- 4.2 経営陣は以下の責務を負う（本手順書において経営陣は工場長とする）。
- (1) 医薬品品質システムの設計、実施、モニタリング及び維持に参画すること
 - (2) 医薬品品質システムの組織全体における実施を確実にすること
 - (3) 品質に関する、有効な情報伝達及び上申プロセスを維持すること
 - (4) 医薬品品質システムに関連する全ての組織ユニットの個々人及び組織全体の役割、責任、権限及び相互関係を規定すること
 - (5) 製造プロセスの稼働性能及び製品品質並びに医薬品品質システムに対する品質マネジメントレビューを実行し、レビュー結果を評価すること
 - (6) 継続的改善を実行すること
 - (7) 医薬品品質システムを実施し、維持し、及びその有効性を継続的に改善するために、十分でかつ適切な資源（人的、財政的、物的、装置及び設備上のもの）を有効に活用すること

5. 医薬品品質システム

製薬株式会社 工場における医薬品品質システムは以下の要素から構成する。これらの関連性及び相互関係は別紙1のプロセスマップに示す。

品質マネジメントシステムを実効的かつ確実に実施するため、品質システムの各要素の運用にあたって、知識管理及び品質リスクマネジメントを実践する。

5.1 品質目標の策定

工場長は品質方針を実現するため、必要な品質目標を策定する。品質目標にはその進捗度を測るため、出来る限り業績評価指標を設定する。品質目標は品質マネジメントレビューの結果に基づいて定期的に見直す。

経営陣は品質目標を達成するため、適切な資源及び訓練を提供しなければならない。

5.2 目標達成のための各業務プロセスの実施

工場長は、各部署に対し、品質目標に基づき年度計画を作成させるとともに品質システムを遂行させること。

またその進捗については定期的に報告させること。

5.3 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム

工場は、管理できた状態が維持されていることを確実にするために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質をモニタリングするため、製品品質の照査を実施する。

製品品質の照査はGMP手順書「製品品質の照査手順」に基づき実施するが、以下に留意する必要がある。

- (1) 製造、品質に関与する各種パラメータを計画的に管理するため、品質リスクマネジ

メントを用いること

- (2) 特定されたパラメータ及び特性を測定、及び分析するためのツール（例：データ管理及び統計ツール）を明確化すること
- (3) 継続的改善活動につなげるために変動を低減・管理するために、製造プロセスの稼働性能及び製品品質に影響を与える変動原因を特定すること
- (4) 苦情、OOS、回収、逸脱、外部監査及び自己点検の結果、並びに当局の査察の結果、指摘事項などを含むこと

5.4 是正措置及び予防措置(CAPA)システム

GMP手順書「逸脱管理手順書」及び「是正措置及び予防措置(CAPA)手順書」に基づき実施する。

5.5 変更マネジメントシステム

GMP手順書「変更管理手順書」に基づき実施する。

5.6 外部委託作業及び購入原材料の管理

GMP手順書「供給者管理手順書」に基づき実施する。

5.7 自己点検

GMP手順書「自己点検手順書」に基づき実施する。但し、自己点検の範囲に医薬品品質システムに関する業務を含むものとする。

5.8 教育訓練

GMP手順書「教育訓練手順書」に基づき実施する。但し、教育訓練のプログラムに医薬品品質システムに関する内容を含むものとする。

5.9 品質マネジメントレビュー

「品質マネジメントレビュー実施手順書」に基づき、定期的実施する。

5.9.1 品質マネジメントレビューにおける報告事項

品質マネジメントレビューにおける報告事項（インプット）には以下を含むものとする。品質目標に業績評価指標が設定されている場合は、達成度についても報告するものとする。

(1) 製品品質の照査結果

- ・顧客満足度（苦情、回収等）
- ・工程管理、製品品質管理の結果
- ・変更の有効性評価

- (2) 品質システムの有効性評価
 - ・ 苦情管理、逸脱管理、CAPA 及び変更管理の状況
 - ・ 外部委託作業の状況
- (3) 医薬品品質システムに影響を与える要因
 - ・ 新たな規制やガイドラインへの対応
 - ・ 品質問題（自社内、外部環境）の状況
 - ・ ビジネス環境の変化
 - ・ 開発の状況、技術革新の状況
 - ・ 承継や特許・商標に関する課題
- (4) 当局の査察結果及び回答の状況、社外監査・自己点検の結果
- (5) 前回の品質マネジメントレビューからのフォローアップ

5.9.2 品質マネジメントレビューにおける経営陣の改善指示

品質マネジメントレビューにおける経営陣の改善指示には以下を含むものとする

- (1) 製造プロセス及び製品への改善
- (2) 医薬品品質システムの改善
- (3) 必要な知識の共有化
- (4) 資源配分（見直し）、教育訓練の指示
- (5) 品質目標の見直し
- (6) 上級経営陣への報告、品質マネジメントレビュー結果の共有化(効果的な水平展開)

5.9.3 上級経営陣への品質マネジメントレビュー結果の報告と上級経営陣からの改善指示

- (1) 工場長は品質マネジメントレビューの結果（指示事項を含む）を、上級経営陣に報告する。
- (2) 上級経営陣は工場長の改善方針に加え、以下の視点から改善の指示をする。
 - ・ 品質方針の見直し
 - ・ 医薬品品質システムの改善
 - ・ 資源の配分と再配置

5.9.4 品質目標の策定と組織運営方針への反映

工場長は、品質マネジメントレビューの結果に基づいて、次年度の品質目標を策定する。

以上

品質リスクマネジメント手順書

1. 目的

製品ライフサイクルにわたって、品質リスクマネジメントを実践することにより効率的、効果的な継続的改善活動を推進するとともに、品質問題が生じた場合の意思決定を促進し、問題の改善をいち早く実施する。これらのことにより製品品質の維持向上を果たし、患者を保護することを目的とする。

2. 責任

- (1) 品質リスクマネジメントの実践については、GMP を実践するすべての部門が担うものとし、医薬品品質システムの重要な要素として、その結果を品質マネジメントレビューに取り込み、経営陣に報告する責任を品質部門が負う。
- (2) 品質部門は、品質マネジメントレビューの結果を経営陣に報告した際、経営陣から指示された製品品質の改善についての活動を実行する責任を負う。

3. 品質リスクマネジメントの原則

本手順書に基づき品質リスクマネジメントを実施する上で、下記の原則を踏まえて活動を行うこと。また本手順書に関する教育訓練を行う際に、必ず下記の原則を徹底すること。

- (1) 品質リスクの評価は、科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結することを目的として行うこと。
- (2) 品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応していること。
- (3) 品質リスクマネジメントプロセスの全部または一部のプロセスを、その目的に応じて計画し、実施し、結果とともに文書化すること。重要度に応じて適切なレベルの承認を得ること。

4. 適用範囲

GMP での適用範囲としては、主に次のものが挙げられる。

- (1) 逸脱管理
- (2) 是正措置及び予防措置(CAPA)
- (3) 変更管理
- (4) 品質情報処理
- (5) 供給者管理
- (6) 製品品質の照査
- (7) OOS 処理
- (8) 苦情、回収処理
- (9) 自己点検

5. 方法

製造所で発生した／対応すべき問題に対して、リスクを特定し、製品品質への影響度を評価することによって、問題を知識（knowledge）に変換し、この知識に基づいてリスク低減策を講じる等、必要な対応をする。

（1） リスクアセスメント（リスクの評価）

① リスク特定

発生した／対応すべき問題について、関連作業ごとに分解し、その作業内の単位操作を抽出する。その中からリスクが想定される単位操作を特定する。

② 製品品質への影響評価

特定したリスクについて、製品品質への影響度を客観的な評価により重み付けする（定量的又は定性的）。

（2） リスクコントロール（リスクの許容レベルの特定と低減活動）

① リスク低減 客観的な評価によって製品品質に影響がある又は可能性がある事柄について、適用される適切な手順に従って改善を図る。

② リスク受容 リスク低減で決定した適切な手段を講じた後に、更にリスクが残っているか、また、残っていた場合に、許容できるかを推定し、考察する。その適切な手段によって、許容できないと推定される場合は、再度リスク低減に戻るか、又はリスクアセスメントに戻るかを判断する。

（3） リスクコミュニケーション（リスク低減活動結果の共有）

① リスクアセスメントからリスクコントロールまでの結果は、必要に応じて製造管理者や品質部門及び製造部門の責任者、関連者に連絡し、情報の共有化を図る。また、GMP 記録として保管する。

② リスクアセスメントからリスクコントロールの結果が、製造所外部への影響を考慮すべきと上級経営陣又は経営陣が判断した場合は、適切な手続きを経て、行政当局を含む外部関係者にも報告する。

（4） リスクレビュー（品質リスクマネジメント活動の見直しと監視）

上記（1）～（3）の結果に対してはリスクレビューを行い継続的改善につなげる。リスクレビューについては、原則として品質マネジメントレビューの中の一つの項目として、品質部門が経営陣に報告する。リスクレビューにおいては、新たな知見や経験を考慮して、品質リスクマネジメントプロセスの結果を見直す。

6. 様式

リスクアセスメントシート書式

品質マネジメントレビュー手順書

1. 目的

本規定は、〇〇株式会社△△工場において、品質マネジメントシステムが継続して適切、妥当であり、かつ効果的に運用されることを確実にするため、定期的に品質マネジメントシステムの運用状況を確認する品質マネジメントレビューの実施内容を定めることを目的とする。

2. 適用範囲

本規定は、〇〇株式会社△△工場の品質マネジメントレビューに関する業務に適用する。

3. 責任体制

(1)上級経営陣（本手順書において、上級経営陣は社長、生産本部長、信頼性保証本部長とする）

上級経営陣は、全社における「品質マネジメントレビュー」に責任を有し、工場における品質マネジメントレビューの結果報告を受けるとともに、必要に応じて改善を指示する。

(2)工場長

工場長は、△△工場の品質マネジメントレビューに責任を有し、工場内の品質マネジメントレビューの報告を受けるとともに、改善の指示を行う。

また、品質マネジメントレビューの結果（指示事項含む）を上級経営陣に報告するとともに、上級経営陣からの改善指示事項を確実に実行する。

(3)品質マネジメントレビュー事務局

①△△工場における、品質マネジメントレビュー事務局を品質管理部品質保証課におき、品質管理部長を品質マネジメントレビュー運営の責任者とする。

②品質マネジメントレビュー事務局は工場各部署における品質マネジメントレビュー報告事項を取りまとめ、品質マネジメントレビューのための会議を開催する。また工場長及び上級経営陣からの指示事項を取りまとめ、工場内各部署に伝達する。

4. 品質マネジメントレビューの実施

△△工場における品質マネジメントレビューは、原則として年〇回実施する。

5. 品質マネジメントレビューでの検討事項

品質マネジメントレビューでは、工場内各部門からの報告に基づき、参加者が製造プロセス稼働性能の妥当性及び製品品質並びに品質マネジメントシステムについて、適切性、妥当性、有効性の観点から検討し、工場長は改善のための指示事項を決定する。

品質マネジメントレビューへの報告項目例及び改善指示事項の項目例を以下に示す。品質目標に業績評価指標が設定されている場合は、達成度についても報告するものとする。

(1) 製品品質の照査結果

- ・ 製品品質に関する顧客満足度（苦情、回収等）
- ・ 工程管理、製品品質管理（トレンド解析を含む）の結果と考察
- ・ 変更の有効性評価の結果

(2) 品質システムの有効性評価

- ・ 苦情管理、逸脱管理、CAPA 及び変更管理の状況
- ・ 外部委託作業の状況
- ・ リスクアセスメントの状況

(3) 医薬品品質システムに影響を与える要因

- ・ 新たな規制やガイドラインへの対応
- ・ 品質問題（自社内、外部環境）の状況
- ・ ビジネス環境の変化、
- ・ 開発の状況、技術革新の状況
- ・ 承継や特許・商標に関する課題

(4) 当局の査察結果及び回答の状況、社外監査・自己点検の結果

(5) 前回の品質マネジメントレビューからのフォローアップ

6. 品質マネジメントレビューの実施手順

(1) 品質マネジメントレビュー事務局は、工場内各部門からの報告事項及び改善案を収集し、取りまとめ、検討資料を作成する。

(2) 品質マネジメントレビュー事務局は、品質マネジメントレビューを実施する。

(3) 工場長は各部門からの報告事項に基づき、品質マネジメントシステムの実行状況を確認し、品質マネジメントシステムの改善方針を検討し、改善の指示を出す。

改善方針には以下を含める。

- ・ 製造プロセス及び製品への改善
- ・ 医薬品品質システムの改善
- ・ 必要な知識の共有化
- ・ 資源配分（見直し）、教育訓練の指示
- ・ 品質目標の改訂
- ・ 上級経営陣への報告、品質マネジメントレビュー結果の共有化（効果的な水平展開）

(4) 品質マネジメントレビュー事務局は品質マネジメントレビューの結果（指示事項含む）を報告書にまとめる。

(5) 品質マネジメントレビューの結果については、工場長が上級経営陣に報告する。

7. 品質目標の策定と継続的改善の推進

工場長は、品質マネジメントレビューの結果、及び上級経営陣から示された改善指示（医薬品品質システムの改善、資源の配分・再配置等）に基づいて、次年度の品質目標を策定する。

工場内各部門は品質目標に基づいて、計画的に改善を推進する。

以上

添付資料2

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
設備機器 (Machine)	適格性(妥当性)	ユーザー要求仕様書(URS)を作成していない		<ul style="list-style-type: none"> 対象となる設備機器に対する要求を明確にしたURSを作成し、導入に際しての基準とする。 製造品目に対して、適合していることを確認する。 	URSに基づいてDQを実施し、設計された設備機器の適格性を確認する
		DQを実施していない。		<ul style="list-style-type: none"> 手順に基づいたDQの実施とその結果の照査 :URS(ユーザー要求仕様)を明確にし、設備機器の仕様(製品に直接接触する部分の材質、構造、機能、性能、洗浄性、保全性、耐久性等)がURSを満たしていることを確認する。 DQ実施時に設備機器毎に製品品質に与えるリスク評価を行い、ハード的な対応が十分に行えない場合は、ソフト面での対策を考えリスクを低減する。 IQ実施計画書にDQ実施のチェックを入れる手順とする。 	製品品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
		IQ, OQ, PQを実施していない。		<ul style="list-style-type: none"> 手順に基づいたIQ, OQ, PQの実施とその結果の照査 :DQにより決定した仕様通りに設置され、機能することを、手順に基づいたIQ, OQ, PQの実施により確認する。 DQからPQまで全体を総括したマスタープラン作成する。 製造品目に対して、適合していることを確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> 品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。 マスタープランのレビューを行う。
		・CSV対象ソフトが管理されていない。		<ul style="list-style-type: none"> CSV手順を整備し、対象ソフトを漏れなくCSV台帳に登録してクラス分けし、各クラスにあった管理を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> CSV、製品品質照査時等に、製造工程や工程検査に使用するソフトのバグ等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		設備機器に重要な変更があった場合の検証手順がない。		IQ, OQ, PQの実施により確認する。	製品品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
		定期的にCalを実施していない。		キャリブレーションの対象計器を明確にする。	定期的にキャリブレーションに合格していることを確認する。
		定期的に再評価を実施していない。		<ul style="list-style-type: none"> 製品製造の定期的な再バリデーション時等に、設備機器の老朽化等を考慮した検証を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
	保全	保全、点検の責任が明確になっていない		<ul style="list-style-type: none"> 責任を明確に規定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		点検を行うべき設備機器を識別していない。		<ul style="list-style-type: none"> 同種同型設備機器を識別できるよう、設備機器に管理番号を付して表示し管理する手順を規定し、実施する。 管理番号は登録台帳等で管理する。 正確に表示されているか等の実施状況を責任者が確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		図面が管理されていない。		<ul style="list-style-type: none"> 設備機器、HVACシステム、製造用水製造供給システム等の最新の図面を管理する手順も規定すると共に、図面管理の責任者を明確にして実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		管理のために必要な登録台帳等がない		<ul style="list-style-type: none"> 管理のために必要な台帳等を作成する手順を規定し、台帳等管理の責任者を明確にして実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		定期点検を行っていない。		<ul style="list-style-type: none"> 定期点検の頻度と方法を規定し、計画の作成し、進捗管理、実施記録する。 定期点検の実施状況について責任者が照査し定期的にQAに報告する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		日常点検を行っていない		<ul style="list-style-type: none"> 日常点検の頻度と方法を規定し、実施し、記録する。 日常点検の実施状況について、責任者が定期的に照査を行い、状況をQAIに報告する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		保全が計画的に実施されていない。		・設備機器毎の保全の頻度、方法を手順に規定し、責任者を明確にして実施する。 ・手順に基づいて全ての設備機器について保全の計画を作成し、実施し、記録する。責任者は、進捗管理と実施記録書の照査を行い、状況を定期的にQAに報告する。	・製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		保全の記録がない。また記録のレビューが行われていない		・手順に基づいて全ての設備機器について保全の計画を作成し、実施し、記録する。責任者は、進捗管理と実施記録書の照査を行い、状況を定期的にQAに報告する。	・製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		保全時に誤作業を防ぐための設備や配管への表示が行われていない。		・設備機器には機器管理番号等を、配管には内容物、流れる方向等を表示する手順を規定し、実施する。 ・正確に表示されているか等の実施状況を責任者が確認する。	・設備機器保守時に誤作業が発生したか否かを定期的に確認し、評価する。
		手順を定めた文書がない		・設備機器のリスト化 ・点検整備に関する組織体制の整備 ・各設備機器の点検整備の手順書作成	・リスト、手順書の照査 ・組織体制図面の照査
		手順に従って実施していない		・手順書と実作業の整合確認 ・手順書改訂の体制整備 ・作業員教育訓練の実態確認	・手順書の照査 ・手順と作業との整合性の実地確認 ・作業員へのインタビュー ・作業員教育の実地確認(抜取り)
		責任者が規定されていない		・点検整備に関する組織体制の整備 ・文書整備	・組織体制図面の照査
		前回の点検整備の結果/時期が不明確		・点検整備手順/規定の整備 ・表示手順の見直し ・責任体制の点検	・手順書の照査 ・組織図の照査
		不適合の設備機器の状態表示がない		・点検整備手順/規定の整備 ・表示手順の見直し ・責任体制の点検	・手順書の照査 ・組織図の照査
		保全の頻度及び内容が適切でない		製品品質照査時等に設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全の適切性を確認する。	・保全内容の変更後、同様に製品品質照査時に故障等による逸脱やOOSの発生の有無を確認する。
校正		校正の責任が明確になっていない		・責任を明確に規定する。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		校正対象機器を識別していない。		・校正が必要な機器と不必要な機器を識別表示する手順を規定し、実施する。 ・同種同型計測機器を識別できるよう、計測機器に管理番号を付す手順を規定し、実施する。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		管理のために必要な、校正対象機器登録台帳等がない。		・校正対象機器を漏れなく登録し、管理するために必要な台帳等を作成する手順を規定し、管理の責任者を明確にして実施する。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		校正が計画的に実施されていない。		・手順に基づいて全ての校正対象機器について校正実施計画を作成し、実施し、記録する。責任者は、進捗管理と実施記録書の照査を行い、状況を定期的にQAに報告する。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		校正記録がない。また記録のレビューが行われていない		・手順に基づいた機器保全の計画の作成、進捗管理、実施記録書の責任者による照査とQAへの定期的報告	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小1、2、3、4、5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		校正に使用するした標準計測器のトレーサビリティを把握していない。		・製造所内部で校正した場合、製造所外部に委託して校正した場合ともに、校正に使用した標準計測器が国家標準にまでトレースできることを確認できる記録を取得する。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		ステータス表示がない。		・校正実施時の混同を防止し、校正漏れを防ぐため、校正対象計測機器には、校正の状況がわかるよう、直近の校正年月日、次回の校正予定年月、校正実施者等のステータス表示を計測器自体又は近辺で外部から容易にわかる位置に表示する手順を規定し、実施する。 ・ステータス表示が確実に行われたことを、責任者が確認する。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		校正結果が不適の時の措置方法について規定がない。		・校正結果が不適の場合、「当該校正対象機器に表示を行い使用禁止とするとともに、影響範囲を特定(前回校正適合時から今回校正不適までの期間に当該校正対象機器を使用して製造した全てのロットの抽出)し、製造記録を精査して、品質への影響を評価する。」を手順に規定し、あらかじめすみやかに対応できるようにしておく。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		必要な基準器がない		・校正基準整備 ・組織体制の点検 ・基準器リストの整備	・手順書の照査 ・組織図の照査 ・基準器リストの照査
		手順を定めた文書がない		・校正基準整備 ・組織体制の点検	・手順書の照査 ・組織図の照査
		手順に従って実施していない		・手順書と実作業の整合確認 ・手順書改訂の体制整備 ・作業員教育訓練の実態確認	・手順書の照査 ・教育記録(改善後)の照査 ・作業の実地確認(抜取り)
		責任者が規定されていない		・点検整備に関する組織体制の整備 ・文書整備	・組織図の照査
		校正タグがない		・点検整備手順/規定の整備 ・表示手順の見直し ・責任体制の点検	・手順書の照査 ・組織図の照査
		不適合の設備機器の状態表示がない		・点検整備手順/規定の整備 ・表示手順の見直し ・責任体制の点検	・手順書の照査 ・組織図の照査
コンピュータ化		コンピュータ化管理された設備機器の運用管理手順がない		・適用対象設備のリスト整備 ・責任体制の点検 ・運用管理規定作成 ・ガイドラインの再教育 ・教育システムの見直し	・設備リスト、運用管理規定の照査 ・組織図の照査 ・教育訓練資料/計画の照査
		コンピュータ化管理された設備機器の検証を実施していない		・適用対象設備のリスト整備 ・責任体制の点検 ・運用管理規定作成 ・ガイドラインの再教育 ・教育システムの見直し	・検証結果の照査 ・設備リスト、運用管理規定の照査 ・組織図の照査 ・教育訓練資料/計画の照査
		セキュリティー管理がされていない。 (管理責任者以外が操作できる状態であると、設定値を操作され、逸脱の発生及び品質の保証に影響を及ぼす可能性がある。)		・セキュリティー管理手順について規定する ・管理体制の確立/見直し	・管理手順の照査 ・管理体制の照査
		・CSV対象ソフト(プログラム)が管理されていない。 (対象を重要度別に計画から運用、管理まで効率的に管理できない。重要なものについてはしっかりと管理しなければ、故障の発生・検出が遅れ、品質の保証に影響を及ぼす。)		・CSV手順を整備し、対象ソフトを漏れなくCSV台帳に登録してクラス分けし、各クラスにあった管理を行う。 ・再評価が必要な設備機器を明確にし、年間計画を作成する。	・CSV、製品品質照査時等に、製造工程や工程検査に使用するソフトのバグ等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 ・年間計画の実施状況をレビューする。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小1、2、3、4、5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	防虫・防そ	防虫防そに有効な構造設備を有していない		<ul style="list-style-type: none"> 防虫防そ対応に関する専門家の指導 防虫防そ構造設備の計画的実施 防虫防そ対策の自主的研究 GMP概論の教育体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 対応が必要な構造設備リストの照査 実施記録の照査 実施計画(今後)の照査
	洗浄	手洗浄の手順が定められていない。		<ul style="list-style-type: none"> 洗浄マニュアルを作成し、作業員間に差がないようにする。 	<ul style="list-style-type: none"> 作業前の目視確認により評価する。
		洗浄バリデーションを実施していない		<ul style="list-style-type: none"> 洗浄バリデーション実施 バリデーション基準の教育 	<ul style="list-style-type: none"> 洗浄バリデーション実施結果の照査 洗浄バリデーション手順の照査 教育記録の照査
		洗浄バリデーションの手順がない		<ul style="list-style-type: none"> 手順整備 実施した洗浄バリデーション結果の確認(手順への連動) 	<ul style="list-style-type: none"> 洗浄バリデーション手順の照査 洗浄バリデーション実施結果の照査
		洗浄バリデーションの実施記録がない		<ul style="list-style-type: none"> 手順整備 作業員教育 	<ul style="list-style-type: none"> 洗浄バリデーション実施結果の照査 洗浄バリデーション手順の照査 教育記録の照査
	清掃	清掃が容易に行える構造設備でない		<ul style="list-style-type: none"> ハード的な対応が十分に行えない場合は、ソフト面での対策を考えリスクを低減する。 	<ul style="list-style-type: none"> 清掃手順の照査 清掃実施記録の照査
		清掃方法・清浄化の手順書がない		<ul style="list-style-type: none"> 手順整備 	<ul style="list-style-type: none"> 清掃手順の照査
		清掃状態が不十分である(目視での粉の付着等)		<ul style="list-style-type: none"> 手順整備 作業員教育 実施した洗浄バリデーション結果の点検 必要な清掃/洗浄の実施 	<ul style="list-style-type: none"> 製造手順の照査 製造手順の照査 関連する洗浄バリデーション結果の照査 教育訓練結果の照査 実地確認
	利用確認	<ul style="list-style-type: none"> 使用記録がない 		<ul style="list-style-type: none"> 製造記録の整備 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検において書式を確認し、評価する。
	方法・手順 (Method)	操作	<ul style="list-style-type: none"> 操作手順の詳細が規定されていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 操作手順を作成し、従事者がいつでも利用できるようにしておく。
<ul style="list-style-type: none"> 誤操作を防ぐための設備機器や配管等への表示が行われていない。 				<ul style="list-style-type: none"> 設備機器や配管に表示を行う手順を規定し実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、誤操作が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
<ul style="list-style-type: none"> 誤操作を防ぐためのインターロック機能を有していない 				<ul style="list-style-type: none"> 設備機器の操作盤/スイッチにインターロック機能を付け、表示を行う 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、誤操作が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
<ul style="list-style-type: none"> 掲示物が管理されていない。 				<ul style="list-style-type: none"> 誤操作防止のためのバルブ操作手順等の掲示物については、GMP上その内容が適切で、掲示物として承認されたことがわかるように管理する手順を規定し実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、掲示物の不備が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
保全		<ul style="list-style-type: none"> 保全の手順の詳細が規定されていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 保全の手順の詳細を規定する。 封じ込めに係る集塵装置やHEPAフィルターの交換等については、汚染防止の観点から詳細な手順を作成し実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の保全が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		手順を定めた文書がない		<ul style="list-style-type: none"> 設備機器のリスト化 保全に関する組織体制の整備 各設備機器の保全に関する手順書作成 	<ul style="list-style-type: none"> リスト、手順書の照査 組織体制図面の照査
		手順に従って実施していない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書と実作業の整合確認 手順書改訂の体制整備 作業員教育訓練の実態確認 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 手順と作業との整合性の実地確認 作業員へのインタビュー 作業員教育の実地確認(抜取り)
		定期的な保全プログラムがない(メンテナンスの包括的なリストがない)		<ul style="list-style-type: none"> 機器の重要度に応じた選定を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 故障件数のモニタリング
手洗い/更衣/入室		<ul style="list-style-type: none"> 手洗い/更衣/入室手順がない 		<ul style="list-style-type: none"> 設備機器の設置環境や、設備機器操作のために必要な手洗い・更衣・入室手順を規定し実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、手洗い・更衣が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		<ul style="list-style-type: none"> 掲示物が管理されていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 正しく手洗いや更衣するための、手洗い・更衣手順等の掲示物については、GMP上その内容が適切で、掲示物として承認されたことがわかるように管理する手順を規定し実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、掲示物が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
洗浄		・設備機器の洗浄方法・手順が規定されていない。		・各設備機器の洗浄方法・手順を規定する。 ・洗浄方法及び手順は、洗浄のバリデーションを根拠に規定する。 ・CIP手順は、CIPバリデーションを根拠に規定する。	・製品品質照査時等に、設備機器の操作方法・手順の不備等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・ダーティホールドタイム((工程作業の完了から装置清掃 までの間)が設定されていない。		・製造終了から一定期間経過した後、予め定められた洗浄手順で洗浄を行い、DHTを設定する。	・DHT設定の根拠データを確認し、評価する。
		・クリーンホールドタイム(装置を清掃後、次に工程で使用するまでの時間制限)が設定されていない。		・微生物や微粒子等の観点を考慮し、CHTを設定する。	・CHT設定の根拠データを確認し、評価する。
清掃・消毒		・設備機器の消毒方法・手順が規定されていない。		・定期的な構造・設備機器の消毒頻度及び手順を規定する。 ・使用する消毒剤は2種類以上のものを使用し、耐性菌の発生を防止する。	・製品品質照査時に微生物モニタリングの結果を確認し、評価する。
滅菌		滅菌の手順が規定されていない。		・各滅菌装置の具体的な使用手順を規定する。 ・ローディングパターン等は滅菌バリデーションを根拠に規定する。 ・SIP手順は、SIPバリデーションを根拠に規定する。	・製品品質照査時等に、設備機器の操作方法・手順の不備等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
ステータス		・ステータス表示がない。		・混同・錯誤することなく、使用すべき状態の設備(を)を使用するために、洗浄後使用して良い状態に整備された状態(クリーンホールドタイム内か?)なのか、使用中(工程名・ロット番号)なのか、使用後の洗浄待ちの状態なのか等が容易にわかるよう、ステータス表示する手順を規定して実施する。 ・滅菌前なのか、滅菌後なのか、滅菌が後ならば使用期限内なのかどうかわかるよう、ステータス表示する手順を規定して実施する。	・製品品質照査において混同錯誤、誤使用等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する
緊急時の措置		・機器の故障等のアクシデント発生時の対応方法について具体的実践的な手順がない。		・機器の故障等のアクシデント発生時の対応方法を規定する。 ・極めてまれにしか発生しない事項についてはシュミレーション訓練を行う。	自己点検により確認する。
管理体制		主要な設備機器について変更管理の記録がない		・変更管理規定の見直し(変更対象の定義含む) ・GMP管理体制の点検 ・教育訓練の点検	・変更管理手順の照査 ・変更管理記録の照査 ・教育訓練結果の照査 ・GMP組織図の照査
		使用履歴、保全履歴が明確に分からない		使用ログブックを作成	自己点検での確認
		逸脱の記録がない		・逸脱管理規定の見直し(逸脱対象の定義含む) ・GMP管理体制の点検 ・教育訓練の点検	・逸脱管理手順の照査 ・逸脱管理記録の照査 ・教育訓練結果の照査 ・GMP組織図の照査
		是正措置・予防措置の記録がない		・CAPA管理規定を作成 ・有効性の確認 ・教育訓練の点検	・CAPA管理手順の照査 ・CAPA実施記録の照査 ・教育訓練結果の照査
		リスクマネジメントの運用管理組織がない		・組織体制の点検 ・責任者の設置 ・リスクマネジメント規定の見直し	・リスクマネジメント規定のレビュー
衛生管理		責任者・担当者の責務、管理体制を定めた文書がない		・組織体制の点検 ・文書整備 ・教育訓練体制の点検	・組織図の照査 ・教育訓練結果／計画の照査
		衛生管理の手順書が整備されていない		・手順書整備 ・教育訓練体制の点検	・手順書の照査 ・教育訓練結果／計画の照査
校正		手順を定めた文書がない		・校正手順の点検 ・基準器管理に係る管理体制の見直し ・基準器リストの整備	・校正手順の照査(管理体制含む) ・基準器リストの照査 ・実地調査

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小1、2、3、4、5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		手順書はあるが、校正頻度や対象機器の選定等を定めた基準がない		<ul style="list-style-type: none"> 校正手順の点検 基準器管理に係る管理体制の見直し 基準器リストの整備 	<ul style="list-style-type: none"> 校正手順の照査(管理体制含む) 基準器リストの照査 実地調査
		必要な基準器がない		<ul style="list-style-type: none"> 校正手順の点検 基準器管理に係る管理体制の見直し 基準器リストの整備 	<ul style="list-style-type: none"> 校正手順の照査(管理体制含む) 基準器リストの照査 実地調査
		基準器のトレーサビリティがとれていない		<ul style="list-style-type: none"> 基準器管理手順の点検 基準器管理に係る管理体制の見直し トレーサビリティ手段と基準器との対応リスト整備 	<ul style="list-style-type: none"> 校正手順の照査(管理体制含む) 基準器リスト(トレーサビリティ含む)の照査 基準器証明書の照査
		手順に従って実施していない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書と実作業の整合確認 手順書改訂の体制整備 作業員教育訓練の実態確認 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 教育記録(改善後)の照査 作業の実地確認(抜取り)
		責任者が規定されていない		<ul style="list-style-type: none"> 点検整備に関する組織体制の整備 文書整備 	<ul style="list-style-type: none"> 組織図の照査
	適格性評価	主要な設備機器の図面がない／維持管理されていない		<ul style="list-style-type: none"> 適格性評価手順の点検 教育訓練体制の点検 図面の整備・維持管理 図面の維持管理に関する手順の点検(適格性評価の手順と連動して) 	<ul style="list-style-type: none"> 適格性評価記録の照査(図面の保管先として) 適格性評価手順の照査 その他図面の維持管理に係る手順の照査 教育訓練結果の照査
		主要な設備機器の適格性確認記録がない		<ul style="list-style-type: none"> 適格性評価手順の点検 教育訓練体制の点検 適格性評価の実施 	<ul style="list-style-type: none"> 適格性評価記録の照査 適格性評価手順の照査 教育訓練結果の照査
	防虫・防そ	防虫防そに関する手順書がない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書整備 管理体制の点検 教育訓練体制の整備 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査(管理体制含む) 教育訓練結果/計画の照査
		防虫防その管理記録がない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書整備 管理体制の点検 教育訓練体制の整備 防虫防その専門家の指導 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査(管理体制含む) 教育訓練結果/計画の照査 管理記録の照査 ⇒ 必要に応じて実地確認
	滅菌	滅菌の手順が規定されていない。		<ul style="list-style-type: none"> 各滅菌装置の具体的な使用手順を規定する。 ローディングパターン等は滅菌バリデーションを根拠に規定する。 SIP手順は、SIPバリデーションを根拠に規定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の操作方法・手順の不備等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
バリデーションの実施記録がない/実施されていない			<ul style="list-style-type: none"> 適格性評価手順の点検 滅菌が必要な機器リストの整備 教育訓練体制の点検 滅菌バリデーションの実施 	<ul style="list-style-type: none"> 適格性評価記録の照査 適格性評価手順の照査 教育訓練結果の照査 	
滅菌に関する手順がない			<ul style="list-style-type: none"> 手順書整備 教育訓練体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 教育訓練結果の照査 無菌に係る教育訓練計画の照査 	
滅菌前後の状態が不明確			<ul style="list-style-type: none"> 手順書整備 教育訓練体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 教育訓練結果の照査 無菌に係る教育訓練計画の照査 	
自己点検	設備関係に対する自己点検(GMP省令第18条)が適切に実施されていない。		<ul style="list-style-type: none"> 自己点検でリスクの抽出ができる手順の整備。 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検記録の照査 	
原材料・中間体・製品 (Material)	薬理活性	<ul style="list-style-type: none"> 感作性 感作性の強いMaterial(原料・原薬・中間体・最終製品)であるにもかかわらず、他製品への微量混入を防ぐための適切な封じ込め対策を実施していない。 		<ul style="list-style-type: none"> 封じ込め手段をリスクに基づく手法により決定し、実施する。封じ込め手段には、検証された不活化工程や清掃手順又は専用の製造区域の使用が含まれ得る。 	<ul style="list-style-type: none"> 適切な頻度でモニタリングして確認する。 製品品質照査において評価する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小1、2、3、4、5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		・感染性・高薬理活性・毒性 感染性を有する若しくは高薬理活性又は毒性のあるMaterial(原料・原薬・中間体・最終製品)であるにもかかわらず、他製品への混入を防ぐための適切な対策を実施していない。		・他製品への混入防止のための手段をリスクに基づく手法により決定し、実施する。混入防止手段には、検証された不活化工程や清掃手順又は専用の製造区域の使用が含まれ得る。 ・法規通り毒薬、劇薬等は鍵のかかる設備や他の品目と区別保管する。	・製品品質照査において評価する。
	物性	・吸湿性がある物質であるにもかかわらず対策を講じていない。		・吸湿性を配慮した、適切な保管方法、作業環境を規定し実施する。	・製造方法開発・検証の段階で評価する。 ・製品品質照査において評価する
		・光分解性がある物質であるにもかかわらず対策を講じていない。		・遮光を配慮した、適切な保管方法、作業環境を規定し実施する。	製造方法開発・検証の段階で評価する。 製品品質照査において評価する
		・温度により分解性がある物質であるにもかかわらず対策を講じていない。		・温度に配慮した、適切な保管方法、作業環境を規定し実施する。	製造方法開発・検証の段階で評価する。 製品品質照査において評価する
		・直接接触する材質(保管容器、一次包装資材等)が品質に影響を与えないか確認しないまま保管容器や一次包装資材を決定している。		・製品(原薬・中間体・最終製品)が直接接触する材質(保管容器、一次包装資材等)と製品との相互作用、品質への影響を確認し妥当性を評価する。	製造方法開発・検証の段階で評価する。 製品品質照査において評価する
	安定性	・保管条件を定めて管理していない。		・Material(原料・原薬・中間体・最終製品)毎に物性に配慮して、温度(冷凍、冷蔵、冷所、室温)、湿度、遮光の必要性の有無、容器(密閉、気密、密封)、保管形態等を規定し、その条件で保管されていることをモニタリングして管理する。	製造方法開発・検証の段階で評価する。 製品品質照査において評価する
		・有効期限を定めて管理していない。		・安定性試験・モニタリング結果等の科学的根拠に基づいて、有効期限を規定して、容器等に表示する等その期限内に使用されることを確認できるように管理する。	製造方法開発・検証の段階で評価する。 製品品質照査において評価する
	ステータス	・ステータス表示がない。		混同することなく、使用するべきMaterial(原料・資材・原薬・中間体・最終製品)を使用するために、受け入れ検査等試験前の状態か、試験中なのか、試験合格したものか、試験合格後のものであれば有効期限内のものか否かが容易にわかるようステータス表示する手順を規定して実施する。	・GMP省令第18条(自己点検)で徹底して点検し、記録を作成する。 ・製品品質照査時等に、原材料・中間体・製品等の混同が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。製品品質照査において評価する
	原材料	供給者との取決め書・仕様書がない		・取決め書・仕様書の整備 ・管理体制の点検	・取決め書・仕様書の照査
		管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		・手順書整備 ・管理体制の点検 ・教育訓練体制の点検	・手順書(管理体制含む)の照査 ・管理記録の照査
	中間体	管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		・手順書整備 ・管理体制の点検 ・教育訓練体制の点検	・手順書(管理体制含む)の照査 ・管理記録の照査
	製品	管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		・手順書整備 ・管理体制の点検 ・教育訓練体制の点検	・手順書(管理体制含む)の照査 ・管理記録の照査
	廃棄	管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		・手順書整備 ・管理体制の点検 ・教育訓練体制の点検	・手順書(管理体制含む)の照査 ・管理記録の照査
	製造用水(製薬用水?)	管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		・手順書整備 ・管理体制の点検 ・教育訓練体制の点検	・手順書(管理体制含む)の照査 ・管理記録の照査
	作業環境(温度、湿度、空気(HVAC?))	管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		・手順書整備 ・管理体制の点検 ・教育訓練体制の点検	・手順書(管理体制含む)の照査 ・管理記録の照査

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
	原水	管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書整備 管理体制の点検 教育訓練体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書(管理体制含む)の照査 管理記録の照査 	
	排水及び排気システム	管理項目、管理基準、管理手順を定めた文書がない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書整備 管理体制の点検 教育訓練体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書(管理体制含む)の照査 管理記録の照査 	
作業員 (Man)	教育	<ul style="list-style-type: none"> 作業員への教育の責任が明確になっていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 作業員への教育の責任を明確にし、従事者に設備機器の取り扱いのための教育を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 教育のための必要な基礎資料(構造図面(材質、構造、能力、性能、安全関係)、基本操作手順、取扱説明書、留意事項)が整備されていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 基礎資料を整備する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 教育が計画的に行われ、記録されていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 製造所全体、各部門、各従事者に必要な教育を明確にし、計画を作成し、実施記録を作成する。 記録は教育訓練毎、個人毎に作成する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 教育時の効果について適切に評価していない。 		<ul style="list-style-type: none"> 筆記試験、実技試験等により教育訓練の効果を評価し記録する。 一定レベルに達しない者については、再教育を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 設備の導入・変更時、手順の制定・改訂時に、施行前に作業員全員に教育が行われていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 変更管理手順、教育訓練手順、文書管理手順等のGMP管理手順の中で、教育訓練実施後に施行する手順にして、実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 適切な間隔で作業員に再教育していない。 		<ul style="list-style-type: none"> 再教育についての規定を設け実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 適切な間隔で教育内容の見直しが行われていない。 		<ul style="list-style-type: none"> 教育内容見直しの規定を設け、定期的に見直す。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 機器の故障等のアクシデント発生時や操作ミス等の逸脱発生時の対応方法について教育していない。 		<ul style="list-style-type: none"> 機器の故障等のアクシデント発生時や操作ミス等の逸脱発生時の対応方法について具体的実践的な教育を行う。 極めてまれにしか発生しない事項についてはシュミレーション訓練を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
		<ul style="list-style-type: none"> 設備機器の取扱いに関する教育プログラムがない 		<ul style="list-style-type: none"> 教育プログラムの整備 	<ul style="list-style-type: none"> 教育プログラムの照査 	
		<ul style="list-style-type: none"> 設備機器(個別)の取扱いの教育記録がない 		<ul style="list-style-type: none"> 教育訓練手順の整備 教育体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 教育訓練手順の照査 教育記録の照査 	
		<ul style="list-style-type: none"> 衛生管理の教育記録がない 		<ul style="list-style-type: none"> 教育訓練手順の整備 教育体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 教育訓練手順の照査 教育記録の照査 	
		<ul style="list-style-type: none"> 外来者に対する教育を実施していない 		<ul style="list-style-type: none"> 教育訓練手順の整備 教育体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 教育訓練手順の照査 教育記録の照査 	
		適格性(能力)	<ul style="list-style-type: none"> 教育時の効果及び作業員の能力について適切に評価していない。 		<ul style="list-style-type: none"> 当該業務の遂行についてあらかじめクオリファイされた作業員のみが従事するよう、ジョブマップ等で作業員の力量を明確にし記録する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
			<ul style="list-style-type: none"> 適切な間隔で作業員の能力について再評価していない。(目視検査等) 		<ul style="list-style-type: none"> 目視検査能力等については、定期的に見直す。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
<ul style="list-style-type: none"> 適切な間隔で個人毎に必要な教育が見直されていない。 			<ul style="list-style-type: none"> 教育内容見直しの規定を設け、定期的に見直す。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、ヒューマンエラーが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 		

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
製品測定方法・評価方法 (Measurement)	測定機器	・適格性の検証がなされていない。 妥当な測定機器(精度、真度等)であることの検証がなされていない。		・DQ, IQ, OQ, PQを実施	・PV,製品品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
		・日常点検、定期点検、定期的な保守が行われていない。		・手順を定め、日常点検、定期点検、定期的な保守を行う。 ・実施状況について責任者が確認する。	・製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		・校正を計画的に実施していない。ステータス表示していない。		・校正の責任者を明確にし、校正の手順書を策定する。 ・手順に基づき、校正対象機器を漏れなく登録し、計画的に校正を実施する。 ・手順に基づき、校正のステータス表示を行う。 ・実施状況を責任者が定期的確認する。	・製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・当該測定機器を使用して実施する製品測定方法の手順がない。		・製品測定が間違いなくできるように手順を策定し、必要時に作業者がすぐに利用できるように配置する。	・製品品質照査時等に、製品測定の手順ミス等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・測定機器メーカーの取扱説明書が保管管理されていない。		・取扱説明書がすぐに利用できるように配置されていない。装置の操作方法手順が作成されていない。	・製品品質照査時等に、製品測定機器の取り扱いミス等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・試験結果の完全性を保証する観点から、分析エリアへの物理的なアクセス、各分析機器へのソフト的なアクセス制限がされていない。		・分析エリアへの物理的なアクセスを規定し、部門外の者が入室するときは記録する等する。 ・各分析機器へのソフト的なアクセス制限をパスワード等により行う。	・分析エリアへの入室に関し、施錠等でセキュリティ管理されているかを確認する。 ・パスワードの変更期日が適切に設定されているかを確認する。
		・分析結果の一次データを消去したり改変できないよう、また、再解析した場合はそのことがわかるよう、オーディットレイル機能等が整備されていない。		・分析結果の一次データを消去したり改変できないよう、また、再解析した場合はそのことがわかるよう、オーディットレイル機能等を整備する。 ・責任者は不正のないことをオーディットレイルデータ等により定期的確認する。	・アドミニストレータが利害関係者以外の人(IT管理者や出荷等)に与えないQA等)となっているかを確認する。 ・自己点検時等に責任者が定期的にオーディットレイルを実施しているかを確認する。
		・必要なユーティリティ(水道、ガス等)が装置の要求を満たしていない		・測定装置の取り扱い説明書に規定されたユーティリティを用意する。 ・配管に適切な表示をして注意喚起する。 ・設備担当者、オペレータ等に適切な教育訓練実施する	自己点検により確認する。 教育訓練の記録を確認する。
		・CSV対象ソフトが管理されていない。		・CSV手順を整備し、対象ソフトを漏れなくCSV台帳に登録してクラス分けし、各クラスにあった管理を行う。	・製品品質照査時等に、製品測定に係るデータ処理のミス等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・緊急時の措置 測定機器故障時の措置について規定していない。		・測定機器故障時の措置について規定する。	・製品品質照査時等に、測定機器故障が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
・測定機器の使用記録がない		・機器使用記録作成を規定する。	・試験検査記録照査において、適切な機器の使用を確認し、評価する		

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	環境	・廃棄の手順が定められていない		・廃棄手順の整備 ・廃棄前の校正 ・廃棄記録の作成	・手順書の照査 ・廃棄記録のレビュー
		・温度、湿度、清浄度等が管理された、適切な環境下で、試験を行っていない。		・試験毎に必要な環境条件を規定し、モニタリングする。	・製品品質照査時等に、測定機器の設置環境が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
	サンプリング	・BSL対策が行われていない。		・無菌試験等に使用する培地の培地性能試験に使用する微生物の中にはBSL2に該当する菌があるため、手順を定め、必要な設備等を導入し、封じ込め対策とバイオハザード対策を適切に実施する。 ・管理者と委員会の設置 ・安全点検リストの作成	・自己点検時等に対策の妥当性等の評価を行う。 ・内部または外部の人員による定期的な安全監査
		サンプリング設備(反応槽や配管にサンプリングのために取り付けられた内容物の取り出し口、サンプリングのための治具)が管理されていない。		・サンプリング設備について識別管理し、製造に係る設備機器と同様に管理する。	・製品品質照査時等に、サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		サンプリング手順がない。		・QC部門がサンプリング手順を作成する。 ・サンプリング教育を受けた者しかサンプリングは行えない規定とする。	・製品品質照査時等に、サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		サンプリング時期・場所が規定されていない		・サンプリング手順書に規定する	・製品品質照査時等に、サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
	計量	サンプリング教育が実施されていない		・サンプリング教育を実施する。特に、製造部門等にサンプリングを委託する場合は、QC部門の者が製造部門の者にサンプリング教育を行うい、評価する。	・製品品質照査時等に、サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		秤量計や流量計が管理されていない。		秤量機や流量計を識別管理し、必要な者は校正対象として管理する。日住点検や定期点検を実施する。	・製品品質照査時に秤量計や流量計等の計量が原因で発生した、逸脱やOOSについて確認し、評価する。
	試験	試験検査器具(メスピペット、ホールピペット、ピペットマン等)が管理されていない。		試験検査器具を識別管理する。定量用のものは校正対象として管理する。洗浄時の乾燥温度等に留意する。	・製品品質照査時に試験用水の不具合が原因で発生した、逸脱やOOSについて確認し、評価する。
		試験の管理手順がない		取扱責任者を定め、管理台帳を作成し、使用期限、在庫数、廃棄日など適切に管理する。	・管理台帳の定期的なレビュー
	試験用水	試験検査用水		水質基準を規定し、モニタリングする。	・製品品質照査時に試験用水の不具合が原因で発生した、逸脱やOOSについて確認し、評価する。
	洗浄	洗浄のバリデーションにおける測定方法がバリデートされていない。		洗浄のバリデーションに使用可能な定量限界であること等の検証を行う。	・洗浄バリデーション時に確認、評価する。
		ルーチンの洗浄に対する確認方法が確立していない		・洗浄手順の整備 ・洗浄バリデーション結果の確認(結果との整合)	・洗浄手順の照査 ・洗浄記録の照査 ・洗浄バリデーション結果の照査 ・洗浄に係る作業員教育結果の照査
		洗浄効果の評価基準・規格がない		・洗浄手順の整備 ・洗浄バリデーション結果の確認(結果との整合)	・再バリデーションの定期的なレビュー
OOS	・OOS発生時の措置が規定されていない。		・行った全ての試験検査結果は全て記録し、OOS発生時にはOOS措置手順を規定し対処する。	・製品品質照査時にOOSについて措置状況を確認し、評価する。	
	・OOS発生時の対応組織が規定されていない。		・OOS措置手順の整備 ・管理組織/体制の点検	・OOS措置手順(管理体制含む)の照査 ・実地調査(必要に応じて)	
その他	廃棄	廃水及び廃棄物の廃棄手順がない		・廃棄手順の整備 ・管理組織/体制の点検	・廃棄手順(管理体制含む)の照査 ・実地調査(必要に応じて)
		生物由来の廃棄物について不活化等の必要な処理手順がない		・処理手順の整備 ・管理組織/体制の点検	・廃棄手順(管理体制含む)の照査 ・実地調査(必要に応じて)

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
設備機器 (Machine)	構造設備(構造)	作業室や倉庫のスペースの広さ		十分な広さの確保	建物設計時に妥当性を確認
		清浄度の管理		エアロック、換気回数、気流の方向の確認	・環境モニタリングの実施
		交差汚染の管理		間仕切り、人と物の動線の確認	・実地確認
		災害発生時の対応		・災害対応マニュアルの整備 ・管理組織・体制の確立	災害対応マニュアルの定期的なレビュー
		室内の配管、ダクト及びダクト等からの汚染		・可能な限り清浄区域内にパイプ、ダクト等を設置しない ・設置する場合には露出部分を極力少なくする ・清掃が容易な構造とする ・清掃する場合には清掃手順、頻度等を手順に規定する	・実施する場合には清掃記録の確認 ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
	構造設備(空調管理)	外部との気密性不良(つり天井なども)による環境、製品の汚染		・天井、壁、床及び配管部等のシール性の確認	・環境モニタリング(微生物、微粒子、室間差圧及び防虫等)による傾向評価 ・シール部分の定期的な点検
		ゾーンコンセプトが定められていない		PIC/S ISOのガイドラインに従う	ゾーンコンセプトに従った環境管理の実施
		取り込み外気の化学的汚染		採取空気の定期的測定	測定結果の解析・評価
		風量・換気回数不足		流量のモニタリング	定期点検結果の解析・評価
		室間差圧の消失		差圧のモニタリング	アラートレベルの根拠検証
	構造設備(製造用水)	調湿装置の能力不足		室内外の温湿度モニタリング	加工品水分値の解析
		空気の汚染		汚染を防ぐ排気システムの設置	建物設計時に妥当性を確認
		異なる清浄度区分の空間における差圧逆転による環境、製品の汚染		・清浄度の高い区域から、隣接する清浄度の低い区域へ流れる適切な気流を恒常的に確保できるよう室間差圧、換気回数等を設定する ・差圧が規格範囲内からはずれた場合に警報がなる等、作業者が気づけるシステムを導入する ・エアロック扉が同時に開かないような装置を備える	・室間差圧のモニタリング結果の確認 ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
	構造設備(排水)	日常のモニタリング箇所が不適切		・温度分布の結果に基づき、ワーストポイント又は倉庫内を代表するポイント等、妥当な箇所でモニタリングを実施する ・モニタリング箇所の選定にあたっては、品質部門等が確認する	・温度分布の評価記録を確認し、その結果に基づき、モニタリング箇所が選定されていることを品質部門が確認する
		原水の化学的・微生物的汚染		原水の定期的測定	測定結果の解析・評価
	構造設備(その他)	ろ過能力の不足		TOC・導電率のモニタリング	ユースポイントでの定期的品質確認
		貯留・循環精製水の微生物汚染		殺菌プログラムのモニタリング	製造時ブランクの測定結果の評価
	構造設備(その他)	無菌操作区域での排水口及び流しの設置による環境、製品の微生物汚染		・可能であれば撤去 ・清掃が容易で排水の逆流を防止するための装置(封水、トラップ等)を有するものとする ・製造作業中には密閉することとし、清掃・消毒を実施するなど汚染防止措置を講じ、手順に規定する	・実施する場合には清掃・消毒記録の確認 ・環境モニタリング(微生物等)による傾向評価
		無菌室でのSinks and drains設置		撤去/封水、逆止弁設置	差圧の変動、変化傾向の評価
		作業衣の着衣時又は脱衣時の作業衣の汚染に伴う塵埃等の持ち込み		・着衣と脱衣の動線を区分する	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
	構造設備(その他)	床付近の塵埃や微生物が室内に舞い上がることによる環境、製品の汚染		・給気口を天井面に設け、排気口は床面近くに設けることにより、全体的に下降気流を確保する	・スモークテストの実施等気流パターンの確認 ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
		当該作業室において作業を実施している作業員以外の作業員が当該作業室を通路として使用していることに伴う環境、製品の汚染 (ただし、閉鎖系設備である等、構造設備の有する機能等により汚染の恐れがない場合を除く)		・作業室を通路として使用しないような構造の作業所とする ・教育訓練を計画的に実施し、当該行為等の汚染のリスクを低減する	・作業室の環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
		機器からの汚染(発塵)		駆動部のチェック	微粒子モニタリング

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	機器 (構造)	機器の表面が、洗浄、消毒できない素材・形状のため、当該機器を由来とした環境、製品の汚染		・表面素材として凹凸が少なく洗浄が容易であり、かつ消毒が可能ものを選定する	・当該機器の環境モニタリング(表面付着微生物等)による評価
		機器の駆動部から発生した塵埃による環境、製品の汚染		・駆動部等から発塵しない、クリーンルームでの使用に適した機器を選定する ・発塵が避けられない場合には、製品及び環境の汚染源とならないよう気流方向等を考慮して設置、使用する	・環境モニタリング(微粒子等)による傾向評価
	機器 (空調管理)	HEPAフィルターの目詰まり・破れ・外れ		差圧のモニタリング	差圧のトレンド解析
		差圧計の誤表示		差圧計の校正・モニタリング	差圧のトレンド解析、差圧計の校正結果評価
		温湿度計の誤表示		温湿度計の校正・モニタリング	温湿度のトレンド解析、温湿度計の校正結果評価
		ゾーンコンセプトを満たすエアが供給されていない		PIC/S ISOのガイドラインに従う	ゾーンコンセプトに従った環境管理の実施
		気流の乱れを起こす		駆動部のチェック	気流の可視化によるチェック
		外部との気密性不良		排気のルート確認	微粒子モニタリング
	機器 (製造用水)	ろ過材の劣化		TOC・導電率のモニタリング	ユースポイントでの定期的品質確認
		TOC・導電率計の誤表示		TOC・導電率計の校正・モニタリング	TOC・導電率値のトレンド解析、校正結果の評価
		UV殺菌灯の劣化		定期的な交換	交換頻度(継続使用期間)の妥当性評価
		ユースポイントバルブの汚染		使用前後の洗浄・殺菌	製造時ブランクの測定結果の評価
	機器 (精度)	環境測定装置の使用機種を間違い、精度不足の装置を使用		・試験記録書に☑を書き込む方式を止め、使用機器ID番号を明記する。	年次品質照査で同様事例が起きていないか評価する。
	機器 (その他)	機器の設置箇所及び機器の稼働に伴う排気により気流パターンが乱れ、環境、製品が汚染される		・機器の設置に際して、当該機器の稼働時を含めた気流パターンの確認を行う	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価 ・スモークテストの実施等気流パターンの定期的確認
		機器の表面が、洗浄、消毒できない素材・形状のため、当該機器を由来とした環境、製品の汚染		・表面素材として凹凸が少なく洗浄が容易であり、かつ消毒が可能ものを選定する	・当該機器の環境モニタリング(表面付着微生物等)による評価
		機器が適切に清掃されておらず、環境、製品が汚染される		・清掃手順、頻度等を手順で規定する ・必要に応じて、清浄化を実施したこと、及び当該機器の使用前に清浄であることを確認したことの記録	・清浄記録、清浄結果確認記録等の確認 ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
	クリーンルーム (構造)	構造不適格		適格な構造の設計	建物設計時に妥当性を十分に確認
	クリーンルーム (規格)	規格不適合		微粒子・微生物発生源の特定	改善後の環境測定結果の評価
	クリーンルーム (空調管理)	切替時清掃の不十分		清掃・洗浄のバリデーション	検証結果の評価
		製造負荷時の差圧変化		差圧のモニタリング	差圧変化の解析、規格適合の確認
製造負荷時の温湿度変化			温湿度のモニタリング	温湿度変化の解析、規格適合の確認	
HEPAフィルターの管理方法が不適切であり、意図した清浄度を維持できない			・HEPAフィルターについては据付け時及び定期的に以下の試験を実施して、所期の性能を有していることを確認する リーク試験 吹出し風速の均一性 差圧(必要に応じて) ・HEPAフィルターの交換頻度、交換基準を定めておく	・HEPAフィルターの性能評価試験(リーク試験、吹出し風速等)の結果の照査 ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価	
製造作業に従事する作業員以外の作業員が入室することによる環境、製品の汚染			・クリーンルームへ入室する作業員は更衣、衛生管理等の教育訓練をし、クリーンルーム入室について資格認定を受けたもののみとする ・設備のメンテナンス等のために、外部業者等がクリーンルームへ入室する場合にも、更衣、衛生管理等の教育訓練を実施し、クリーンルームへ入室することについて、責任者の承認を受けるものとする	・教育訓練記録及び資格認定書等の確認 ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価	
入室作業員が多すぎることに伴う環境、製品の汚染			・クリーンルームへの最大入室人数をバリデーションにより検証し、文書に最大入室人数を規定する	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価	
自動化・介在		異物の持ち込み		副室の設置、清掃・除塵作業	環境モニタリング結果の確認
		昆虫の持ち込み・内部発生		副室の設置、清掃・除塵作業	環境モニタリング結果の確認、防虫防鼠管理記録の解析
		微生物の持ち込み・内部発生		副室の設置、清掃・除塵・殺菌作業	環境モニタリング結果の確認、バイオバーテンのトレンド解析
		製造設備運転条件の自動切り替え時の気流変化		駆動部のチェック	気流の可視化によるチェック
	製造設備運転条件の自動切り替え時の差圧変化		差圧のモニタリング	差圧変化の解析、規格適合の確認	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
	(空調管理)	製造設備運転条件の自動切り替え時の温湿度変化		温湿度のモニタリング	温湿度変化の解析、規格適合の確認	
		無菌製剤の製造における、ヒトの介在による製品の微生物汚染		・ヒトは最大の汚染源であることを鑑みて、重要区域についてはアイソレーター、RABS等のシステムを導入し、ヒトと重要区域を隔離/分離する	・重要区域の環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価	
	適格性 (妥当性)	DQを実施していない。			・手順に基づいたDQの実施とその結果の照査:URS(ユーザー要求仕様)を明確にし、設備機器の仕様(製品に直接接触する部分の材質、構造、機能、性能、洗浄性、保全性、耐久性等)がURSを満たしていることを確認する。 ・DQ実施時に設備機器毎に製品品質に与えるリスク評価を行い、ハード的な対応が十分に行えない場合は、ソフトウェアでの対策を考へリスクを低減する。	・DQ、IQ、OQ、PQ、PV製品品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
		IQ、OQ、PQを実施していない。			・手順に基づいたIQ、OQ、PQの実施とその結果の照査: DQにより決定した仕様通りに設置され、機能することを、手順に基づいたIQ、OQ、PQの実施により確認する。 ・DQ実施時に設備機器毎に製品品質に与えるリスク評価を行い、ハード的な対応が十分に行えない場合は、ソフトウェアでの対策を考へリスクを低減する。	・PV、製品品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
		CSV対象ソフトウェアが管理されていない。			・CSV手順を整備し、対象ソフトウェアを漏れなくCSV台帳に登録してクラス分けし、各クラスに合った管理を行う。	・CSV、製品品質照査時等に、環境試験等に使用するソフトウェアのバグ等が原因で発生した不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		定期的に再評価を実施していない。			・製品製造の定期的な再バリデーション時等に、設備機器の老朽化等を考慮した検証を行う。	・製品品質照査時に、設備機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
	コンピュータ化	コンピュータ化管理された設備機器の運用管理手順がない			・適用対象設備のリスト整備 ・責任体制の点検 ・運用管理規定作成 ・ガイドラインの再教育 ・教育システムの見直し	・設備リスト、運用管理規定の照査 ・組織図の照査 ・教育訓練資料/計画の照査
		コンピュータ化管理された設備機器の検証を実施していない			・適用対象設備のリスト整備 ・責任体制の点検 ・運用管理規定作成 ・ガイドラインの再教育 ・教育システムの見直し	・検証結果の照査 ・設備リスト、運用管理規定の照査 ・組織図の照査 ・教育訓練資料/計画の照査
		保全、点検の責任が明確になっていない			・責任を明確に規定する。	・製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		各設備機器について識別していない。			・同種同型設備機器を識別できるよう、設備機器に管理番号を付して表示し管理する手順を規定し、実施する。 ・正確に表示されているか等の実施状況を責任者が確認する。	・製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		図面が管理されていない。			・設備機器、HVACシステム、製造用水製造供給システム等の最新の図面を管理する手順も規定すると共に、図面管理の責任者を明確にして実施する。	・製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		管理のために必要な登録台帳等がない			・管理のために必要な台帳等を作成する手順を規定し、台帳等管理の責任者を明確にして実施する。	・製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
	保全	定期点検を行っていない。		<ul style="list-style-type: none"> 定期点検の頻度と方法を規定し、計画の作成し、進捗管理、実施記録する。 定期点検の実施状況について責任者が照査し定期的にQAに報告する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。 	
		日常点検を行っていない		<ul style="list-style-type: none"> 日常点検の頻度と方法を規定し、実施し、記録する。 日常点検の実施状況について、責任者が定期的に照査する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。 	
		日常点検手順・記録がない		<ul style="list-style-type: none"> 日常点検の記録を残すことを手順書に明確に規定する 日常点検を実施したことを定期的に品質部門等が確認する体制とする 	<ul style="list-style-type: none"> 手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する 手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する 	
		保全が計画的に実施されていない。手順が無い。		<ul style="list-style-type: none"> 設備機器毎の保全の頻度、方法を手順に規定し、責任者を明確にして実施する。 手順に基づいて全ての設備機器について保全の計画を作成し、実施し、記録する。責任者は、進捗管理と実施記録書の照査を行い、状況を定期的にQAに報告する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。 	
		保全の記録がない。また記録のレビューが行われていない		<ul style="list-style-type: none"> 手順に基づいて全ての設備機器について保全の計画を作成し、実施し、記録する。責任者は、進捗管理と実施記録書の照査を行い、状況を定期的にQAに報告する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、設備機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、設備機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。 	
		保全時に誤作業を防ぐための設備や配管への表示が行われていない。		<ul style="list-style-type: none"> 設備機器には機器管理番号等を、配管には内容物、流れる方向等を表示する手順を規定し、実施する。 正確に表示されているか等の実施状況を責任者が確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> 設備機器保守時に誤作業が発生したか否かを定期的に確認し、評価する。 	
		前回の結果/時期が不明確		<ul style="list-style-type: none"> 手順/規定の整備 表示手順の見直し 責任体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 組織図の照査 	
		不適合の設備機器の状態表示がない		<ul style="list-style-type: none"> 点検整備手順/規定の整備 表示手順の見直し 責任体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 組織図の照査 	
		不適合時の対応が定められていない		<ul style="list-style-type: none"> 不適合時の対応をその影響範囲の考察をふくめ手順を作成する。 	<ul style="list-style-type: none"> 影響範囲の設定の根拠を確認する。 	
		点検結果のレビュー、評価が行われていない		<ul style="list-style-type: none"> 点検結果のレビューなどを行い試験機器が適正に稼働していることを検証する。 	<ul style="list-style-type: none"> 点検レビューの記録を確認する。 	
			校正が計画的に実施されていない。		<ul style="list-style-type: none"> 手順に基づいて全ての校正対象機器について校正実施計画を作成し、実施し、記録する。責任者は、進捗管理と実施記録書の照査を行い、状況を定期的にQAに報告する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
			校正記録がない。また記録のレビューが行われていない		<ul style="list-style-type: none"> 手順に基づいた機器保全の計画の作成、進捗管理、実施記録書の責任者による照査とQAへの定期的報告 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
			校正に使用するした標準計測器のトレーサビリティを把握していない。		<ul style="list-style-type: none"> 製造所内部で校正した場合、製造所外部に委託して校正した場合ともに、校正に使用した標準計測器が国家標準にまでトレースできることを確認できる記録を取得する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	校正	ステータス表示がない。		<ul style="list-style-type: none"> 校正実施時の混同を防止し、校正漏れを防ぐため、校正対象計測機器には、校正の状況がわかるよう、直近の校正年月日、次回の校正予定年月、校正実施者等のステータス表示を計測器自体又は近辺で外部から容易にわかる位置に表示する手順を規定し、実施する。 ステータス表示が確実に行われたことを、責任者が確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		校正結果が不適の時の措置方法について規定がない。		<ul style="list-style-type: none"> 校正結果が不適の場合、「当該校正対象機器に表示を行い使用禁止とする」とともに、影響範囲を特定(前回校正適合時から今回校正不適までの期間に当該校正対象機器を使用して製造した全てのロットの抽出)し、製造記録を精査して、品質への影響を評価する。」を手順に規定し、あらかじめすみやかに対応できるようにしておく。 	<ul style="list-style-type: none"> 製品品質照査時等に、校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		手順を定めた文書がない		<ul style="list-style-type: none"> 校正基準整備 組織体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 組織図の照査
		手順に従って実施していない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書と実作業の整合確認 手順書改訂の体制整備 作業員教育訓練の実態確認 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 教育記録(改善後)の照査 作業の実地確認(抜取り)
		責任者が規定されていない		<ul style="list-style-type: none"> 校正に関する組織体制の整備 文書整備 	<ul style="list-style-type: none"> 組織図の照査
		不適合の設備機器の状態表示がない		<ul style="list-style-type: none"> 校正手順/規定の整備 表示手順の見直し 責任体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査 組織図の照査
		校正対象機器が明確に規定されていない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書には、校正の対象範囲、目的等を規定し、校正の必要性を理解できるようにする 校正対象機器を規定する 	<ul style="list-style-type: none"> 製造所で取扱う校正対象機器が漏れなく登録されるシステムになっているか、現場確認、書面確認を合わせて行い確認する
		校正対象となる機器のリストがない		<ul style="list-style-type: none"> 校正対象となる機器のリストを作成し、品質部門が承認する 	<ul style="list-style-type: none"> 製造所で取扱う校正対象機器が漏れなく登録されるシステムになっているか、現場確認、書面確認を合わせて行い確
	防虫・防鼠	防虫防鼠に有効な構造設備を有していない		<ul style="list-style-type: none"> 防虫防鼠対応に関する専門家の指導 防虫防鼠構造設備の計画的実施 防虫防鼠対策の自主的研究 GMP概論の教育体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 対応が必要な構造設備リストの照査 実施記録の照査 実施計画(今後)の照査
		モニタリングを実施していない			
		モニタリング記録がない			
		モニタリングの管理基準が定められていない			
		モニタリング場所の妥当性が検証されていない			
	虫の発生源、生息場所となるクラックがある			<ul style="list-style-type: none"> 専門業者等を活用して昆虫相診断を実施し、それに基づく管理手順を定めモニタリングを実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビューの実施
虫の侵入箇所となる隙間(ドア、配管貫通箇所等)が			<ul style="list-style-type: none"> 定期的な補修の実施 		
清掃	作業室が適切に清掃されておらず、環境、製品が汚染される		<ul style="list-style-type: none"> 作業室(床、壁、天井、設置機器等)は清掃しやすい構造とする。具体的には、清掃しにくい凹凸構造は極力避け、ドアの選定にあたっては清掃しにくいスライディングドアは避ける 作業室には洗剤や消毒剤に耐える材質を使用する 	<ul style="list-style-type: none"> 清掃記録等の関連する衛生管理記録の確認 環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価 	
	清掃状態が不十分である(目視での粉の付着等)		<ul style="list-style-type: none"> 手順整備 作業員教育 実施した洗剤バリテーション結果の点検 必要な清掃/洗浄の実施 	<ul style="list-style-type: none"> 製造手順の照査 関連する洗剤バリテーション結果の照査 教育訓練結果の照査 実地確認 	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		清掃方法が決められていない		<ul style="list-style-type: none"> ・清掃方法を規定した手順書を作成する ・目的に合った妥当な清掃方法であるか、品質部門等が確認する 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		清掃記録がない		<ul style="list-style-type: none"> ・確認した項目を記録に残せるよう、記録書を整備するなどして運用できる体制を整える ・清掃を実施したことを定期的に品質部門等が確認する体制とする 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
	5停電	停電により空調がダウンし、環境の清浄度が維持出来ない。		<ul style="list-style-type: none"> ・空調停止が及ぼす影響の評価。 ・自家発電またはバックアップ電源の設置。 	<ul style="list-style-type: none"> ・導入する電源設備の適格性評価。
方法・手順 (Method)	自動化の程度	人の介在による汚染		<ul style="list-style-type: none"> ・人が最大の汚染源であることを鑑みて、製造作業の自動化を推進する 	<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理記録等、関連する記録の照査及び製品品質照査等による評価
	異物汚染	原料資材中の異物の混入		受入検査強化	製品異物不良率モニタリング
		製品との接触物の剥離		受入検査強化	製品異物不良率モニタリング
		不良サンプル混入		不良サンプル持ち出し禁止の手順書化及び教育	教育訓練記録の確認
	製造環境からの汚染			<ul style="list-style-type: none"> ・作業員及び作業衣の衛生管理の徹底推進 ・製薬用水の日常管理の強化 ・CRの清浄度管理の推進 	<ul style="list-style-type: none"> ・作業員の作業行動規範のチェック ・製薬用水製造システムのチェック ・環境管理項目と空調管理の推進
				<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理基準書に基づいた日常管理の推進 	<ul style="list-style-type: none"> ・温度、湿度、浮遊粉塵数のモニターと記録できるシステムの設置
				<ul style="list-style-type: none"> ・手順書に基づいた定期的モニタリングの推進 	<ul style="list-style-type: none"> ・微生物(昆虫)モニタリング ・清浄度、気流パターン、清浄度、換気回数、風量、差圧、フィルターリーク、清浄度回復特性のチェック
	標準的作業	日常管理項目の不備		<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理基準書に基づいた日常管理の推進 	<ul style="list-style-type: none"> ・作業記録の照査 ・教育訓練結果の照査
		定期的モニタリング評価の不履行		<ul style="list-style-type: none"> ・ダブルチェックの標準化 ・チェックシート作成 	<ul style="list-style-type: none"> ・作業記録の照査 ・教育訓練結果の照査
		手順書からの逸脱(原料投入方法の間違い)		<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理基準書の徹底化 	<ul style="list-style-type: none"> ・室内の日常及び定期清掃消毒の実施及びチェック ・CRの清掃と頻度チェック ・施設設備の作業開始時の点検と終了時の清掃と確認
	洗浄/清掃	作業環境及び設備機器等の衛生管理の不良		<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理基準書の徹底化 	<ul style="list-style-type: none"> ・室内の日常及び定期清掃消毒の実施及びチェック ・CRの清掃と頻度チェック ・施設設備の作業開始時の点検と終了時の清掃と確認
		清掃手順が規定されていない(パレットからの汚染も含む)		<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の整備 	<ul style="list-style-type: none"> ・清掃手順の照査
		清掃状態が不十分である		<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の整備(改善のための改定) ・作業員教育(意識向上) ・清掃結果の点検と妥当性の検証 	<ul style="list-style-type: none"> ・清掃手順の照査 ・教育訓練結果の照査 ・実地確認
清掃状態が不十分である(目視での粉の付着等)			<ul style="list-style-type: none"> ・手順整備 ・作業員教育 ・実施した洗浄バリデーション結果の点検 ・必要な清掃/洗浄の実施 	<ul style="list-style-type: none"> ・製造手順の照査 ・関連する洗浄バリデーション結果の照査 ・教育訓練結果の照査 ・実地確認 	
専用部品の他製品使用			<ul style="list-style-type: none"> ・チェックシート作成 	<ul style="list-style-type: none"> ・チェックシート記録の照査 	
異種錠(カプセル)のラインクリアランス確認不十分			<ul style="list-style-type: none"> ・クリアランス確認手順の標準化、文書化 ・分解洗浄の手順の標準化、文書化 	<ul style="list-style-type: none"> ・教育訓練結果の照査 	
作業室等の清掃の方法、頻度等が規定されておらず、目的とする清浄度を維持できない			<ul style="list-style-type: none"> ・以下の事項を記載した清掃についての手順書を作成・実施する 清掃対象範囲 清掃方法 使用する場合には洗浄剤等に関する事項 清掃頻度、タイミング等 必要に応じて殺菌消毒作業に関する事項 	<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理記録等、関連する記録の照査及び環境モニタリング(微生物、微粒子等)の傾向評価により、清掃方法が適切であることを確認する 	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		清掃の実施記録がない		・手順整備	・清掃記録の照査
		不適切な清掃用具の選定及び不適切な管理方法による清掃用具の微生物汚染		・清掃用具は目的に応じて適切なものを選定する。また、使用後、洗浄して消毒剤及び洗浄剤を除去するとともにできる限り素早く乾燥させ、規定の箇所に保管する	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
	3洗浄方法	洗浄手順を守らなかった結果、他製品への影響		洗浄手順の徹底、教育訓練	適宜洗浄バリデーションの実施・評価
		設備・機器等の洗浄が不十分なため、製品の汚染及び交叉汚染が発生		・設備・機器等の洗浄方法について、洗浄バリデーションを実施し、洗浄方法の妥当性を確認する ・妥当性の確認された洗浄方法を洗浄に係る手順書に規定し、実施する ・洗浄後の確認方法の規定 ・使用後の設備等を洗浄するまでの最長許容時間及び洗浄後の洗浄の有効期間について、バリデーションを実施したうえで設定	・当該設備・機器の洗浄記録及び洗浄結果確認記録の照査 ・洗浄結果について定期的に当該洗浄方法の妥当性を検証する(設備の劣化の程度など)
	リスクに応じた区分	清浄度区分と作業内容の不一致		・事例集GMP9-4の確認	・安全性・品質及び有効性の確保のための区分管理の評価 ・医薬CRの4原則の順守 ・IPM管理体制導入による昆虫類・齧歯類の混入防止の徹
	環境モニタリング	温湿度測定実施手順が規定されていない		・手順書の整備 ・清浄度とリスクを踏まえたサンプリングポイント及び判定基準の設定 ・作業教育	・測定実施手順の照査 ・測定結果の確認 ・製品品質の照査時に空調処理システムについての傾向分析による安定性の確認
		清浄度(微粒子)測定実施手順が規定されていない			
		風速・気流方向実施手順が規定されていない			
		風速・気流測定実施手順がきていされていない			
		微生物(空中浮遊・表面付着・落下)測定実施手順が規定されていない			
	管理レベル	アクションレベル(処理基準値)が設定されていない		・レベルの設定及び対処方法の規定を作成連続的な測定及びポイント追加 ・作業教育 ・CAPAの実施	・逸脱管理 報告書の確認 ・CAPAの確認
		アラートレベル(警報基準値)が設定されていない			
ペストコントロール	ペストコントロール不足による汚染		・管理手順書の作成 ・危害要因分析の実施 ・重要管理点、管理基準の設定 ・モニタリング方法の設定 ・改善措置の設定 ・検証方法の設定	・管理手順書の照査 ・製品品質の照査時に、時系列的な要因により発生した製造管理品質管理上での不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 ・報告書及び改善結果の確認と照査	
	手洗い・更衣手順が規定されていない		・手順書の整備:必要な手洗い／更衣手順を規定し実施する。	・製品品質の照査時等に、手洗い・更衣が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。	
	掲示物がない／管理されていない		・正しく手洗いや更衣するための、手洗い／更衣手順等の掲示物を必要な場所に設置 ・GMP上その内容が適切で、掲示物として承認されたことがわかるように管理する手順を規定し実施する。	・製品品質の照査時等に、掲示物が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。	
	作業員の更衣方法に起因する塵埃、微生物等の持ち込み		・教育訓練の継続実施 ・更衣室への更衣手順の掲示 ・更衣室に更衣後の確認用の姿見を設置 ・手洗い、手指消毒、脱衣及び着衣等の更衣手順を規定し教育を実施する	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価 ・作業員が規定を遵守し、更衣を行っているかについての監督者の定期的な確認 必要に応じて更衣後の作業員について、微生物学的モニタリングを実施し、その実効性を評価する	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	手洗い・更衣	不適切な作業衣の管理方法による製品、環境の汚染		・作業衣の洗浄方法、洗浄頻度、保管場所及び交換基準を定め、衛生管理基準書等に明記する	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
		作業衣からの発塵等による製品、環境の汚染		・作業性及び防塵性能に優れた作業衣の選定 ・体表面を露出しない作業衣の選定	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
		更衣室の管理方法が不適切なことによる製品、環境の汚染		・更衣室の清掃方法、頻度等は規定され、文書化されているか ・更衣室について必要に応じて随時清掃する規定、更衣室の専用化に関する規定等が文書化されているか	・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
		不十分な手洗い方法に伴う環境、製品の汚染		・手洗い方法を文書に定め、継続的に教育訓練を実施する ・必要に応じて温水設備にする(冬季等は水が冷たいと十分な手洗いができない可能性があるため) ・手洗い場に、品質部門に承認された手洗い手順を掲示する	・作業員が規定を遵守し、手洗いを実施しているかについての監督者による定期的な確認
		手洗いに使用する手洗い用の石鹼の不適切な管理による環境、製品の汚染		・微生物学的汚染のリスクを低減するため、使用期限を設定する。また、継ぎ足し使用等は避ける	・環境モニタリング(微生物)による傾向評価
		手洗い場及びジェットタオル等の管理方法で不適切なため、環境、製品を汚染する		・使用後の手洗い場周辺に水が飛び散った状態で放置されることがないように、手洗い場の管理方法を手順で規定する ・ジェットタオルについて(特に水のたまる部分等)については、清掃方法・頻度を定め、清掃する	・衛生管理記録、清掃記録等関連書類の確認
	ステータス	製造室/機械/器具の使用記録及び表示がない		・洗浄後使用して良い状態に整備された状態なのか、使用中(工程名・ロット番号)なのか、使用後の洗浄待ちの状態なのか等が容易にわかるよう、表示に関する手順を整備	・製品品質の照査時に製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認。
	保全	HEPAフィルターリークの測定手順がない		・手順書の整備 ・作業員教育 ・定期的な完全性テスト(PAO)及びリークキャンテスト ・交換に関する手順の整備 ・専門業者との取り決め	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の照査 ・結果の確認 ・教育訓練結果の照査 ・業者報告書の照査 ・製品品質の照査時に空調処理システムについての傾向分析による安定性の確認
		HEPAフィルター差圧の測定手順がない		・手順書の整備 ・作業員教育 ・適切な交換基準の設定及び手順の整備 ・ピトー管の設置 ・専門業者との取り決め	
		空調システムの停電(アクシデント)後の復帰操作手順がない		・操作手順書の整備 ・停電(アクシデント)発生時の対応方法の設定 ・チェックシートの作成 ・シミュレーション訓練の実施	
	原材料・中間体・製品 (Material)	製品からの汚染	環境の清浄度劣化		清掃の徹底
持ち込む物		原材料搬入の際に虫が侵入する		外装の清掃 パレットの積み替え 防虫防鼠の管理	清掃手順の文書化 昆虫相等の調査の実施

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
		不適切なもの(木製のもの、粒子を多量に発散するもの等)の持ち込みによる環境、製品の汚染		・清浄区域に持ち込み可能なもの及び持ち込み禁止のものをあらかじめ定め、衛生管理基準書等に明記しておく	・環境モニタリング(微生物、微粒子及び防虫等)による傾向評価	
	原材料容器等管理	納入時・サンプリング後の包装容器等の封緘不良による清浄度低下・交差汚染		搬入時・サンプリング後の外観確認手順・記録の整備	関連する逸脱報告の定期的な確認(逸脱に関する年次照査時に評価)	
		梱包形態の破損による清浄度低下・交差汚染		梱包状態の確認手順を作成する。	確認手順の定期確認	
	原材料搬入	原材料の製造室への搬入時に外装等の清掃または除去が行われていない。		原材料搬入時の手順を作成する。	異物混入に係る逸脱及び苦情発生件数による評価	
		原材料等の作業所への搬入に伴う微粒子、微生物、異物等の作業所への持ち込み		・原材料等の作業所への持ち込み方法は、例えば以下のような汚染を最小限にする方法を検討・規定する。 搬入の動線 搬入前の清掃 必要に応じて、清浄な容器への移し替え 搬入後の保管場所・方法	・環境モニタリング(微生物、微粒子及び防虫等)による傾向評価	
		無菌製造エリアの重要区域に微生物数等が管理されていない原料、製品等が持ち込まれたことによる環境、製品の微生物汚染		・無菌医薬品製造における重要区域に搬入する原料及び製品等はバイオバーデン管理を行う ・バイオバーデンレベルが高い場合には、低減措置を検討する	・環境モニタリング(微生物等)による傾向評価	
	パレット管理	パレットからの異物汚染 製造エリアとエリア外のパレットを分けて管理する。		パレットの定期的な洗浄・パレットのナンバリング区分 製造エリア搬入時に専用パレットへの積み替えを行う。	洗浄記録やパレット使用状況の定期確認 同上	
	中間体保管容器	中間体保管容器の洗浄手順がない。		中間体の保管容器の洗浄手順を作成する。	同上	
	人と物の動線	人と物の動線が区分されていない		人と物の動線を区分する。	同上	
	製造及び包装エリアの区分	製造エリアと包装エリアが区分されていない。		製造エリアと包装エリアを物理的に区分する。	同上	
	保管	保管条件、保管期間を決めていない 保管中に保管条件から外れる		根拠資料の作成 空調の管理	内容成分の安定性の確認 温湿度モニタリングの実施	
	防虫管理	害虫の侵入		搬入時の清掃手順・記録	防虫モニタリング	
	作業員人体への汚染	手袋、防護マスク等の着衣不備による作業員人体への汚染		適切な保護具の着用	着用状況の定期的な確認	
	作業員 (Man)	作業員の関与の程度	作業員の練度		能力に応じた作業への関与	
			手作業の多い手順		防護具の選定、使用	異物混入率モニタリング
人の介在による汚染				・入退出室記録の管理 ・教育システムの見直し	・環境モニタリングのレビュー	
複数の作業員が交代で作業を行う。				作業員交代時の注意事項の手順化	塵埃、毛髪モニタリング	
		原料投入及び資材供給時の異物混入		・ゴーグル、手袋等の着用 ・作業前衛生確認の徹底 ・自動化	教育訓練実施報告書での評価 衛生確認の記録	
教育訓練		教育が実施されていない		教育年間計画、臨時計画を実施		
		教育後の理解度評価がされていない		教育後の理解度評価実施		
		作業員認定がされていない		作業員認定制度の実施		
		作業員から長期間外れた者の認定がされている		再認定制度の実施		
		講師が適切ではない		講師の認定制度		
		教育資料が不十分である		教育資料のレビュー		
		空調機やユーティリティについて教育が不十分で、故障時などに対応が出来ない。		異常時の対応に関する手順書の整備と教育訓練を行う。	手順書の照査と教育訓練の確認 異常発生時のシミュレーション実施	
		委託した清掃会社の従業員に対して、環境衛生管理に関する教育が出来ていない。		清掃会社との契約に定期的な教育訓練に関する事項をいれて、講師として協力する。	供給者管理による教育訓練実施状況の確認	
		5Sの徹底		定期的・計画的な教育訓練	安全衛生委員等による定期的な職場確認	
		作業の細分化による末端までの徹底		教育訓練の細分化	理解度の確認のため試験を実施	
GMP知識不足による衛生管理不足		衛生管理に係る一般教育	教育訓練実施報告書での評価			

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		作業員の不適切な作業方法による製品、環境の汚染		・資格認定制度により、当該作業について、理解度等が十分であり、当該作業に従事する資格が承認された作業者のみ従事させる	・定期的に、テスト等により当該作業員の作業方法についての理解度等を評価する ・衛生管理記録等及び環境モニタリング(微生物、微粒子等)結果を傾向評価する(作業別、シフト別の評価を含む)
		作業への慣れに伴う不注意によって製品、環境を汚染させる		・微生物・汚染対策等についての定期的な教育訓練の継続	・作業員が規定を遵守し、作業を行っているかについての監督者の定期的な確認 ・定期的に作業員に対し、実施又は書面によるテストを実施し、医薬品製造における衛生管理について知識・技術を有していること確認
衛生管理		手洗いする場所がない		手洗い場所設置	微生物的環境試験
		手洗い用の洗剤が空になっている		手順書の整備	パトロールによるチェック
		粘着ローラーの強度が不十分		手順書の整備	清掃時の確認、異物試験
		更衣後の服装を確認する鏡がない		服装チェックの導入	
		服装から露出した部分から毛髪が落ちる		更衣方法の見直し	清掃時の確認、異物試験
		外から衣服に着いた虫を持ち込む		エアシャワーの設置	防虫モニタリング
		服装のほつれから繊維が落ちる		服の状態確認を実施する	清掃時の確認、異物試験
		更衣する服、靴の洗濯が不十分		洗濯方法を確認する	微生物的環境試験
		腕時計、ピアス、ネックレスなどの異物混入		手順書の整備	清掃時の確認、異物試験
		手指の洗浄・消毒方法の個人差		作業員ごとに付着菌測定頻度を変えて環境モニタリングを行う。	付着菌数の評価により作業員ごとの評価分析、レベル分けを考慮する。
		無塵衣などクリーンルーム用更衣の交換頻度		・作業服の交換手順を見直し、交換忘れが発生しない手順を確立する。 ・教育訓練を繰り返す。	・交換手順を検証する。
		床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付いても気にしない。		補修要領(発見後の連絡先、処置等)の手順化	安全衛生委員等による定期的な確認
		衣服等への付着異物持ち込み		エアカーテンの設置	更衣室の異物モニタリング
	手洗い不十分による異物混入、微生物汚染		・手洗手順の順守 ・作業前衛生確認の徹底 ・更衣手順の順守 ・製造室行動基準の順守	教育訓練実施報告書での評価	
	製品を汚染させてしまう		・記録作成 ・衛生管理基準の教育訓練と徹底	・巡回 ・入退室記録の確認 ・教育訓練記録の確認	
	更衣不備による異物混入		・更衣手順の順守 ・作業前更衣確認の徹底	教育訓練実施報告書での評価 作業前の確認	
健康管理		感染症の潜伏期間での汚染		就業規制をかける	
		健康チェック手順がない		手順書・チェックシートの整備	自己点検
		覆われていない怪我をしている		自己申告制度の実施	微生物的環境試験
		感染症にかかっている		自己申告制度の実施	微生物的環境試験
		罹患や負傷の自己申告がなされない		自己申告に関する教育訓練の実施。 作業開始前後の手指の確認など手順化。	検鏡状態チェック表のレビューする。
		定期的な健康診断		健康診断の義務化、産業医との面談	健康診断結果の改善の有無
	作業員の健康状態に起因する製品、環境の汚染		・作業従事前に作業員の健康状態について衛生管理記録を残す ・作業員が発熱、皮膚損傷、風邪、下痢等製品を汚染させる可能性のある身体症状を責任者等に報告する ・明らかに製品に影響を与える可能性のある身体症状の作業員を作業に従事させない ・外部業者など、一時的な入室者にも同様に指導すると共に、記録を残す	・衛生管理記録等及び関連する記録の照査等により健康管理状態の妥当性を評価する	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
製品測定方法・評価方法 (Measurement)	行動管理	感染症による微生物汚染		・個人衛生管理の徹底 ・作業前健康確認の徹底	教育訓練実施報告書での評価 個人衛生管理の記録
		作業エリア内で定められた服装を逸脱する		手順書の整備、教育訓練	微生物的環境試験
		差圧管理しているドアを閉めない		手順書の整備、教育訓練	差圧モニタリング
		窓を開ける		手順書の整備、教育訓練	環境モニタリング
		防虫トラップを踏む		手順書の整備、教育訓練	防虫モニタリング
		防虫トラップを定位置から動かす		手順書の整備、教育訓練	防虫モニタリング
		作業エリア内で動物や虫を見つけても報告しない		手順書の整備、教育訓練	自己点検
		作業に必要ない物を持ち込む		手順書の整備、教育訓練	自己点検
		装飾品など私物を持ち込んでいる		教育訓練の実施。	装飾品や持ち込み品の確認の実施。
		空調機起動後の待機時間を守らない		教育訓練。 空調機の始動時間と入室の時間を記録する。	記録のレビュー
		クリーンルームへの出入りの頻度が多い		作業員の動線の見直し。	微粒子モニタリング
		特定区域への立ち入り		立ち入り制限区域の明確化	監視カメラでの確認
		不審な行動		個人が識別できるよう、作業衣や靴に名前を記入。 責任者の声かけ。	監視カメラでの確認
		作業員の不適切な行動による製品、環境の汚染		・入室時において必要な装身具を身に着けると共に、不要な化粧及び装身具などを身に着けない ・不要な動作及び会話を避ける ・上記事項及び清浄区域への更衣手順、行動手順等の教育を行う	・衛生管理記録等、関連する記録の照査及び環境モニタリングの傾向分析により評価する ・作業員が規定を遵守しているかについての監督者の定期的な確認 ・定期的に作業員に対し、実施又は書面によるテストを実施し、医薬品製造における衛生管理について知識・技術を有していることの確認
	製造室行動基準管理不備による異物混入		・製造室行動基準の順守	教育訓練実施報告書での評価	
意識管理(ケアルミス)			ケアルミスをしにくい内容への手順書改訂+教育訓練		
4無菌操作	作業員の無菌操作が適切ではなく、製品が汚染される		・作業員に無菌操作についての教育訓練を実施するとともに、資格認定制度により無菌操作についての知識・技術が十分であり、当該作業に従事する資格が承認された作業員のみ従事させる ・継続的な教育訓練(実地訓練を含む)を行う	・定期的に、テスト等により当該作業員の適格性を評価する(再認定含む) ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価(作業別、シフト別の評価を含む)	
製品測定方法・評価方法 (Measurement)	Viableモニタリング	モニタリングされていない		製品リスクと工程リスクに応じて、また、科学的根拠に基づいて適切なモニタリング手順を定め、モニタリングを実施する。	モニタリング結果を製品品質の照査により確認する
		モニタリング方法が不適切			
		モニタリング頻度、場所を定めた根拠がない			
		アラート、アクションのレベル設定とレベル逸脱時の対処方法がない/不適切/不十分			
		モニタリング教育が実施されていない			
		・モニタリング箇所、方法、頻度が標準化されていない ・モニタリング箇所、方法、頻度に科学的根拠がない			
	Non-viableモニタリング	モニタリングされていない		製品リスクと工程リスクに応じて、また、科学的根拠に基づいて適切なモニタリング手順を定め、モニタリングを実施する。	モニタリング結果を製品品質の照査により確認する
		モニタリング方法が不適切			
		モニタリング頻度、場所を定めた根拠がない			
		アラート、アクションのレベル設定とレベル逸脱時の対処方法がない/不適切/不十分			
		モニタリング教育が実施されていない			
		・モニタリング箇所、方法、頻度が標準化されていない ・モニタリング箇所、方法、頻度に科学的根拠がない			
清掃方法	清掃されていない/清掃方法が不適切		製品リスクと工程リスクに応じて、適切な清掃方法及び頻度等の手順を定め、清掃及び清掃確認を実施し、記録に残す。	異物混入クレーム等の調査及びクレーム照査により、清掃不良起因の不具合について確認し、評価する	
	清掃用具が不十分				
	清掃方法/清掃頻度が手順化されていない				
	清掃記録、清掃確認記録が整備されていない				
	清掃に関する教育が実施されていない				

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	サンプリング	サンプリング手順がない。		<ul style="list-style-type: none"> ・QC部門がサンプリング手順を作成する。 ・サンプリング教育を受けた者しかサンプリングは行えない規定とする。 	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		サンプリングの場所が設定されていない。		<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング手順の作成時に、ワークポイントを確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		サンプリング教育が実施されていない		<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング教育を実施する。特に、他部門等にサンプリングを委託する場合は、担当部門の者がサンプリング教育を行い、評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		サンプリング担当者の技能を評価していない (微生物モニタリングなど)		<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング教育を実施するとともに、定期的に技能を評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリングが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング方法が標準化されていない ・ダンプリング方法に科学的根拠がない 		<ul style="list-style-type: none"> ・手順整備 ・根拠を文書化 	<ul style="list-style-type: none"> ・対応文書、記録の定期的なレビュー
		環境モニタリングを目的としたサンプリング作業によるヒトの介在や、サンプリングによる気流の乱れによる製品、環境の汚染		<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング作業は製品への汚染が生じないような方法で行う(製造作業中のサンプリングを避ける等) 	<ul style="list-style-type: none"> ・衛生管理記録等、関連する記録の照査による傾向評価及び製品品質照査(無菌性、微粒子数等)
	2環境モニタリングプログラム	環境モニタリングプログラムが構築されておらず、製品等の汚染リスク低減ができていない		<ul style="list-style-type: none"> ・環境モニタリングについて、測定方法、評価方法、測定ポイント、頻度、適切な環境維持及び改善等のすべてを含めた環境モニタリングプログラムを構築し、文書化し、実施する 	<ul style="list-style-type: none"> ・モニタリングプログラムにより得られたデータにより、当該環境モニタリングプログラムの妥当性を評価する
		モニタリングポイントの妥当性を検証しておらず、測定結果が環境管理状況を推定できない		<ul style="list-style-type: none"> ・マッピングデータを取得し、リスクに応じた適切なモニタリングポイントを選定する 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価
		モニタリング結果が通常の結果と比較し、高い値、又は上昇傾向があるにも関わらず、原因調査及び対応等をしていないため、環境が改善されない		<ul style="list-style-type: none"> ・アラートレベル、アクションレベルを定め、規格値を超過する前に対応する ・アラートレベル、アクションレベルを超えた場合、又は超えなくても、上昇傾向等が見られた場合には、原因調査及び対応するような手順を定める 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境モニタリング(微生物、微粒子等)による傾向評価 ・アラート、アクションで適切な対処の実績、実施前後でのモニタリングデータの比較
	3微生物モニタリング	微生物モニタリングに使用する培地が、適切ではなく、モニターすべき微生物が検出できない		<ul style="list-style-type: none"> ・モニターすべき微生物に応じた培地を選択する ・適切な培養温度、培養期間を設定する ・モニタリングに使用する培地については、バッチごとに培地性能試験を実施し、適合したものをを用いる ・必要に応じて、製造所から頻度高く検出される微生物を培地性能試験菌株に含める 	<ul style="list-style-type: none"> ・培地性能試験結果を評価し、さらに微生物モニタリング結果の傾向評価
		浮遊微生物モニタリング時に使用するサンプリング装置の管理方法が不適切であり、試験結果の信頼性が低い		<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング装置を定期的に校正し、適切に使用できる状態としておく ・使用に際して消毒等が必要な場合には、当該消毒剤等に対して耐性のある材質のものを選択する ・サンプリング装置について、試験結果に影響を与えるような汚染を防止するため、保管方法・使用方法を定め、文書化する 	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング装置の校正記録の傾向評価 ・微生物モニタリング結果の傾向評価(装置の動作不良も含めた評価)
		無菌医薬品製造における環境モニタリングにおいて、微生物が継続して、又は通常よりも多く検出されているにも関わらず、原因調査及び対応等実施しておらず、環境が改善されない		<ul style="list-style-type: none"> ・継続して微生物が検出されている、又は通常よりも多く微生物が検出された場合等には、検出された微生物を同定し、原因調査を実施する。当該原因を是正するとともに、担当に当該結果を報告し、予防措置を検討する 	<ul style="list-style-type: none"> ・微生物モニタリング結果の傾向評価

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
4微粒子モニタリング	4微粒子モニタリング	浮遊微粒子モニタリング時に使用する微粒子計測器の管理方法が不適切であり、試験結果の信頼性が低い		<ul style="list-style-type: none"> ・微粒子計測器を定期的に個性し、適切に使用できる状態としておく ・使用にして消毒等が必要な場合には、当該消毒剤等に対して耐性のある材質のものを選択する ・サンプリングポイントと計測器が離れている場合でサンプリングチューブを介して測定する場合にはチューブの長さ、直径及び曲り部分の直径などを考慮し、試験結果に影響を及ぼさないような方法を採用する 	<ul style="list-style-type: none"> ・微粒子計測機の校正記録の傾向評価 ・微粒子モニタリング結果の傾向評価 	
	5防虫管理	防虫管理を実施しておらず、環境及び製品が汚染される		<ul style="list-style-type: none"> ・モニタリングの範囲、方法、管理基準、是正措置及び予防措置等、防虫管理戦略について規定した防虫管理手順を規定し、製造所において防虫管理を実施する 	<ul style="list-style-type: none"> ・定期的なモニタリング(微粒子、微生物及び防虫)の傾向評価 	
		防虫モニタリング結果を検証し、対策を実施していないため、環境が改善されない		<ul style="list-style-type: none"> ・モニタリング結果が高かった場合は原因を調査し、是正する ・モニタリングされた昆虫は可能な限り同定を行い、原因究明及び対策に有効利用する(内部発生型の昆虫の場合は清掃方法の見直し、外部か) 	<ul style="list-style-type: none"> ・継続的な昆虫モニタリングによる傾向評価 	
	スモークテスト	・モニタリング箇所、方法、頻度に科学的根拠がない		PIC/S Annex1に準拠する	気流が適正に維持されている。	
	培地充填試験	無菌製剤に対する培地充填試験が実施されていない		PIC/S Annex1に準拠する	局方の判定基準に適合する。	
	測定機器	・適格性の検証がなされていない。 妥当な測定機器(精度、真度等)であることの検証がなされていない。			<ul style="list-style-type: none"> ・適格性検証(DQ,IQ,OQ,PQ)を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境測定機器の適格性が原因で製品品質に影響を及ぼした事例の有無を確認する。
		・日常点検、定期点検、定期的な保守が行われていない。			<ul style="list-style-type: none"> ・手順を定め、日常点検、定期点検、定期的な保守を行う。 ・実施状況について責任者が確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境測定機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、環境測定機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		・機器の使用記録がない。			<ul style="list-style-type: none"> ・機器の使用記録に、日常点検の結果等を記載し、正常な機器を用いていることを確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境測定機器の故障が原因で発生した逸脱やOOSの事例について確認し、環境測定機器の保全が適切でないことが原因で製造管理や品質管理に影響が出たのか否かを確認し、評価する。
		・校正を計画的に実施していない。ステータス表示していない。			<ul style="list-style-type: none"> ・校正の責任者を明確にし、校正の手順書を策定する。 ・手順に基づき、校正対象機器を漏れなく登録し、計画的に校正を実施する。 ・手順に基づき、校正のステータス表示を行う。 ・実施状況を責任者が定期的に確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・定期点検、校正の記録がない。			<ul style="list-style-type: none"> ・定期点検、校正の記録を作成し、正常な機器を用いていることを確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・校正対象計測機器の故障、校正不良、校正漏れが原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・当該測定機器を使用して実施する環境衛生測定方法の手順がない。			<ul style="list-style-type: none"> ・環境衛生測定が間違いなくできるように手順を策定し、必要時に作業者がすぐに利用できるように配置する。実施記録を残す。 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境衛生測定の手順ミス等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・測定方法の教育が実施されていない			<ul style="list-style-type: none"> ・測定方法の教育を実施し、評価する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境衛生測定の手順ミス等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
		・測定機器メーカーの取扱説明書が保管管理されていない。			<ul style="list-style-type: none"> ・取扱説明書がすぐに利用できるように配置されていない。装置の操作方法手順が作成されていない。 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境衛生測定機器の取り扱いミス等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。
	・CSV対象ソフトが管理されていない。			<ul style="list-style-type: none"> ・CSV手順を整備し、対象ソフトを漏れなくCSV台帳に登録してクラス分けし、各クラスにあった管理を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・環境衛生測定に係るデータ処理のミス等が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 	
・緊急時の措置 測定機器故障時の措置について規定していない。			<ul style="list-style-type: none"> ・測定機器故障時の措置について規定する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・測定機器故障が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 		

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	OOS	・OOS発生時の措置が規定されていない。		・行った全ての試験検査結果は全て記録し、OOS発生時にはOOS措置手順を規定し対処する。	・OOSについて措置状況を確認し、評価する。
	評価	・根拠に基づく評価基準が定められていない。 ・頻度が定められていない。		・科学的、統計的な知見に基づいた評価基準を規定する ・リスクに応じて適切な測定頻度を策定する。	・測定精度や測定誤差を考慮し、リスクに応じた評価基準、頻度であるかを検証する。
	環境	・温度、湿度、清浄度等が管理された、適切な環境下で試験を行っていない。 ・測定機器の運用に必要なユーティリティ供給(電気、水、圧縮エア、蒸気、窒素等)がなされていない。		・試験毎に必要な環境条件を規定し、モニタリングする。 ・測定機器の仕様に基づいたユーティリティ供給を確保する。	・測定機器の設置環境が原因で発生した製造管理・品質管理上の不具合(逸脱、OOS等)について確認し、評価する。 ・ユーティリティ供給業者の定期点検結果を評価し、不具合のないことを確認する。
その他	適正な記録	Attributable: 誰がいつどこで作成した記録か分からない Legible: 判別できる形で記録されていない Contemporaneous: データ発生と同時に記録が作成されていない Original: オリジナルの記録ではない Accurate: 正確な記録でない ・環境記録項目の記入漏れ 記録様式が手順中に定められていないことにより、証拠不全となる		ALCOA (Attributable, Legible, Contemporaneous, Original, Accurate)の原則に沿った記録となるよう、記録者、確認者、記録様式を定めた手順書を作成し、教育訓練を行う ・手順整備 ・教育 記録様式を手順書に定め、記録を残すこと、品質部門等により定期的に確認する体制とすること、などを規定する	製品品質の照査の際に使用した記録類は確認が容易であったか、また、当局のGMP調査の際に示した記録類は査察官への説明が容易であったか、GMP調査の際に記録について指摘を受けなかったか等により評価する。 ・記録の定期的なレビュー 品質部門による記録の定期確認、照査、及び、自己点検での確認

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
設備機器 (Machine)	校正	校正対象機器が明確に規定されていない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書には、校正の対象範囲、目的等を規定し、校正の必要性を理解できるようにする 校正対象機器を規定する 	<ul style="list-style-type: none"> 製造所で取扱う校正対象機器が漏れなく登録されるシステムになっているか、現場確認、書面確認を合わせて行い確認する
		校正対象となる機器のリストがない		<ul style="list-style-type: none"> 校正対象となる機器のリストを作成し、品質部門等が承認する 	<ul style="list-style-type: none"> 製造所で取扱う校正対象機器が漏れなく登録されるシステムになっているか、現場確認、書面確認を合わせて行い確認する
		校正手順が規定されていない		<ul style="list-style-type: none"> 校正手順を規定する(校正方法、判定基準、頻度、機器への表示等を含む) 	<ul style="list-style-type: none"> 校正手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門等が定期的に確認、照査する
		校正方法が不適切(校正範囲、標準器のトレーサビリティ)		<ul style="list-style-type: none"> 使用範囲を狭め込んで校正を行なう 標準器のトレーサビリティを担保するシステムを構築する 	<ul style="list-style-type: none"> 校正手順書を品質部門等が確認する トレーサビリティ書類の整備状況を品質部門等が確認する 校正手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する 構築したシステムどおりに運用できているか、自己点検で確認する
		校正の判定基準がない		<ul style="list-style-type: none"> 校正の判定基準を根拠に基づき定める 	<ul style="list-style-type: none"> 校正手順書を品質部門等が確認する 判定基準の有無、その妥当性について、品質部門が定期的に確認し、照査する
		校正の判定基準が不適切		<ul style="list-style-type: none"> 校正の判定基準を根拠に基づき定める 判定基準の妥当性を品質部門等が確認している 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検で確認する。 校正手順書を品質部門等が確認する
		校正頻度が不適切		<ul style="list-style-type: none"> 校正頻度を根拠に基づき定める 校正頻度の妥当性を品質部門等が確認している 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検で確認する。 校正手順書を品質部門等が確認する
		適切な頻度で校正されていることが確認できない(機器への表示がない、校正報告書が確認できない)		<ul style="list-style-type: none"> 校正対象機器に貼付する表示を定め、手順書に規定する 表示には、前回校正日、次回校正日、校正実施者等の必要事項を含める 校正報告書の内容を品質部門等が確認している 実施スケジュール(計画書)を作成する。計画書(スケジュール)通り実施した事を確認するシステムを構築する 	<ul style="list-style-type: none"> 製造所で取扱う校正対象機器の校正が漏れなく実施されるシステムになっているか、現場確認、書面確認を合わせて行い確認する
	日常点検	日常点検手順がない		<ul style="list-style-type: none"> 日常点検に関する手順を定める 	<ul style="list-style-type: none"> 手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門等が定期的に確認、照査する 手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		日常点検を実施していない		<ul style="list-style-type: none"> 日常点検に関する手順を定める 確認した項目を記録に残せるよう、記録書を整備するなどして運用できる体制を整える 日常点検を実施したことを定期的に品質部門等が確認する体制とする 	<ul style="list-style-type: none"> 手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門等が定期的に確認、照査する 手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		日常点検の記録がない		<ul style="list-style-type: none"> 日常点検の記録を残すことを手順書に明確に規定する 日常点検を実施したことを定期的に品質部門等が確認する体制とする 	<ul style="list-style-type: none"> 手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門等が定期的に確認、照査する 手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
	清掃	清掃方法が決められていない		<ul style="list-style-type: none"> 清掃方法を規定した手順書を作成する 目的に合った妥当な清掃方法であるか、品質部門等が確認する 	<ul style="list-style-type: none"> 手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する 手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		清掃記録がない		<ul style="list-style-type: none"> 確認した項目を記録に残せるよう、記録書を整備するなどして運用できる体制を整える 清掃を実施したことを定期的に品質部門等が確認する体制とする 	<ul style="list-style-type: none"> 手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する 手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
方法・手順 (Method)	空調管理	原材料/製品の保管条件に見合った温湿度条件を設定していない		・原材料/製品等の保管条件を確認し、その条件に見合った設定を行い、保管する ・必要に応じて、保管場所を見直す	・保管条件に見合った保管場所となっているか、品質部門等が定期的に確認する
		保管場所の温度分布が確認されていない 直射日光が当たる場所がある		・保管場所の温度分布を季節変動等を考慮して確認する ・直射日光が当たらないよう、窓や隙間を覆うなどする	・温度分布の確認結果を品質部門が確認し、照査する ・品質部門が定期的に確認する
		日常のモニタリング箇所が不適切		・温度分布の結果に基づき、ワーストポイント又は倉庫内を代表するポイント等、妥当な箇所でのモニタリングを実施する ・モニタリング箇所の選定にあたっては、品質部門等が確認する	温度分布の評価記録を確認し、その結果に基づき、モニタリング箇所が選定されていることを品質部門が確認する
	防虫防鼠管理	モニタリングを実施していない		専門業者等を活用して昆虫相診断を実施し、それに基づく管理手順を定めモニタリングを実施する。	モニタリング結果の定期的なレビューの実施
		モニタリング記録がない			
		モニタリングの管理基準が定められていない モニタリング場所の妥当性が検証されていない 虫の発生源、生息場所となるクラックがある 虫の侵入箇所となる隙間(ドア、配管貫通箇所等)がある			
	サンプリング/秤量場所	環境が不適切(温度・湿度)		・サンプリングする品目の特性に合わせた環境を設定し、それが妥当であるか、品質部門等が確認する	・サンプリング品目の特性に合わせた環境となっているか、品質部門等が定期的にサンプリング記録等を確認する
		サンプリングの際に原材料が汚染する		必要な清浄度の空気を供給する サンプリング間隔をあけるよう手順を設定する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		ロット切換え時の手順を定めていない		・ロット切換え時の手順を定める	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		品目切換え時の手順を定めていない		・品目切換え時の手順を定める	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		清掃手順がない		清掃手順の制定	清掃手順書を品質部門が確認する。
		サンプリング手順がない		・サンプリング手順を定め、記録を残せる運用とする	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が確認、照査する
		サンプリング方法が不適切		・サンプリング回数、サンプリング方法について、その妥当性を品質部門が確認し、承認しておく	サンプリング手順を品質部門が確認する。 ・自己点検で確認する。
	受入検査	確認項目が決まっていない		・受入れ時に確認する項目をリスクに応じて設定し、手順書に規定する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		受入記録がない		・上記の確認項目を確認したことが容易に確認できる記録を整備する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		容器破損、外観異常等の異常発生時の手順が決まっていない		・異常発生時には、誰に何をどのように報告するかを手順書等に規定しておき、それらの記録を残せるよう、記録書も合わせて整備する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		承認された供給者のリストがない		・承認された供給者のリストを作成し、品質部門等が確認しておく	・供給者リストに漏れが無いが、品質部門が定期的に確認する
外装の清掃方法が決まっていない			・外装の清掃方法を手順書に規定する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
	外装清掃	外装の清掃をしていない		・外装の清掃を実施した記録を残す体制とする ・記録書を整備し、記録を残せるようにする ・外装の清掃を実施したことを定期的に品質部門等が確認する体制とする	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
		外装の清掃記録がない		・記録書を整備し、記録を残せるようにする ・外装の清掃を実施したことを定期的に品質部門等が確認する体制とする	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
	区分保管(混同防止)	ステータス表示がない		・手順書にステータス表示の内容／方法を規定する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
		同じロットの原料・資材が異なる日に入荷する		・同じロットでも入荷日の違いにより区別できるよう独自のIDを設定し、手順化する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する	
		異なるステータスのものが混在して置かれている/置かれる危険がある。		・異なるステータスのものが混同されないよう保管する ・保管方法を明確に手順化する	・手順どおりに運用できているか、品質部門が定期的に実地に確認する	
		不合格品が隔離保管されていない		・不合格品を製品等の保管区域と分離した保管区域を設定して保管する	・設定どおりに運用しているか、品質部門が定期的に実地に確認する	
		不合格品の入庫・出庫状況が把握できていない		・不合格品の出納記録を作成する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
	倉庫管理システム	倉庫管理システムの誤動作が発生する		・コンピュータ化システムバリデーションを行う	・品質部門がバリデーション実施計画書及び報告書を照査する	
		誰でも操作できる		・ID、pass word等により操作できる者を限定する ・操作方法(セキュリティを含む)を手順化する	・手順どおりに運用できているか、品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
	立入制限	誰でも保管場所にアクセスできる		・アクセスは許可を受けた職員に限定し、入退室記録を残す ・アクセス許可を手順化する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
	表示	ステータス表示等の表示を行う手順がない		・手順書にステータス表示の内容／方法を規定する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
	サンプリング方法	ロット切換え時の手順を定めていない		・ロット切換え時の手順を定める	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
		品目切換え時の手順を定めていない		・品目切換え時の手順を定める	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
		サンプリング手順がない		・サンプリング手順を定め、記録を残せる運用とする	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
		サンプリング方法が不適切		・サンプリング個数、サンプリング方法について、その妥当性を品質部門が確認し、承認しておく	・自己点検で確認する。	
			温湿度の管理基準が定められていない		・温湿度の管理基準を定める	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	モニタリング記録	モニタリング記録が取られていない		・モニタリング記録を残す運用とし、必要に応じて記録様式を整備する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		温湿度異常がタイムリーに検出できない モニタリング間隔が広く、一時的な逸脱を検出できない		・温湿度を確認し、記録する頻度を上げる ・アラートレベルを設定し、異常発生前に注意喚起等を行える体制とする	・記録、体制について、品質部門等が定期的に確認する
原材料・中間体・製品 (Material)	1保管場所	特性に合った保管場所に保管されていない		・原材料／製品等の保管条件を確認し、その条件に見合った設定を行い、保管する ・必要に応じて、保管場所を見直す	・保管条件に見合った保管場所となっているか、品質部門等が定期的に確認する
		保管場所が決められていない		・原材料／製品等の保管条件を確認し、その条件に見合った保管場所を規定する	・保管条件に見合った保管場所となっているか、品質部門等が定期的に確認する
	使用期限	使用期限切れがタイムリーに検出されない		・使用期限を定期的に確認する手順を定める ・時期が近づいた段階で、品質部門等に報告する手順を定める	・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		使用期限切れの表示がないまま保管されている		・使用期限が切れたものについて、そのことが分かる表示を行う手順とする	・手順どおりに運用できているか、実際の表示を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		使用期限切れのものが在庫停止されるシステムがない		・使用期限が切れたものについて、容易に在庫されないシステムを構築する	・構築したシステムが適切に稼働しているか、品質部門等が定期的に確認する
流通	原材料・製品の保管条件、特性に見合った輸送手段になっていない(温度管理、向精神薬等)		・原材料／製品の保管条件、特性に見合った輸送手段を設定し、その妥当性は品質部門等が確認する (例えば、室温保管規定の製品の輸入は、気温の高い国を経由しては輸入しない等。)	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する	
作業員 (Man)	教育	教育訓練が未実施		・教育訓練実施計画を策定する。 ・受講対象者が予め確認できるシステム及び未受講者、不合格者を再教育するシステムを構築する。 ・教育すべき作業員に対し、適切に教育訓練を実施する	・教育訓練を通して、確実に試験検査を実施できるようになったことを確認する。確認の方法として、熟練者の試験結果と比較する。 ・改善が認められたかどうか照査する。例えば、ヒューマンエラーに由来するOOS等の発生状況等を照査する。
		教育訓練内容が不適切		必要な情報を熟知した者が、試験検査に関する手順、教育訓練資料等を作成する	・教育訓練責任者が、あらかじめ教育訓練の内容及び教育資料、資料等を照査し、必要な内容が含まれていることを確認する。 ・改善が認められたかどうか照査する。例えば、ヒューマンエラーに由来するOOS等の発生状況等を照査する。
		教育訓練方法が不適切		必要な情報を熟知した者が、教育訓練の方法を決定する ・評価基準の設定 ・教育内容によっては必要に応じて評価方法を手順化し	・改善が認められたかどうか照査する。例えば、ヒューマンエラーに由来するOOS等の発生状況等を照査する。
製品測定方法・評価方法 (Measurement)	出荷時の検査	外観検査を実施していない		・汚れ、キズ、潰れ等の検査項目、記録について手順化する	・手順どおりに運用できているか、実際の記録を品質部門が定期的に確認、照査する ・手順どおりに運用できているか、自己点検で確認する
		原材料の受入れ側としてどのような確認を行うのか明確になっていない		供給者、もしくは各原材料等のリスクを特定し、適切なリスク低減の措置を講じる	・受入れ時の確認の手順が成文化されて、その記録があることを確認する。 ・受入試験/検査のサンプリング方法について成文化されて、その記録があることを確認する。 ・供給者からの品質情報に基づき、リスクを特定し、受入れ時又は使用時に必要に応じて例えば受け入れ試験項目を追加したり、サンプリング数を増やすなどの適切な対応が図られていることを確認する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
設備機器 (Machine)	工程パラメータ入力	間違った条件を設定しても、機械は入力値の間違いを認識できず、開始スイッチを押すと作動。		<ul style="list-style-type: none"> ・バーコードシステム等を導入し、設定条件を現場で手入力できないシステムとする。 ・「バーコードシステム手順書」を作成し、関係者に教育する。 ・設定条件の入力には、特定の管理者のみに限定し、セキュリティ管理を行う。 ・指図記録によるダブルチェックの教育訓練を実施する。 ・設定したパラメータを印刷し、設定が正しいことを確認(ダブルチェック/レ点)し、製造記録とともに保管する。 ・適切な変更管理を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・導入機器の適格性評価を定期的実施する。 ・年次品質照査で是正措置並びに変更履歴等を評価する。特に、工程パラメータのによる製品品質への影響を確認・評価を行う。
	工程パラメータ確認	入力する製造条件のダブルチェックがなくても、機械はスイッチを入れると作動。		<ul style="list-style-type: none"> ・機器自体が「ダブルチェック終了」を認識しないと作動しないシステムとする。 ・機器自体に「ダブルチェック認識システム」を付与する。 ・設定したパラメータを印刷し、設定が正しいことを確認(ダブルチェック/レ点)し、製造記録とともに保管する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・導入機器の適格性評価を定期的実施する。 ・年次品質照査で是正措置並びに変更履歴等を評価する。特に、工程パラメータのによる製品品質への影響を確認・評価を行う。
	潤滑油成分	打錠工程で潤滑油由来の黒色異物が発生(打錠杵への潤滑油が過量塗布(噴霧)された場合、錠剤に潤滑油成分が移行し、黒色異物が発生する)。		<ul style="list-style-type: none"> ・打錠杵への潤滑油塗布量を標準化し、その手順を詳述した手順書に改定する。 ・潤滑油を植物由来品に変更する。 ・他の機器での潤滑油を使用しているケースを調査し(例:塗布量、塗布方法、動植物由来品等)、定期的に教育する。 ・集塵機や潤滑油回収(リターン等)が適正に稼働しているかを確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の改定を確認する。 ・他の機器への展開を確認する。 ・打錠杵の潤滑油塗布の重要性を定期教育を追加する。
	時計	計測器、かけ時計、製造システムの時計の時間がづれている。 製造記録間の整合性が取れず、製造トレースの確認ができない。		時刻を合わせる必要がある時計(標準時計)を規定し、日常点検時等にその時計の時刻に合わせる事を手順書に記載する。 校正対象の機器とする	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の改定を確認する。 ・校正機器リストを確認する
	校正有効期間	重要プロセスパラメータの温度を測定する温度計(例:リアクター温度計)の校正切れを気づかず作業を実施したため、品質の製造条件の保証が取れない。		<ul style="list-style-type: none"> ・製造機器の校正の手順、年度計画/実施/確認方法を見直す。 ・校正すべき機器を見直し、重要な制御、秤量、測定、モニタリング、試験関連機器のデータ信頼性を確保する。特に、重要な計測機器の校正確認方法を見直す。 ・校正時期を一元化し、次回の校正日を機器・器具に表示する。 ・校正時期を一定化し、全員に校正時期を周知する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・改訂文書の定期的な教育訓練を実施する。 ・新規導入機器の校正計器類を確認し、年度計画に組み入れていることを責任部署が確認する。 ・年次報告書にて、同様事例の有無を確認・評価する。
	ラインクリアランス	直前に同ラインを使用した異種の錠剤が混入。		<ul style="list-style-type: none"> ・製造履歴、設備、人、作業方法、過去事例より根本原因を調査する。その結果、ラインクリアランスの確認場所や確認時間が不適であれば、確認場所や確認方法を見直す。 ・手順書を改訂し、関係者の教育を行う。 ・ラインの使用順序等の生産計画方法を見直す(錠剤径、薬効切り替え等)。 ・錠剤検査機を導入する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・年次品質照査で同様事例が起きていないかを評価する。 ・錠剤検査機の適格性評価を実施する。 ・供給装置、容器・コンテナ等周辺器具装置の洗浄・清掃及び使用記録を定期的に確認する。
	停電	停電により、製造機器が停止、製造ができない(混合、造粒、乾燥～包装等の単位製造工程)。		<ul style="list-style-type: none"> ・不測を想定した自家発電等の予備電源を確保・設置を検討する。 ・温度異常等による製造への停電の影響について事前に評価し、必要であれば自家発電に切り替えるための設備導入を検討する。 あらかじめ許容時間を設定しておく	<ul style="list-style-type: none"> ・予備電源や導入機器の適格性評価を定期的実施する。 ・年次報告書にて、停電による製造停止状況の確認・改善(CAPA)を評価する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	使用機器の精度・識別	不適切な機器(秤量装置、計量装置の使用機種を間違い、精度不足の装置)を使用し、適切な秤量精度にて製造ができない。		<ul style="list-style-type: none"> 製造指図書手順書への☑書き込み方式から、使用機器ID番号を明記する。 秤量器に可能秤取量を表示し、指図記録に確認記録を行う。秤量器精度を含めた秤量器に関する教育訓練を実施する。 秤量器精度を含めた使用機器をダブルチェックを行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次品質照査で同様事例が起きていないか評価する。
	清浄度(洗浄)	専用の製造設備により洗浄バリデーションを実施せずに、洗浄不足により分解不純物が増大する。その結果、次ロットの純度試験で規格外結果となる。		<ul style="list-style-type: none"> 洗浄バリデーションを実施する。 定期的に再バリデーションを行う。 ダーティホールドタイム(工程作業の完了から装置 清掃までの間)を検証する。 定期的な分解洗浄(オーバーホール)を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次品質照査で同様事例が起きていないか評価する。
	日常点検	秤量機器の日常点検を実施せずに製造を開始し、秤量作業の保証が取れない。		<ul style="list-style-type: none"> 日常点検の実施状況を確認し、秤量作業の妥当性を調べる。 日常点検の実施者を固定する(その日の最初に使用する作業員から担当者に固定する)。 製造関係者に秤量器の日常点検の重要性について教育を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次品質照査で同様事例が起きていないか評価する。
	定期点検・メンテナンス	設備の定期的メンテナンスを行っていない。そのため、送液ポンプが急に壊れて製造作業が中断。更に、ポンプの予備部品等のストックがなく、ポンプの復旧、製造工程再開までに時間を要し、出荷が遅延する。		<ul style="list-style-type: none"> 設備毎に定期点検と適格性評価の頻度、実施項目を見直し、メンテナンス手順書を作成する。 設備関係者に定期点検及びメンテナンスの教育を実施する。 設備の日常・定期点検の項目に実施事項及び消耗品リスト・交換頻度を明記し、標準化する。 定期点検実施日と次回定期点検日を各製造設備に表示する。 	<ul style="list-style-type: none"> 機器の定期点検及び適格性を定期的に確認する。 年次品質照査で同様事例が起きていないか評価する。
方法・手順 (Method)	サンプリング方法(QC委託)	品質部門から認定された製造部門の作業員が検体採取を行っているが、認定期限を越えていることに気づかず、製造試験サンプルの保証が得られない(製造部門の作業員が品質部門の最新の認定を受けずに、サンプリングを実施し、製造試験サンプルの保証が得られない)。		<ul style="list-style-type: none"> 当該作業員の検体採取方法について再認定を行う。 各部門に委託されている認定/再認定全般に関する年度計画と実施方法、評価の手順を見直す。 関係手順書を改訂し、全体教育を実施する。 認定期限を一元化し、再認定時期を周知する。 	<ul style="list-style-type: none"> 各部門に委託されている業務の認定確認を各部門で定期的実施する。
	製造記録(データ完全性)	製造記録に電子署名を行っているが、電子署名する個人を特定できることを示す文書がない。		電子署名を行う個人を特定できることを示す管理方法を文書化し、全体教育を行う。	<ul style="list-style-type: none"> 電子署名に関する再CSVを定期的実施する。
	手順書への記載内容	製造指図記録書の様式が不十分で、☑を書き込むのみである。「何を選択・確認したか」の具体的な記載がないため、選択した条件が不明確。思い込みで記録を実施し、実際に実施した製造作業が確認できない。		<ul style="list-style-type: none"> 作業員の勘違いによる間違いを避けるため、製造指図記録書に選択した設定条件や記入時刻等の具体的な内容を記載する様式とする。 製造指図記録書等の定期的な見直しや改訂を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次照査で設定条件が確認できない同様事例が再発していないことを定期的に確認する。確認後、様式の改訂が必要であれば、適切に変更管理する。
		無菌製剤の調製から充てん・閉そくまでの作業の時間制限をプロセスバリデーション(PV)で保証した時間以上で規定し、不適切。		<ul style="list-style-type: none"> 手順書の記載間違いがある可能性があるため、定期的に見直す。特に、製造時間を開始・終了時間(制限時間)に間違いがある場合は直ちに改訂し、関係者への教育を行う。 PVの結果(各作業時間の制限を含む各製造工程の妥当性検証)につき、関係者への再教育を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次照査で設定条件が確認できない同様事例が再発していないことを定期的に確認する。確認後、手順書の改訂が必要であれば、適切に変更管理する。
手順書への記載不足	打錠工程で打錠杵への潤滑油塗布量の具体的手順が明記されていなかったため、それに起因する黒色異物が出現する(潤滑油由来異物)。		<ul style="list-style-type: none"> 打錠杵への潤滑油塗布量を標準化し、その手順を詳述した手順書に改訂する。 関係者への教育を実施する。 中間清掃等での杵等の清掃を標準化する。 潤滑油を植物由来品に変更する。 	<ul style="list-style-type: none"> 打錠工程及び検査工程の製造記録等を定期的にレビューし、同様の不良(黒色異物)が通常以上に発生していないことを確認する。 	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	時間制限	部材・バルク製品容器、機械設備の洗浄・乾燥と滅菌までの間隔、及び滅菌から製造に使用されるまでの間隔を検証なしに規定。		<ul style="list-style-type: none"> 時間制限を検証する。 関連手順書を改訂する。 関係者を教育する。 	<ul style="list-style-type: none"> 品質照査で検証結果に不具合はないか確認し、再バリデーションの必要性を検討する。
		無菌製剤の薬液の調製から滅菌、または除菌フィルターによるろ過までの最大時間を一律に決め、不適切。		<ul style="list-style-type: none"> 最大許容時間は各製品の成分と保存条件を考慮し、製品毎に検証した設定値とする。 関係者に教育する。 	<ul style="list-style-type: none"> 品質照査で設定値に不具合はないか確認し、再バリデーションの必要性を検討する。
	試験操作 (QC委託)	工程内検査を製造作業員が実施しているが、QCから教育を受けず、実施している。データの信頼性確保が不適切。		<ul style="list-style-type: none"> 工程内検査を実施する製造作業員は、その検査に関する教育をQCから受け、認定を受ける。 認定は定期的に受けることを手順書に追記・改訂し、全体教育を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 工程内検査員としての認定を製造作業員は定期的に受け、記録(ダブルチェック)に残す。
	滅菌工程	滅菌工程において、滅菌バリデーション時と異なった条件で滅菌したため、無菌性を担保できない。(ローディングパターンを含む)		<ul style="list-style-type: none"> 作業手順では、多くのパラメータがあるため、一つ一つ確認して入力する手順遵守の教育を実施する。特に、重要パラメータは数値入力(記入)する手順に改め、関係者に教育訓練を実施する。 指図記録書の指示事項に工程パラメータを入れ、実際に設定したパラメータを記入する書式に変更する。 	<ul style="list-style-type: none"> 検証結果が手順書に反映していることを確認する。 品質照査での製造記録の照査項目として、適切にローディングパターンを取り扱っているかを確認する。
	工程パラメータ	ベテラン製造作業員が、手順書を確認せずに工程パラメータを入力している。		<ul style="list-style-type: none"> 作業手順では、多くのパラメータがあるため、一つ一つ確認して入力する手順遵守の教育を実施する。特に、重要パラメータは数値入力(記入)する手順に改め、関係者に教育訓練を実施する。 指図記録書の指示事項に工程パラメータを入れ、実際に設定したパラメータを記入・ダブルチェックする書式に変更する。 	<ul style="list-style-type: none"> 品質照査で同様な逸脱が発生していないか確認する。
	記録	多くの工程パラメータを設定後に反応を開始しているが、反応パラメータの記録は、開始後、かなり時間を経過後に記入欄に記入している。そのため、実際に実施された作業が正確に記録されていない。		<ul style="list-style-type: none"> 記録は操作実施直後に記入するよう、再教育を行う。 製造指図書の工程パラメータは、記入時間を記録する書式に変更する。 工程パラメータは、単に☑欄にチェックするのみではなく、重要パラメータは数値も記入する書式とする。 製造指図書の改訂について教育訓練する。 	<ul style="list-style-type: none"> 製造記録照査で、工程パラメータの記録値、記入時間も照査する。
	汚染管理	生物由来製品でウィルス除去工程前の中間製品と除去工程後の中間製品の動線が交差しているため、汚染管理上、不適切。		<ul style="list-style-type: none"> 動線を検証し、ウィルス除去工程前後の中間製品の動線が交叉しないように再設定(最設計)する。 	<ul style="list-style-type: none"> 動線を再検証し、問題ないことを確認する。 関係者の教育訓練を実施する。
	製造手順	文書の版管理・配布管理が適切に設定されておらず、間違った手順書を使用して製造する。		<ul style="list-style-type: none"> 文書の版管理・配布管理の徹底する。 手順書の旧版を全て回収し、数量の過不足も含めて確認できる手順とする。 教育訓練を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検での巡視(手順書の版管理の照査)。
製造手順や内容が不明確である。			<ul style="list-style-type: none"> 詳細な手順を文書化し教育する 製造条件を明確にしてから再バリデーションを実施する。 製品標準書、手順書及び製造指図記録書の整合を図り、教育訓練を実施して、手順を明確にする。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次照査で逸脱や異常な傾向の有無を確認する。 自己点検等により手順書の定期的な見直しを実施する。 年次照査または自己点検にて、製品標準書、手順書及び製造指図記録書の整合性を確認する。 	
原材料・中間体・製品 (Material)	リテスト日	キャンペーン製造のため、製造指図書で一括で指定した原料ロットの一つが当該ロットの開始日が延長したため、結果的にリテスト日を超過してしまったが、気づかずに製造した。		<ul style="list-style-type: none"> リテスト日の1か月前のロット指定では、製造指図書に注意喚起する。 製造部門に引き渡す際に、リテスト日も確認項目に加える。 リテスト日1か月前には再試験の是非を判断し、対応す 	<ul style="list-style-type: none"> リテスト日の1か月前からの手順に問題がないか検証する。問題がある場合は、手順の改訂を実施する。 関係者の教育訓練を確認する。
	原材料の先入れ、先出し	原材料の使用に際して、先入れ・先出しの手順を定めていないため、使用ロット(使用期限)が逆転した。		<ul style="list-style-type: none"> 原材料の先入れ、先出しの手順を定める(改訂する)。 	<ul style="list-style-type: none"> 手順を定めていることを確認する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	生物由来原料	生物由来原料の管理手順が定められていないため、禁止された原料を使用して製造してしまった。		国内外のガイドラインに従った管理手順を定める(改訂する)。	手順を定めていることを確認する
	ロット混合	中間製品のロット混合にて、個々のロットの規格への適合性を評価せずに混合し、次の工程に進める。		<ul style="list-style-type: none"> ・ロット混合では「製品のみならず、中間製品、更には各種原料の規格適合性を確認した上でロット混合する」手順となっているかを確認する。必要に応じて、手順書及び製品標準書を改訂する。 ・ロット管理の重要性について、関係者の教育を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・ロット混合の注意すべき点を関係者に再教育する。 ・年次照査においてロット混合の規定が適正であるか検証し、必要に応じて、手順書及び製品標準書を改訂する。
	回収溶媒	回収溶媒の回収に係る手順は存在するが、他製品用として開発・検証されたものであった。そのため、今回の製品に対して、この手順書が適用できる規格となっているか不明であった。		<ul style="list-style-type: none"> ・回収溶媒はそれぞれの製品ごと、工程ごとに不純物の種類と規格値が異なる。そのため、回収溶媒規格を再検討し、手順書を併用しても問題がないか検証する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・検証結果を報告書にまとめ・照査し、手順書の併用可否を確認する。必要に応じて、製品ごと(工程ごと)に作成する。
	原料由来異物	打錠工程で黒色異物が認められた。		<ul style="list-style-type: none"> ・異物発生原因を調査する。 ・原料受入検査(外観)方法を見直し、手順書を改訂する。関係者を教育する。 ・異物混入防止対策を供給者に依頼し、根本原因調査、CAPAの報告を求める。 ・供給者監査頻度を上げる。 	<ul style="list-style-type: none"> ・異物発生の原因調査報告書を精査する。 ・供給者からのCAPA報告書を照査する。 ・供給者監査により、供給者の品質システムを照査する。 ・年次報告書にて、当該異常(苦情)等の低減効果を確認する。
	保管条件	安定性を評価していない中間製品(中間体)につき、保管条件を室温保存として、1年保管したものをそのまま使用した。		<ul style="list-style-type: none"> ・中間製品の安定性を評価し、不安定な中間製品は保管条件、使用期限を厳格に定める。 ・関係者に決定した保管条件、使用期限を教育する。 ・他製品の中間製品の安定性も評価・検証し、必要に応じて、保管条件、使用期限を設定(再設定)する。 ・出納記録に使用期限を記入できるように改訂する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・中間製品の安定性を評価し、保管条件、使用期限を検証する。検証された(決定した)使用期限、保管条件を表示・明記する。 ・中間製品の取り扱い状況を定期的(自己点検)に確認する。
	ロットの異なる原料の使用	原料のロット番号につき、製造指図書と受領原料を確認して製造することになっていたが、ロット番号が異なっていることに気が付かず、そのまま、製造を開始した。		<ul style="list-style-type: none"> ・製造指図書のロット番号の一致について、確認する手順を明記し、<input checked="" type="checkbox"/>欄を作成する。他の製造指図書も同様な書式を採用する。新手順について関係者を教育する。<input checked="" type="checkbox"/>欄を作成し、ダブルチェックする。 ・他の製造指図書も同様な書式とし、新手順について関係者を教育した。<input checked="" type="checkbox"/>欄はダブルチェック欄とする。 ・原料の入出庫伝票にロット番号を記載し、製造指図・記録書と照合してチェック回数(ダブルチェック)を増やす。 	<ul style="list-style-type: none"> ・全ての製造指図書について改訂し、確認する。 ・新手順につき、関係者の教育記録を実施・確認し、欠席者にもフォロー教育を実施したことを確認する。
	一時保管	中間製品(中間体)の一時保管時にラベルで表示するが、中間体名、ロット番号は記載されたが、保管条件、使用期限の記載がされていないものを確認した。		<ul style="list-style-type: none"> ・現手順書を確認し、必要に応じて、手順書を改訂する(保管条件、使用期限の追加等)。 ・現手順書では表示することになっている場合は、作業者を再教育する。 ・他の中間体についても表示の必要性を確認・再教育する。 ・ラベル表示のダブルチェックを徹底する。 ・中間体のラベル確認の徹底を教育訓練する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・表示内容が適切かを確認(ダブルチェック)する。
	封じ込め	強い感作性物質の扱う製造エリアのため専用の製造区域となっているが、HVACが一部一般製造エリアと共同になっている。		<ul style="list-style-type: none"> ・一般エリアとは、HVACシステム、設備、工程装置を含め、専用とする。 ・動線等を見直し、必要に応じ、手順を見直す。 ・製造エリアのみでなく、QC、倉庫等との動線の見直しも実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・封じ込めの観点から設備、機器、ユーティリティ、動線、製造方法、作業員、QC、保管、その他全般を見直す。 ・環境モニタリングを実施する。 ・HVACの定期的な点検・保守を行い、評価する。
	タンクローリー	専用ではないタンクローリーで原料溶媒が入荷されたため、タンクからの交叉汚染の可能性がある。		<ul style="list-style-type: none"> ・洗浄済証明書、不純物試験、供給業者査察により検証し、必要に応じて、専用のタンクローリーに変更する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・洗浄済証明書を持参するように、徹底する。契約書類にこの旨を明記する。 ・供給業者監査を定期的実施する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	変更管理	出発物質の合成工程の変更があったが、出発物質の製造業者からの変更連絡がなかった。そのため、出発物質の不純物プロファイルを確認せずに製造を実施したことから、製品の不純物プロファイルが変わる可能性がある。		<ul style="list-style-type: none"> ・出発物質の変更による製品の不純物プロファイルへの影響を確認・検証する。 ・必要に応じて、代替供給業者を検討する。 ・出発物質供給業者の監査を強化し、変更の重要性を指導・認識させる。 ・取決め次項の再確認と変更管理の情報共有の必要性を協議する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・出発物質、製品の不純物プロファイルを精査し、影響がないことを確認する。 ・供給業者に定期的に変更の有無を確認(問い合わせ)する。定期的な監査(書面)で変更の有無を確認する。このような内容に契約書を変更する。
	その他	使用期限切れの原材料を使う		<ul style="list-style-type: none"> ・使用期限の表示、仕込時の確認(ダブルチェック)する。 ・使用期限を明記し、期限切れ原材料は不適表示とし、出庫できないようにする。 ・在庫管理システムを構築(再構築)する。 ・使用前に原料等の使用期限を確認する手順を追加し、教育訓練を実施する。 	自己点検にて手順の作成・改訂状況を確認する。
		劣化した中間製品(中間体)を使用する		<ul style="list-style-type: none"> ・最大保持時間の設定する。 ・中間体の安定性試験を実施し、保存期限・保管条件等を設定する。 ・劣化条件を確認・検討し、必要に応じて、保管条件の見直しを検討する。手順書を改訂する。 ・表示の確認につき、従業員の教育訓練を実施する 	・年次品質照査で同様事例が起きていないか評価する。
		間違った原材料を使う		<ul style="list-style-type: none"> ・ID表示対応を検討・変更する。 ・原材料の引当時・出庫時・秤量時のダブルチェックの徹底、及び教育訓練を実施する(グレード等の違いでは品質確認では検出不可)。 ・出納記録の確認方法の見直し、必要に応じて、手順の見直し。 	自己点検にて手順の作成・改訂状況を確認する。
		汚染された原材料・資材を使う		<ul style="list-style-type: none"> ・サプライヤー管理方法を再検討し、適切な運用に改訂する。 ・消毒剤のろ過や保管管理を確認・検討する。 ・保管時の管理、使用中・使用後の汚染防止対策等の手順を作成(改訂)し、教育訓練を実施する。 	定期的な試験(自己点検)を実施し、汚染品の有無を確認・評価する。
作業員 (Man)	教育	DCSの既入力プロセスパラメータ群から間違った組み合わせを選択し、手順に反してダブルチェックせずに作業を開始した。		<ul style="list-style-type: none"> ・基本動作の重要性を再教育する。 ・教育プログラムを改訂し、同種の仕事に携わる作業員全員(新人含む)にも展開する。 	・同様事例が再発していないことを定期的に確認する。
		打錠杵への潤滑油塗布を必要量以上に実施し、打錠工程で黒色異物が発生した(潤滑油由来異物)。		<ul style="list-style-type: none"> ・打錠機への潤滑油塗布を自動化する。 ・潤滑油を塗布しても製品に影響が出ないようにカバー等の対策を講じる。 ・打錠杵への潤滑油塗布の重要性について再教育する。 ・SOP等を見直し、他の作業員(新人含む)に展開する。 	・同様事例が再発していないことを定期的に確認する。
		無菌区域で作業する人への教育に関して、欠席者へのフォロー教育をせず、菌の発生原因となる。		<ul style="list-style-type: none"> ・フォロー教育を直ちに実施する。 ・対象となる人が関与した無菌作業の影響を評価する。 ・教育訓練手順書のフォロー教育を見直し、改訂する。 ・関係者への教育を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・教育の成果を試験により確認する。 ・定期的にフォロー教育が来ていることを確認する。
	更衣	更衣手順が作業員全員に徹底されていない。		<ul style="list-style-type: none"> ・更衣手順、更衣での汚れの付着等の教育を関係者に行う(再教育を行う)。 ・更衣手順を更衣室に掲示し、作業員に確認(再確認)させる。 ・入室前の服装のチェックシートによる確認。 	・更衣に関する実技試験を実施する。確認結果より従事可能業務の認定を行う。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		更衣後の消毒が不十分である。		<ul style="list-style-type: none"> 入室手順、消毒手順等の定期教育(再教育)を実施する。 更衣、消毒等作業の第三者が確認し評価する。 消毒不足時の菌の付着状況を培養してビジュアルに掲示し、周知徹底・啓蒙する。 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検、クリーンルーム内での付着菌のモニタリングを行う。
	適正人数	作業員の業務量が多すぎるため、注意力が散漫となっている。		<ul style="list-style-type: none"> 担当作業の負荷を軽減し、シフト・要員を見直す。 適正な人数を配置する(経営層の責任)。(適切な工数管理の見直し) 	<ul style="list-style-type: none"> 注意力に起因する事例が再発していないことを定期的に確認する。
		教育訓練指導者が忙しく、教育訓練の指導が不十分である。		<ul style="list-style-type: none"> 教育担当者の指導時間を十分確保する。 教育担当者の訓練スケジュールを作成し、実施状況をフォローアップする。 	<ul style="list-style-type: none"> 指導事案のガイドラインを設定し、実際に確保できた時間をマネジメントレビューで評価する。
		無菌区域への立ち入り制限は5名までとしているが、6名入室している。		<ul style="list-style-type: none"> 無菌区域入室エリアで、無菌区域に入室状況が分かるシステムを構築し、更に、制限人数を表示する。 関係者を再教育する。 	<ul style="list-style-type: none"> 無菌区域入室エリアの表示を確認し、実効性を検証する。 無菌区域立ち入り時の入室記録を確認する。
	適格性	教育訓練指導者が能力不足であり、指導内容が重要なポイントを外している。		<ul style="list-style-type: none"> 適正かつ円滑に業務を実施できる能力を有する責任者を配置する(経営者の責任)。 指導者予備軍の再教育訓練の実施と評価を行う。 教育指導の標準化(教育ポイントの明確化)を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 資格認定試験を毎年実施し、適格性が確保されているか検証する。
		不正な作業・記録を行う。		<ul style="list-style-type: none"> 現場でのダブルチェックを徹底する。 不正を起こす原因となるプレッシャーの低減を図る。 製造現場への第三者の立入調査を実施する。 作業員の適性を確認し、必要に応じて、配置転換を行う。 不正(作業・記録)の悪影響につき、従業員に教育訓練を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検やマネジメントレビューにて、改訂(改善)状況を確認する。 資格認定制度の実施及び年度毎の評価を実施する。
		指図どおりに作業を行わない		<ul style="list-style-type: none"> 作業手順書の見直しを行う。 記録書の見直しを行う。 教育方法の見直しを行う。 製造現場への第三者の立入調査の実施する。 作業員の適性を確認し、必要に応じて、配置転換を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> 年次照査にて、異常逸脱、CAPA状況を評価する。 資格認定制度の実施及び年度毎の評価を実施する。
	業務制限	動物組織や微生物の培養に従事した職員が決められた手順に従わ無菌操作区域に入る。		<ul style="list-style-type: none"> 動物組織や微生物培養に従事する職員には、教育を行い、指導を徹底する。 	<ul style="list-style-type: none"> 無菌区域入室エリアの表示を確認し、実効性を検証する。 無菌区域に立ち入る作業員への教育で試験を行い、指
	衛生管理	手順では毎日作業服を交換することになっているが、忘れる人がいる。作業環境に適した清潔な衣服を着用できていない。		<ul style="list-style-type: none"> 作業服の交換手順を見直し、交換忘れが発生しない手順を確立する。 教育訓練を繰り返す。 1日の作業終了後の作業着の回収を記録する。 	<ul style="list-style-type: none"> 交換手順を検証する。 作業着回収記録の照査を行う。
	健康管理	海外渡航から帰国後、勤務に再従事の数日後に伝染病を発病した。		<ul style="list-style-type: none"> 海外渡航先を上司に告げ(渡航計画書の提出等)、リスクがある場合は、帰宅後、発症までの潜伏期間は直接製造作業に携わらない。 製造管理基準を見直し、海外渡航に関する報告を義務づける。 リスクの大きい海外先は、帰国後の検査を義務付ける。 渡航手順書を作成・改訂する。 	<ul style="list-style-type: none"> 海外渡航計画書の作成、報告義務の状況確認を行う。 リスクがある作業員には、申告を義務づけ、作業のシフトを見直す。
	PST	関係するすべての作業員はPSTに参加するよう手順を規定しているが、1年以上参加できない作業員がいる。		<ul style="list-style-type: none"> 対象作業員を無菌作業から外し、作業シフトを組み直す。 PSTの重要性を再教育する。 PSTに関係者が全員参加できるよう、日程を調整する。 出席簿を作成する。 	<ul style="list-style-type: none"> PSTの結果を検証し、無菌作業の業務認定を行う。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	微生物環境 モニタリング	無菌操作の経験が浅い作業員では付着菌がベテラン 作業員より多く、菌汚染の頻度が高い。		<ul style="list-style-type: none"> 作業員ごとに付着菌測定頻度を変えて環境モニタリ ングを行う。 作業員の菌汚染に関する教育訓練を実施する。 	付着菌数の評価により作業員ごとの評価分析、レベル分 けを実施し、実効性を確認する。
	動線管理	無菌製造区域への動線を決めていないため、菌汚染 の可能性が高い。		<ul style="list-style-type: none"> 動線を標準化する。 関係者に教育訓練を実施する。 	動線に関する教育訓練を試験で評価し、認定の一条件と する。
製品測定方 法・評価方法 (Measurement)	原因調査不足	打錠工程で黒色異物を認めた。黒色異物を認めた が、これまで原料由来で発生していたため、異物同 定、発生原因の特定を行わず、原料供給者対応を CAPAで実施した。		<ul style="list-style-type: none"> 異物発生では、顕微IR等で異物同定を行い、発生原因 を特定する。 異物同定の結果が製造由来であるかどうかの調査を行 う。 異物の同定を行い、供給者に発生源に対する具体的な 対策を講じさせる。 	異物同定結果に基づき、複数の考えられる原因から根本 原因を検討し、対策を講じる。この結果の実効性(異物低 減効果)を確認・評価する。
	異物検出力不足	打錠工程で異物発生を認めたが、外観検査を打錠工 程では実施していなかった。		<ul style="list-style-type: none"> 異物発生では、顕微IR等で異物同定を行い、発生原因 を特定する。 打錠中に一定時間毎に実施する外観検査を設定し、異 物汚染状況を検出し易い手順とする(改訂する)。 原料受入検査で外観検査手順を見直し、検出力を上げ る手法とする(改訂する)。 打錠機の切換え手順の見直しを行う。 打錠工程由来(機器の汚損、他)の有無を確認する。 	<ul style="list-style-type: none"> 打錠工程の発生リスクに応じた外観検査工程の検出状 況について年次照査で確認する。 異物同定結果に基づき、複数の考えられる原因から根本 原因を検討し、対策を講じる。この結果の実効性(異物低 減効果)を確認・評価する。
	工程管理 (結晶形確認)	晶析工程後の乾燥工程で、常圧・60℃で乾燥すべき ところをプロセス検証されていない減圧・60℃乾燥し た。工程管理で結晶形を確認した結果、異なる結晶形 が得られ、再溶解して晶析工程から工程を繰り返した。		<ul style="list-style-type: none"> 技術移管(技術移譲)を適切に実施し、関係者への情報 連絡を正確に行う。 製造指図記録の改訂を行い、工程パラメータの入力(記 載)のダブルチェックを実施する。 工程検査での注意事項を分かり易く、かつ、見やすい位 置に記載し、手順書を改訂する。 関係者を教育訓練する。 	<ul style="list-style-type: none"> 技術移管(技術移譲)にて、注意すべき箇所は実技にて 作業者の理解させる。 年次照査で同様事例が再発していないことを定期的に確 認する。
	工程管理 (HPLC異常ピー ク)	工程管理で反応終点を確認するとき、試験器具の洗 浄不足が原因で異常ピークを検出した。		<ul style="list-style-type: none"> 試験器具の洗浄手順を検討(再検討)し、手順書を作成 する(改訂する)。 関係者を実地訓練を含めた教育訓練を行う。 関係者(作業員)の洗浄作業を評価する。 洗浄作業記録をつける。 	関係者の実地訓練で異常ピークが検出されるか、汚れた 器具を用いて評価する。
	サンプリング方法	試験検体のサンプリングにおいて中間製品(中間体) や製品を代表しないサンプルを採取する。		<ul style="list-style-type: none"> 工業化検討、PQでサンプリング場所・方法の妥当性を 評価する。 指図・記録書にサンプリングポイントを明記する。 サンプリング手順書を作成する(改訂する)。 	<ul style="list-style-type: none"> 工業化研究、PQの計画・報告書作成段階でサンプリング ポイントを明確にする。 年次照査で同様事例が再発していないことを定期的に確 認する。
その他	ガイドライン改訂 への未実施	最終滅菌製剤製造に関与する作業員には、教育訓練 と実効性評価のみで仕事を継続させている。ガイドラ イン改訂への対応ができていない。		<ul style="list-style-type: none"> ガイドライン改訂への対応として資格認定制に変更す る。 関係者を認定を对象とした教育を行い、認定する。 ガイドライン改訂時には、関係文書を見直すことを文書 規定に加え、関係者を教育する。 	ガイドライン改定等、法規制での改定時には文書を見直 す。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
設備機器 (Machine)	トレーサビリティ	装置の使用ログを作成していない 使用ログに記入漏れがある 使用時の申し送り事項が書かれていない (例: 洗浄溶媒, ポンプに異音あり, シール交換要観察, フィルター交換要観察, 試薬発注済み, オートサンプラー夜間停止あり等)		<ul style="list-style-type: none"> ・当該手順書/規定の見直し ・使用ログの適切な作成 ・作業員への教育 ・使用者への教育訓練 ・担当責任者の設定と確認 ・最終責任者のチェック体制 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・定期的な使用ログの責任者の照査・承認 ・関係者への定期的な作業フローの確認 	
		カラムの使用ログを作成していない 使用ログに記入漏れがある 使用時の申し送り事項が書かれていない (例: 洗浄溶媒, フィルターの詰まり, フェラルの潰れ, 液漏れ, カラム背圧高め … psi, など)				
		カラムを多品目で共用しているが, 使用ログがない				
	校正	校正が手順に従って実施されていない			・校正手順に関して制定する。	・校正の手順を確認する。
		校正対象機器等が適切でない			・重要度に応じて校正対象となる機器を選定する。	・機器の重要度による分類ができているかどうか, またそれに根拠があるかどうか確認する。
		校正頻度が適切でない			・重要度に応じて校正頻度を制定する。	・定められた頻度どおりに校正されているか確認する また, その頻度が根拠に基づいて定められているか確認する。
		校正方法が適切でない			・その機器の性質に応じた校正方法を制定する。	・校正が定められた方法で行われていることを確認する また, その方法に根拠があるかどうか確認する。
		校正が有効期限内か			・有効期限内であることを確認する手順を作成する。	・現場で使用されている機器の有効期限が切れていないことを確認する。
		校正不適合時の影響範囲が特定されていない 校正結果の「不適合」が逸脱処理されておらず, 不適合結果が過去の試験結果に及ぼす影響につき調査していない。			・校正不適合が発見されたときの対応を定めた手順を作成する。	・影響範囲の設定の根拠を確認する。
		校正が定期的に適切に行われていない			<ul style="list-style-type: none"> ・手順書と実態の整合確認と見直し ・校正実施計画作成と進捗管理 ・作業員の手順書の再教育 ・校正基準器の洗い出し ・作業員の分析機器の教育訓練 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・校正記録のレビュー・承認 ・定期的な進捗確認及び現場QAチェック ・関係者の教育訓練の実地確認(ヒヤリング又はペーパー)
		校正が不適合な機器に表示がない				
		校正用の基準器を所有していない				
		校正用の基準器を検定していない,又は有効期限切れ				
		校正担当者が記載されていない。 校正ラベルが貼付されていない				
		日常点検	日常点検が実施されていないことを, 品質管理責任者が検知する仕組みがない。			・日常点検の項目を定め実施手順を作成する。
	不適合時の対応が定められていない				・不適合時の対応をその影響範囲の考察をふくめ手順を作成する。	・影響範囲の設定の根拠を確認する。
	日常点検を適切に実施していない これを, 品質管理責任者が検知する仕組みがない。				<ul style="list-style-type: none"> ・手順書と実態の整合確認と見直し ・点検実施計画作成と進捗管理 ・作業員の手順書の再教育 ・責任者のチェック体制 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・点検記録の責任者のレビュー・承認 ・定期的な進捗確認及び責任者のチェック ・関係者の教育訓練の実地確認(ヒヤリング又はペーパー)
	故障した機器に表示がない				<ul style="list-style-type: none"> ・手順書と実態の整合確認と見直し ・点検実施計画作成と進捗管理 ・作業員の手順書の再教育 ・責任者のチェック体制 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・点検記録の責任者のレビュー・承認 ・定期的な進捗確認及び責任者のチェック ・関係者の教育訓練の実地確認(ヒヤリング又はペーパー)
	点検結果のレビュー、評価が行われていない				・点検結果のレビューなどを行い試験機器が適正に稼動していることを検証する。	・点検レビューの記録を確認する。
		定期点検頻度の適切性、対象の適切性			・重要度を考慮してメンテナンスの頻度および対象を設定する。	・定期メンテナンスの計画、記録を確認する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	定期点検	定期点検方法の適切性		・メンテナンスの方法のその機器のベンダーや規格などから適切に制定する。	・試験方法が適切かどうか確認する。
		定期的メンテナンスが有効期限内か (有効期限の設定は妥当性)		・定期メンテナンスの計画をその有効性重要性などを元に制定する。	・有効期限が適切に設定されていることを確認する。
		定期点検が適切に実施されていない		・手順書と実態の整合確認と見直し ・点検実施計画作成と進捗管理 ・作業員の手順書の再教育 ・責任者のチェック体制	・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・点検記録の責任者のレビュー・承認 ・定期的な進捗確認及び責任者のチェック ・関係者の教育訓練の実地確認(ヒヤリング又はペーパー)
		点検ラベルが貼付されていない 点検ラベルに点検日・有効期限の日付がない		・手順書と実態の整合確認と見直し ・点検実施計画作成と進捗管理 ・作業員の手順書の再教育 ・責任者のチェック体制	・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・点検記録の責任者のレビュー・承認 ・定期的な進捗確認及び責任者のチェック ・関係者の教育訓練の実地確認(ヒヤリング又はペーパー)
	コンピュータ化	CSVが適切に実施されていない 使用しているエクセル表計算ソフトがバリデーションされていない。		・手順書と実態の整合確認と見直し ・適用対象機器のリスト見直し ・定期CSV実施計画と進捗管理 ・定期的なガイドラインの再教育 ・必要な機能の付与(URSの見直し)	・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・定期的CSVの実施管理表と実績報告書の照査・承認 ・関係者への教育訓練計画及び浸透度確認(ヒヤリング等) ・DQによるURSの適切性の確認
		データがプリントアウトされない データがバックアップされていない			
		HPLC等機器の監査証跡機能が無い			
	コンピューターシステムにより管理される機器に関して	バリデーションが適切に行われていない		・バリデーションの計画から実施方法の立案、実施などを適切に行う。	・バリデーション記録の確認を行う バリデーションの計画を確認する。
		担当者がシステムを理解していない		・DV,IQなどの記録を活用してシステムの理解をする。	・試験担当者への教育記録などを確認する。
		故障などの業者のメンテナンスの体制がない		・社内のシステム関連部署などと連携してメンテナンス体制を構築する。	・故障した際の対応手順や体制を確認する。
		サーバーPCなどクリティカルな機器へのアクセスが制限されていない		・サーバーPCなどは分隔して施錠管理などを行う。	・サーバーPC設置場所を確認する。
	環境	試験機器の設置された環境が適切でない		・設置環境の温度、湿度(IR測定でのKBr打錠機)、照度、清浄度などがその試験機器、およびその試験に影響がないことを確認する。	・環境の管理の手順を確認する 作業場所がその基準で管理されていることを確認する。
	方法・手順 (Method)	バリデーション	分析法バリデーションが実施されていない バリデーションの判定(成立・許容)基準が、当該試験に要求される室内/室間再現精度を満たしていない。		・バリデーション基準の見直し ・分析バリデーションの実施 ・分析法の妥当性の確認実施 ・当該基準の教育訓練
試験の妥当性を確認していない 適切でない公定書(特に局外規)の試験法をそのまま使用し、代替法、日常法を検討していない。					
技術情報		分析技術移管が実施されていない 試験法移管計画書に試験法委譲成立の要件が明記されていない。		・技術移管に関する基準の見直し ・技術移管の計画書と報告書作成 ・試験手順への注意事項の追記 ・当該基準及び手順の教育訓練	・技術移管の基準・手順の照査・改訂と教育訓練の確認 ・技術移管の実施報告書の照査 ・試験手順の注意事項への対応状況の責任者の確認照査 ・関係者への教育訓練の浸透度確認(ヒヤリング等)
		試験の注意事項が手順に明記されていない			
トレーサビリティ		試験手順に詳細な操作手順が記載されていない		・当該手順書/規定の見直し ・試験記録への記載事項の追加 ・関係者への教育訓練 ・管理責任者の設定と確認 ・最終責任者の記録のチェック体制 ・ダブルチェック体制の確立	・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・試験記録への必要事項の記載に関し、責任者の照査・承認 ・関係者への定期的な作業フローの確認
		試験記録に使用した試薬・機材等のロット番号が記載されていない			
		試験記録に試薬・試液の調製方法の記載がない			
		試薬・試液の使用期限を超えている			
	検体のサンプリング方法が適切でない 別添サンプルと本体との同一性確認が不十分				

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	データ完全性	再解析を担当者の判断で実施している(手順がない) 手書きのデータが多く、修正が多い 試験記録の再発行の手順がない			
		OOSの手順が不適切である OOS調査で、QAは、品管の「ラポエラーなし」という自己申告を鵜呑みにして、独自に精査していない。 QC責任者は、作業者に対して、ラポエラーチェックを単に一般的項目のチェックシートを用いてヒアリングするだけで、試験固有の状況を理解せず、調査していない。 あるOOSの調査結果が、過去の試験結果に影響する可能性について考察していない(例えば、標準品の劣化、吸湿の判明など)		<ul style="list-style-type: none"> ・当該手順書/規定の見直し ・関係者への教育訓練 ・データ管理・変更の権限の明確化 ・データ出力装置の設置 ・最終責任者の記録のチェック体制 ・ダブルチェック体制の確立 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 ・試験記録への必要事項の記載に関し、責任者の照査・承認 ・関係者への定期的な作業フローの確認 ・OOS発生毎に改訂SOPの適格性を評価し見直す
	試験法管理	承認書に記載されている試験方法及び規格が製品標準書の正確に記載されていない。		承認書と製品標準書との齟齬がないことを確認する。	自己点検の実施/確認
		承認書の規格および試験法と実際の作業に異差がある 承認項目以外の重要な品質項目を試験していない。(粒度分布、結晶型、かさ密度、微生物限度試験、異物試験など) 安定性試験法が安定性を指標(stability indicating)する試験法ではない(定量法が滴定法、吸光度法など) 安定性試験のポイント間隔が適切でない。 安定性試験の途中で標準品が変わった時の力価補正がコメントされていない。 結果にバラつきのある試験法で、適切なN数の試験を行っていない(一律にN=1としている)。 年次安定性試験途中までの傾向で、品質保証期間内に規格値を外れる可能性が生じた場合、QAにアラームを発する仕組みになっていない。		<ul style="list-style-type: none"> ・定期的に規格および試験法が承認書に合致しているかどうかを確認する ・承認項目以外でも品質の重要特性項目は日常または定期的に試験する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・実際の試験手順、判定基準について、適切に製販に報告していることを、確認する。
		変更管理体制で一変や規制の改定などの変更に対応できる体制がない		<ul style="list-style-type: none"> ・変更時に試験検査部門の手順に反映できるよう、連絡管理システムを構築する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・試験検査手順が変更に関連して適切に変更されているかを確認する
		手順書が定期的に改定されてない 手順書が定期的に見直されていない。		<ul style="list-style-type: none"> ・定期的に改定されるようシステムを構築する。 ・手順書類を定期的に見直す仕組みとする。 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順の有効期限、改定期間が定められているかどうかを確認する。
	サンプリング方法	サンプリング手順がない OOS時の再サンプリング手順がない		<ul style="list-style-type: none"> ・ガイダンスなどを参考にしてサンプリング手順を作成する。 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順の有無を確認する。その手順の妥当性、科学的根拠を確認する。
		サンプリング場所の管理が適切でない サンプリングのログブックがない。 サンプリング室でのコンタミの可能性はある。		<ul style="list-style-type: none"> ・そのサンプリングの目的にかなったサンプリング場所の設定、管理を行う。 	<ul style="list-style-type: none"> ・サンプルの性質、サンプリングの目的を確認してその目的に合致しているか確認する。
		サンプリング方法が適切でない ベンダーのリスクに相応したサンプリングプランとなっていない。 精製水試験での採取ユースポイントのローテーションが適切でない。枝配管のエンドポイントで採取していない。採取の際、微生物汚染の危惧がある。 ローリー溶媒の受入確認試験が終わる前にタンクヤードに投入されている。 環境測定(塵埃・浮遊菌)のサンプリングポイントが不適切。		<ul style="list-style-type: none"> ・サンプリング方法を手順書に明記する。 ・教育訓練の実施 ・手順書に従ったサンプリングを行う。 ・品質リスクを考慮したサンプリング計画とする。 	<ul style="list-style-type: none"> ・手順書の目的を理解し、手順、用具、環境など適切な条件で実施していること確認する。 ・試験結果値への影響を確認する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	試験検体の管理	検体の保管条件・場所の管理が適切でない 防湿処理(乾燥剤入り), 脱酸素剤入りの製剤サンプルが, 中間製剤のままの試験用サンプルで試験待ち状態とされている。		・管理を行うサンプルの保管条件を考慮した上で保管場所を管理する。 ・検体品質に影響を与えない容器を選定する。	・保管場所が適切に管理されているか確認する その管理/パラメーター(温度など)がサンプルの保管条件を考慮して設定されているか確認する。
		廃棄するまでの保管場所を明確に規定していない OOS処理が完了していないのに試験サンプルを廃棄している。		・廃棄方法を明確にした上でそれまでの保管場所を規定している。	・廃棄方法(業者引取り, 焼却, 一般廃棄など)を確認したうえでそれまでの保管方法が適切かどうか, 確認する 必要に応じて施錠管理を行う。
		検体の混同を防止する対策がない 製造室内に試験設備を持たず, インプロセスサンプルを製造室外のラボに持ち出して試験しているが, サンプルの混同, 中間製剤(混合上がり, 打錠前の顆粒など)の品質変化を考慮していない。		・区分保管, 表示など適切な方法で保管し混同を防止する。必要に応じて施錠管理を行う。	・現場点検で適切に管理されていることを確認する。
		検体の受け渡し手順, 記録がない 年次安定性試験入槽など, 外部試験ラボへの検体の受け渡しが, 担当者に任せられたままで, 確実に送付されたか責任者がモニターする仕組みがない。		・受け渡しの手順, 記録を作成する。	・受け渡し記録を確認する。記録と実際の保管量が一致するかどうか確認する。
	試験操作	手順書がない又は適切でない		・担当者, 責任者が手順書の作成, 改定を行う。	・文書管理手順に従って手順書が作成されていることを確認する。
		分析方法がバリデートされていない 単に公定書試験法とのことで, 試験結果に不自然なバラツキがあったり, マスバランスが合わなかったり, 原料品質を反映できない試験法であるにもかかわらず, 試験法の妥当性を検証していない。		・ガイダンスなどを参考にしてバリデーションを実施する。 ・公定書試験法についてもバリデーションの要否を検討する。	・分析法バリデーションが実施されているかどうか, 計画があるかどうかそれらの記録を確認する。
		試験結果が出る前に試験検体を廃棄する(OOSの評価ができない)		試験サンプルの廃棄手順を設定	廃棄手順遵守の確認
		システム適合性を確認していない		・その試験に対して適切なシステム適合性試験を設定し実施する。	・システム適合性を確認しているかどうか記録を確認する。
		試験に使用する器具・機器を指図していない		・指図書に指図するか, 引用SOPに記載 されていることを確認する。	・適切な指図が行われているか記録を確認する。
		試験に使用する器具・機器を使用していない 試験用ガラス器具, サンプルバイアルの洗浄方法が不適切。油脂成分による汚れ器具を水溶性汚れ器具と同様に洗浄している。残留した脂溶性成分により, 次の別製品の純度試験でOOSを生じている。 ガラス器具洗浄で超音波を多用してガラス表面に微細なキズを作って, 薬物の吸着を起している。 洗浄後の定量用ガラス器具(メスフラスコ, ホールピペットなど)の乾燥で温度をかけ過ぎて, 容量器具の誤差を生じている。		・SOPに適切な器具を記載する。 ・器具等に異常がないか確認してから使用する。	・SOPの記載を確認したうえで, 試験検査室に実際に備わっているかどうか確認する。
		作業者の疲労を考慮した手順を規定していない		・休憩が適切に取られるよう, 作業内容に応じて休憩時間を設定する。	・作業体制の確認, 作業員へのヒアリングで休憩時間に関して確認を行う。
		出荷判定の記録の構成は適切か 出荷判定時, 当該ロットに関わる変更(添文改訂を含む), 逸脱の完了を確認していない。 中間製品(最終包装前)の試験結果で出荷する場合, 包装上がり製品の試験結果との同等性を確認していない。		・記録書に製造, 品管, およびQAの責任者の承認が確認できる記録を作成する。	・文書点検時に確認する その構成に必要な承認, 点検が確認できるかどうか点検する。
		再試験時の記録がない		・適切な記録を作成する。	・再試験の記録を確認する。
試験指図記録の発行手順がない			・指図記録の発行手順を制定し適切な記録を作成する。	・指示記録を確認する 手順書どおり作成されていることを確認する。	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	記録	生データの定義がない		・生データの定義を制定する。	・定義があることを確認する。
		生データの保管がない		・生データを定義した上でその性質に合わせた保管方法を定める(電子 紙 写真など)。	・保管状況を確認する。
		生データなどの外部試験検査機関からの受け渡し記録がない		・取り決め書などで合意した上で適切な受け渡しの記録を作成する。	・手順、および受け渡し記録を確認する。
		他部門に試験委託する場合の手順がない 外部試験機関の監査を行っていない。		・手順、または取り決めを制定する。	・手順または取り決めを確認する。
		試薬試液の調製記録がない		・調製試薬の調製法を記録することをSOPに規定する。	・調製記録を確認する。
		機器の使用記録が不適切である		・使用者、使用時間、目的など機器の使用記録に必要な項目を挙げて必要な記録作成の手順、およびフォーマットを制定する。	・現場において機器の使用記録を確認する。
	逸脱管理に関して	逸脱の定義がない 再加工品のような逸脱ロットを、担保安定性試験に入れている。		・逸脱の定義を製品、およびその試験項目に応じて制定する。	・逸脱の定義があることを確認する。
		逸脱が発生した際の手順化された報告システムがない 委託先で発生したOOT、年次安定性試験途中ポイントでの好ましくない傾向を、製販業者に連絡する仕組みとなっていない。		・報告に関する手順を作成する。	・手順を確認する 逸脱が発生した際の報告された記録を確認する。
		逸脱が発生した際の原因調査の手順がない		・調査に関する手順を作成する。	・手順を確認する 原因調査報告の記録を確認する。
	OOS/OOTに関して	OOTに関して検出する手順がない OOTに関してクリテリアが定められていない。 OOS/OOTが発生した際の対応が取り決められていない		・OOTの管理に関する手順を作成する。	・OOT管理の手順を確認する。 ・試験結果値のレビューを実施する。
		製品年次照査の中で、原料・製品の試験結果のレビューを行っていない。試験結果の不自然なバラつき、OOTに関する原因考察を行っていない。 ・OOSの調査をQAが主導している ・又はQAが参加していない		・OOTが発生した際の対応に関しての手順を作成する。	・OOS/OOT管理の手順を確認する。 ・試験結果値のレビューを実施する。
				・OOSに関する手順を作成する。	・OOS管理の手順を確認する。
	コンピューターシステムにより作成された記録に関して	許可された者以外がデータにアクセスできないようにセキュリティが確保されていない 一度入力された電子記録の生データを、試験担当者が入れ替えたり、削除することができる。		・ER/ESのガイダンスに沿ったパスワード管理を含めたデータへのアクセス制限を設定する。	・アクセス制限が実施されていることを確認する。
		データへのアクセスのログレコードが作成されていない		・ログレコードを作成する。 ・監査証跡機能を付与する	・ログレコードを確認する また、そのログレコードが改ざんなどされないよう管理されていることを確認する。
		パスワードが適切に管理されていない		・管理者、担当者などの階層わけを行い適切なパスワード管理を行う。	・パスワードが適切に管理されていることを実際の作業に使用されているPCで確認する。
		ユーザー権限が管理されていない(試験者と管理者の区分)。		適切な権限付与の手順の策定	手順遵守の確認
		データのバックアップが適切に行われていない		・データの適切なバックアップシステムを導入する。	・データのバックアップシステムを確認する 過去のデータを呼び出して正のバッチレコードと比較する。
	特定作業	目視検査に従事する時間、連続時間で従事する許容限度を設定していない		・管理者、担当者間で十分検討して従事する限度時間を設定する。	・手順で限度時間を設定していることを確認する。
原材料・中間体・製品 (Material)	検体の保管が不適切である 向精神薬、毒薬原料の取扱いが不適切。施錠管理、表示、出納記録がない。 乾燥剤、脱酸素剤の使用残開封品の再使用時の基準がない。				
	検体の使用ログを作成していない 安定性試験の各サンプリングポイントでのサンプルの使用ログがない、残サンプルを保管していない。				
	参考品/保存品が保管されていない。				
	参考品保管庫の温・湿度管理がない				

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	保管管理 変更管理	安定性モニタリングのチャンバーの温度管理がない 原材料変更時の評価(特に、混合均一性、経年溶出性、ソフトバックでの含量upへの影響評価)が不十分。 ミニチュア包装での原薬保管・安定性試験が通常のバルク包装を反映していない(乾燥剤量、吸湿性など)。 原料の適切なリテスト期間が設定されていない。 使用期限切れ原料を使用する際の手順が定められていない(「適」確認後30日以内など)。 直接包材(PTP,アルミフィルムなど)の銘柄変更で接触試験が行われていない。 インク銘柄を変更した印刷での耐光性、耐摩耗性が確認されていない。 出発原料の銘柄変更が最終原薬の不純物プロファイルに及ぼす影響に付き評価していない。 標準品の保管が不適切である		<ul style="list-style-type: none"> 当該手順書/規定の見直し 関係者への教育訓練 検体・標準品の保管管理者の設定 管理簿の作成と定期チェック 責任者の記録のチェック体制 ダブルチェック体制の確立 省令に従った取り扱いを行う 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 管理簿の定期的な責任者の照査・承認 関係者への定期的な作業フローの確認
	廃棄	試験終了後の試験サンプルの廃棄記録がない 以下、製造管理に移動 系外品の数量記録がない。 系外品が良品に混入しない仕組みが不十分。 系外品の取扱い方法が手順化されていない。 添文、ラベルの収支記録が不十分。			
	汚染	化学分析用と生物試験用に検体が分けられていない			
	試薬の有効期限	データに基づいていない 有効期限内の購入試薬であっても、品質劣化に注意する(例:何度も開け閉めしたアンモニア水、一度氷結した過塩素酸/氷酢酸非水滴定液、pH標準液など)		<ul style="list-style-type: none"> 購入試薬の有効期限につき設定する 有効期限を表示する。 	<ul style="list-style-type: none"> 購入試薬の有効期限の設定根拠を確認する。
		期限切れを検出する手順がない		<ul style="list-style-type: none"> 定期的に点検するなどの方法で期限切れを検出する手順を作成する。 	<ul style="list-style-type: none"> 試験室など期限切れの試薬が使われていないかどうか確認する。
	試薬のグレード	必要なグレードの試薬を使用していない 適切な方法でグレードが確認されていない		<ul style="list-style-type: none"> 用途、目的に合致したグレードの試薬を使用する。 重要度に応じて確認方法を制定する 	<ul style="list-style-type: none"> グレードの妥当性、根拠を確認する。 どのようにグレードを確認しているか点検する
	調製試薬	調製法のSOPがない 保管管理が適切でない 保管条件が適切でない		<ul style="list-style-type: none"> 調製のSOPを作成する または、各試験のSOPの中に記載する。 ラベルを使用して使用期限、保管条件などを表示する。 試薬の特性に応じた保管条件を設定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 調製の管理の手順を確認する ラベル管理の手順を確認する 保管条件が適切かどうか現場で確認する 手順を確認する 保管条件の根拠を確認する。
標準品・標準物質	出納記録がない COAがない ラボで二次標準品(working standard)を設定して日常使用している場合、一次標準(reference standard)による力価検定が適切でない。水分補正が適切でない。 標準品力価がマスバランスを反映していない。 資材の受入れで標準見本を作成していない。 標準見本との照合を行っていない。 資材・添付文書の規格管理で版No管理と旧版管理が不十分。 資材の変更管理で校了紙確認が不十分。 外観不良(PTPシートの曲がり、印字不良、インク汚れ、欠け、割れ)の限度見本を作成していない。 資材バーコードの事前の品位検証、受入時の検査、読み取り確認を行っていない。 包装状態での資材のバーコード読み取り確認を行っていない(特にソフトバックのような表面が湾曲した製品)		<ul style="list-style-type: none"> 適切な出納記録作成する。 COAを作成する。 資材標準見本、外観限度見本を作成する。 	<ul style="list-style-type: none"> COAを確認する その作成手順を確認する。 	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
	試験室の用水管理	試験に用いる用水が管理されていない(用水の品質及び使用期限)		用水に関する手順の設定	手順遵守の確認	
作業者 (Man)	教育	試験の認定制度がない 試験資格認定が品目ごとでない (例:ある製品でのHPLC試験認定により,すべての製品でのHPLC試験が可能となる) ラボエラー時の再教育の規定がない。		<ul style="list-style-type: none"> 当該手順書/規定の見直し 関係者への教育訓練と育成計画 最終責任者の認定・更新チェック 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 定期的な責任者の認定記録の照査・承認 関係者への教育プログラムの実施と更新 	
		教育訓練の記録がない				
	知識	担当者の分析法に関する知識が不十分である ラボ責任者の分析法に関する知識が不十分		<ul style="list-style-type: none"> 当該手順書/規定の見直し 機器分析の教育訓練(座学と実践) 技術移管や物性情報の教育訓練 最終責任者の教育訓練の確認 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 定期的な関係者への教育訓練の浸透度チェック 関係者への教育訓練の継続的実施計画と進捗確認 	
		担当者が化合物に関する物性を知らない ラボ責任者が化合物に関する物性を理解していない				
		担当者が機器操作の知識が不十分である。				
	データ信頼性	試験記録のダブルチェックがない ダブルチェックが,生データ,機器使用記録まで遡っていない。		<ul style="list-style-type: none"> 当該手順書/規定の見直し 関係者への教育訓練 データ管理・変更の権限の明確化 データ出力装置の設置 最終責任者の記録のチェック体制 試験判定基準の明確化と技術伝承 ダブルチェック体制の確立 	<ul style="list-style-type: none"> 関連手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 試験記録の定期的な責任者の照査・承認 関係者への定期的な作業フローの確認 試験操作及びデータ完全性に関するリスク評価し、関連手順の抽出と継続的に見直す 	
		責任者がレビューした記録がない				
		責任者のレビューが不十分である				
		試験記録をメモ書きから転記している				
試験の目視判定の基準が明瞭でなく試験者に依存する						
製品測定方法・評価方法 (Measurement)	試験法	分析方法が高度な技術を要する		<ul style="list-style-type: none"> 試験手順書にノウハウの盛り込み 技術移管の再実施と改善 試験法の見直し 分析法バリデーション又はベリフィケーションの再実施 分析技術の向上の教育訓練 	<ul style="list-style-type: none"> 試験方法の改訂と教育訓練実施状況の確認 バリデーション及び妥当性確認の実施報告書の照査 関係者への教育訓練の浸透度の実地確認(認定試験等) 	
		分析条件が厳しすぎて再現性がない				
		システム適合性として不十分な設定				
	バリデーション	技術移管が十分に実施されていない		<ul style="list-style-type: none"> 試験手順書にノウハウの盛り込み 技術移管の実施と改善 分析法バリデーションの実施 分析技術の向上の教育訓練 	<ul style="list-style-type: none"> 試験手順の照査・改訂と教育訓練の確認 バリデーション及び妥当性確認の実施報告書の照査 関係者への教育訓練の浸透度の実地確認(認定試験等) 	
		分析法バリデーションが実施されていない				
		試験の判定方法が不明瞭である				
	データの完全性	不適切な再解析の実施		<ul style="list-style-type: none"> 当該手順書/規定の見直し 関係者への教育訓練 試験やデータ管理・変更の権限付与 変更管理の徹底 責任者の監査証跡等のチェック ダブルチェック体制の確立 	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 変更管理の申請書の照査徹底 関係者への教育訓練の浸透度の実地確認(ヒヤリング等) 監査証跡のレビュー結果を定期的に確認承認する 	
		規格試験法を社内的に変更している				
		日常法,別法,代替法を採用した根拠と妥当性が不十分				
			試験者が自分の判断でパラメータ変更したことを,レビュー担当者,品質管理責任者が検知していない。			
	その他(施設)	環境	試験室の温度管理の幅が大きい。 また昼夜の温度差が大きい。←例えば,定量器具に一度メスアップした液体容量が変動している。		<ul style="list-style-type: none"> 施設の構造設備を改善する 温度管理システム運用手順の作成 環境区分を設け適切に管理する 管理者を設定し,定期報告する 関係者の教育訓練 	<ul style="list-style-type: none"> 構造設備関連手順書の照査・改訂とその教育訓練の確認 環境区分の環境モニタリングの報告書のレビュー 管理者からの定期的報告のレビューと改善指示 施設・設備メンテナンスの年次計画と実施報告書のレビュー
			化学試験と生物試験が分離していない			
培地性能試験を培地のロットごとに行っていない						
取決めを締結していない				取決めを締結する		
		取決めを締結しておらず、実地確認を拒否される		取決めを締結する	定期的な監査のを実施する条項は入っているか 監査を受入れ、指摘事項を改善することが規定されているか確認する	

試験室管理

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
	外部試験機関	連絡体制が確立しておらず、文書化もしていない。 又、問題が発生したときに速やかに連絡することができない		連絡体制を確立し、文書化する	(変更・逸脱等を含む)連絡する項目が、明文化されているか。 項目毎の、部署、氏名、連絡様式は定まっているか。 取り決め、契約書等に明記されているか。
		検体の汚染及び交差汚染を防止する方法が確立されていない		手順書を作成する	必要な項目及び関連する事項が、規定されているか確認する
		試験検査データを追跡できない		データの保管方法を確認する	必要な項目及び関連する事項が、規定されているか確認する
		検体の輸送方法が規定されていない		手順書を作成する	必要な項目及び関連する事項が、規定されているか確認する

供給者管理

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響評価 (小1、2、3、4、5大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
設備機器 (Machine)	(自製造所の)原材料保管場所の空調管理	原材料保管場所の温度、湿度管理ができない。		十分な空調システムを検討する。 定期的な温湿度モニタリングを実施し、変動幅を評価する。	温湿度分布調査と評価
	(自製造所の)原材料保管場所の空調管理	原材料保管場所と隣接するエリアの差圧が不十分のため原材料が汚染する。		エアロック、換気回数、気流方向を確認し、必要に応じて改善する。	環境モニタリング、防虫防鼠調査の定期的な確認
	(自製造所の)サンプリング区域の空調管理	原料サンプリング室の空調が不十分で原材料の汚染やコンタミが発生する。		エアロック、換気回数、気流方向の確認	環境モニタリング、防虫防鼠調査の定期的な確認
		原材料サンプリング用器具、衣類、容器の汚れが原材料を汚染する。		器具、衣類、容器の洗浄手順を確立する。	洗浄記録の確認、取扱い手順書を見直す。
				器具、衣類、容器を使い捨て又は専用化する。	手順書を見直す。
	供給者の適格性	安定供給が可能であり、必要とする規格(仕様)、品質等の原材料等を供給できる供給者を選定できていない		供給者の評価方法を手順化する。	製品品質年次照査等で、定期的に再評価する。
			選定(評価)記録の様式を作成し、項目漏れがないように標準化する	製品品質年次照査等で、定期的に再評価する。	
			選定された供給者はベンダーリストにより最新情報を管理する	製品品質年次照査等で、定期的に再評価する。	
		適切に書面調査/実地調査が実施できず、供給者の要改善点を適切に指摘できず、また改善が講じられない。		監査手順を作成し、定期的な実地監査を行い、改善事項をフォローアップする。	改善事項を実地(又は書面)により確認する。
		供給者の再評価手順がなく、適切な頻度で評価されることなく、適切な供給業者に置き換えることができない。		評価結果により供給者を見直す手順を文書化する。	供給業者の再評価手順が成文化されていることを確認する。
		供給者の再評価手順がなく、適切な頻度で評価されることなく、適切な供給業者に置き換えることができない。		再評価用の供給業者リスクアセスメント記録の様式を作成し、定期的に担当部門が各担当項目について評価し、総合評価として適切性を評価する。	定期的に再評価の記録を確認する。
		供給者の再評価手順がなく、適切な頻度で評価されることなく、適切な供給業者に置き換えることができない。		期間中に供給された原材料の品質だけでなく、取決め事項の遵守状況や納期に関する事項、品質改善等の取り組み姿勢など幅広く評価する手順を作成する。	評価手順書の見直しと評価結果を確認する。
		供給者が当局査察(FDA,PMDA)等で不適合を受ける。		定期的にGMP監査を実施し、GMPコンプライアンスレベルを監視する。必要な場合は改善指導を行う。	定期的なGMP監査で改善状況を監視する。
供給者管理手順		承認ベンダーリストがなく、規格・品質・安定供給に問題がある供給者に注文してしまう。		承認リストを作成し、購買部門に配布する。	網羅した承認ベンダーリストになっているか、必要な部署に配布されているかを確認する。
		仕様書(仕様、規格、試験法、製造法、荷姿、輸送条件等)が文書化されておらず、受入れのときに仕様、規格、試験法、製造法、荷姿、輸送条件等を確認できない。		仕様書を作成し、受入部門に配布する。	必要な項目が規定されていることを確認する。
		重要な原料資材が特定されておらず、重要な原料資材の特別な管理法が考慮されず品質に問題があるものが入荷する恐れがある。		重要な原料資材を特定し、文書化する。	製品のCQAに影響を与える原料資材を特定しているか、文書として管理されているかを確認する。
方法、手順 (Method)		取決め書を締結しておらず、供給者が仕様、規格、試験方法、製造方法、荷姿、輸送条件を変えたものが入荷される。		取決めを締結する。	必要な項目及び関連する事項が規定されていることを確認する。
			取決めを締結する。	再委託に関する制限事項を含んでいることを確認する。	
	契約/取決め	品質契約が締結されておらず、仕様、規格、試験方法、製造方法、荷姿、輸送条件、変更管理、逸脱管理及び監査がきさいされていない。		品質契約を締結する。	全ての供給業者に対して定期的に確認する。
		GQPIに準じた取決めを締結していないため、品質情報等の連携が図れない。		GQPIに準じた取決めを締結する。	GQPIに準じた項目の取決めを締結し、品質情報の連絡体制が明確になっていることを確認する。
		GQPIに準じた取決めを締結していないため、供給者の工場の実地確認を拒否され、実態を把握できない。		実地監査を拒否する供給業者をベンダーリストから排除する。	取決め書に実地監査ができる条項が入っていることを確認する。
				書面監査による実態調査を行う。	供給業者との調整により実地監査を拒否される場合においては、書面による実態調査を行うことができる取決め書を締結し、その実効性を確認する。

供給者管理

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
		取決めを締結しておらず、実地確認を拒否される。		取決めを締結する。	定期的な監査の実施をする条項があることを確認する。
		取決めを締結しておらず、不具合や苦情・回収の原因追及ができない。		取決めを締結する。	監査を受入れ、指摘事項を改善することが規定されていることを確認する。
		連絡体制が確立しておらず、文書化もしていない。又、問題が発生したときに速やかに連絡することができない		取決めを締結する。	不具合や苦情・回収の連絡窓口と責任は明確になっていることを確認する。
		連絡体制が確立しておらず、文書化もしていない。又、問題が発生したときに速やかに連絡することができない		連絡体制を確立し、文書化する。	(変更・逸脱等を含む)連絡する項目が、明文化されていることを確認する。
	供給者監査	監査を行なっておらず、供給者が仕様書を遵守しなくても分からない		定期的に監査を行う。	知識のある監査者が定期的に監査を実施する手順になっていることを確認する。
		監査報告書がなく、供給者の実態を社内共有していない。		定期的に監査を行う。	監査者に対する教育訓練が実施されていることを確認する。
		監査報告書が保管されておらず、問題が発生した時に速やかに原因究明することができない。		監査報告書を作成する。	報告様式が規定しており、その項目、報告期限は適切であることを確認する。
	サンプリング	原材料をサンプリングする手順(数量、方法)が明確でないため、サンプルがそのロットを代表するものとして認められない。		監査報告書を作成する。	報告書作成者に対する作成手順教育が実施されていることを確認する。
		包材のサンプリング計画が策定されていない。		監査報告書を保管する。	参照可能な保管方法であることを確認する。
		サンプル採取者が認証されていない。		統計的に決定し、サンプリング計画を策定する。	原料の性質、供給者の知識などを考慮したサンプリング方法になっていることを確認する。
	MFの変更	軽微変更が審査時に一変事項と判断され、変更後のAPIが使用できない。		受取り数量、必要とする品質、包材の性質、製造方法、監査に基づく包材製造業者の品質保証システムを考慮してサンプル数を統計的に決定する。	包材の使用実態と製造業者の監査結果等を確認し適切なサンプル数であることを確認する。
	原材料・中間体・製品 (Material)	供給品管理	購買、品質保証、試験間の業務分掌が不明確で納期遅延や供給業者の逸脱情報を共有できず、入庫が遅延する。		サンプリング方法、装置、採取量及び原材料の汚染防止又は品質における劣化を防止するための遵守事項を含めた手順書を作成する。
入庫確認を行っておらず、問題のある原料資材が入荷してもわからない。				MFの変更内容の事前開示の取決め締結と連絡体制の確立。	定期的な確認
安定供給		供給者が納期までに供給しない。		各部門の職務分掌を明確にし、納期、変更情報、品質情報を共有する。	情報共有の記録を確認する。
		供給者の出荷試験不適により供給が停止する。		入荷確認を行う。	倉庫、QCの確認項目は明確になっていることを確認する。
		供給者の生産設備のトラブルにより供給が停止する。		入荷確認を行う。	確認した記録が保管されていることを確認する。
			リードタイムを確認し、受発注時期を遵守する。	安定供給に関する取決め内容があることを確認する。	
		実地監査又は書面調査による製造状況を確認する。	安定供給に関連する事項を監査により確認する。		
		実地監査又は書面調査による製造状況を確認する。	安定供給に関連する事項を監査により確認する。		

供給者管理

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響評価 (小 1、2、3、4、5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
製品測定方法、評価方法 (Measuerment)	安定供給	受入試験で不適になる。		メーカーの出荷試験の手順と管理方法を確認する。	定期的な実地監査により確認する。
				保管場所の温湿度管理を適切に行う。	温湿度管理記録を確認する。
				分析機器を適切に管理する。	点検記録と校正記録を確認する。
				受入試験結果のトレンド分析を行う。	トレンド分析により原材料の傾向を把握し、規格逸脱を未然に察知する。
				代替供給者を持つ。	代替供給者を含む供給者の監査により確認する。
				合格限度値を伴う定性的及び定量的要件を規定する。	規格書を確認する。
作業員 (Man)	技術移転(委託先へ技術移転)	試験方法を外部試験検査機関に適切に移転していないため、分析結果に差がある。		分析技術移転を適切に行う。	分析技術移転計画と結果を適切に評価する。
	教育訓練	受入担当者が適切な保管場所に保管しないため、品質が劣化し、試験不適となる。		受入担当者の教育訓練を行う。 手順化する	受入手順の見直しと教育訓練の実施状況を確認する。
		受入試験担当者が手順通りのサンプリングをしないため、原材料と試験用サンプルが汚損し、試験不適となる。		受入試験担当者のサンプリング手順に関する教育訓練を行う。	受入試験手順の見直しと教育訓練の実施状況を確認する。

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
設備機器 (Machine)	防虫・防鼠	防虫・防鼠に有効な構造設備を有していない		<ul style="list-style-type: none"> 防虫・防鼠対応に関する専門家の指導 防虫・防鼠構造設備点検の計画的実施 防虫・防鼠対策の自主的研究 防虫・防鼠に関する教育体制の点検 	<ul style="list-style-type: none"> 対応が必要な構造設備リストの照査 実施記録の照査 実施計画(今後)の照査
		虫の発生源、生息場所となるクラックや埃溜りがある		<ul style="list-style-type: none"> 定期的な補修・清掃の実施 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビューの実施
		虫の侵入箇所となる隙間(ドア、配管貫通箇所等)がある			
	防かび	適切な条件(温湿度)下で保管していない		<ul style="list-style-type: none"> 必要に応じて空調設備を導入する 温湿度モニタリングを実施する 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビューの実施
	洗浄設備	土壌の洗浄が充分に行えない		<ul style="list-style-type: none"> 作業手順・基準書の確認 設備の再確認 洗浄基準の明確化 	<ul style="list-style-type: none"> 定期的な設備、作業者の確認
	切断機(切裁機)	規定通りの刻みサイズ・粒度にできない		<ul style="list-style-type: none"> 設備の確認 作業手順・基準書の確認 洗浄基準の明確化 	<ul style="list-style-type: none"> 定期的な設備、作業者の確認
	粉碎機	規定通りの粒度に粉末化できない		<ul style="list-style-type: none"> 設備の確認 作業手順・基準書の確認 洗浄基準の明確化 	<ul style="list-style-type: none"> 定期的な設備、作業者の確認
	殺菌機	生薬の成分及び性状を含めた品質に影響を与えない		<ul style="list-style-type: none"> 運転前の設定値の確認 定期的なキャリブレーションの実施 	<ul style="list-style-type: none"> 殺菌生薬の性状を含めた品質の確認
	抽出装置	適切な抽出溶媒量になっていない		<ul style="list-style-type: none"> 抽出液投入装置の定期保全 流量計の定期的なキャリブレーションの実施 	<ul style="list-style-type: none"> 保全記録の照査 キャリブレーション記録の照査 製品品質の照査
		適切な温度、時間で抽出できていない		<ul style="list-style-type: none"> 抽出装置の定期保全。 定期的なキャリブレーションの実施 	<ul style="list-style-type: none"> 保全記録の照査 キャリブレーション記録の照査 製品品質の照査
	固液分離装置	固液分離が十分に行えていない。		<ul style="list-style-type: none"> 固液分離装置の定期保全。 	<ul style="list-style-type: none"> 保全記録の照査
乾燥装置	適切な温度、時間で乾燥できていない		<ul style="list-style-type: none"> 乾燥装置の定期保全。 定期的なキャリブレーションの実施 	<ul style="list-style-type: none"> 保全記録の照査 キャリブレーション記録の照査 製品品質の照査 	
方法・手順 (Method)	加工	生薬原料の選別が不適切なため、非薬用部位や異物が混入する		<ul style="list-style-type: none"> 選別に関する手順書を整備する。 外観検査の適正化 異物見本の作成 	<ul style="list-style-type: none"> 外観検査手順の照査 原料生薬の品質に関する定期照査 教育記録の照査 指導内容の照査
		生薬原料の加工条件(洗浄、乾燥、刻み等)が不適切なため、原料生薬の品質に影響を与える		<ul style="list-style-type: none"> 加工方法の手順を明確にする。 作業者に対する教育訓練 	<ul style="list-style-type: none"> 加工方法手順の照査 原料生薬の試験結果に関する定期照査 教育記録の照査 指導内容の照査
	サンプリング	サンプリング手順が定められていない		<ul style="list-style-type: none"> サンプリング手順を整備する 	<ul style="list-style-type: none"> サンプリング手順の定期的確認
		サンプリング方法が適切でない		<ul style="list-style-type: none"> 手順書に従ったサンプリングを実施 品質リスクを考慮したサンプリング方法を規定 	<ul style="list-style-type: none"> サンプリング方法の自己点検 品質評価の照査
	防虫・防鼠	防虫・防鼠に関するモニタリング手順がない		<ul style="list-style-type: none"> 専門業者等を活用して昆虫相診断を実施し、それに基づく管理手順を定めモニタリングを実施する 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビューの実施
	防かび	保管条件が規定されていない		<ul style="list-style-type: none"> 適切な保管条件を設定し、それに基づく管理手順を定め、設定条件に基づくモニタリングを実施する 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビューの実施
				<ul style="list-style-type: none"> 産地視察等で産地、供給者情報の集積を行う。 (農薬の使用記録、産地の汚染(土壌、周囲環境、水など)、栽培状況等) 	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと/もの/事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
原材料・中間体・製品 (Material)	原料生薬の管理	原料生薬の供給者のGACP(Good Agricultural Collection Practice)関連事項(原産国・地域、該当する場合は栽培、収穫時期、採取手順、乾燥条件、使用農薬、放射性物質など)の管理		<ul style="list-style-type: none"> 供給者がGACPをどこまで遵守しているか、確認する。 供給者選定時、GACP遵守を参考にする。 	<ul style="list-style-type: none"> 供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。 	
				<ul style="list-style-type: none"> 買付け見本を入手して、品質評価を行い、購入を決める。 		
				<ul style="list-style-type: none"> 情報不足分を補うために、必要な試験項目を設定する。 		
	保管	保管管理が不適切なため、鼠が侵入する。		<ul style="list-style-type: none"> 保管設備の改善。 防鼠に関する専門家の指導。 防鼠モニタリングと対策の実施。 供給者との取決め。 	<ul style="list-style-type: none"> 保管設備や保管方法の確認。 定期的な生薬の点検。 	
			保管管理が不適切なため、虫の侵入・発生及び食害を受ける。		<ul style="list-style-type: none"> 保管設備の設置。 防虫に関する専門家の指導。 防虫モニタリングと対策の実施。 保管中の温度管理。 供給者との取決め。 清掃の徹底 	<ul style="list-style-type: none"> 保管設備や保管方法の確認。 定期的な生薬の点検。 保管設備の温度モニタリング結果の確認。
					<ul style="list-style-type: none"> 生薬ごとに適切な条件下で保管。 温湿度モニタリング。 壁から一定間隔を空けて保管。 	<ul style="list-style-type: none"> 保管設備や保管方法の確認。 定期的な生薬の点検。 保管設備の温湿度モニタリング結果の確認。
	輸送	コンテナの構造や輸送中の管理が不適切なため、鼠の侵入や食害を受ける。		<ul style="list-style-type: none"> 輸送中のコンテナや容器の構造改善。 輸送時の扉の開放の禁止。 輸送業者との取決め。 	<ul style="list-style-type: none"> 受け入れ時の荷姿や生薬の確認。 	
				<ul style="list-style-type: none"> 輸送中のコンテナや容器の構造改善。 輸送時の扉の開放の禁止。 輸送業者との取決め。 	<ul style="list-style-type: none"> 受け入れ時の荷姿や生薬の確認。 	
		輸送中の結露や雨水の侵入により、カビが発生する。		<ul style="list-style-type: none"> 輸送業者との取決め。 	<ul style="list-style-type: none"> 受け入れ時の荷姿や生薬の確認。 	
	生薬品質のバラツキ	収穫年、産地、気象条件等による生薬品質のバラツキ。		<ul style="list-style-type: none"> 買付け見本による確認。 供給者からの情報収集。 産地、供給者のバラエティの検討。 	<ul style="list-style-type: none"> 試験結果の確認と定期照査(品質の照査) 	
農薬	基準値以上の残留農薬が検出された		<ul style="list-style-type: none"> 残留農薬の規格を設ける トレーサビリティの検証 使用された農薬又は使用される可能性のある農薬の情報入手 	<ul style="list-style-type: none"> 残留農薬の分析 受け入れ記録と試験記録の確認(品質照査) GACP 		
微生物	規定値以上の微生物が確認された		<ul style="list-style-type: none"> 微生物の規格を設ける トレーサビリティの検証 従業員の育成 	<ul style="list-style-type: none"> 微生物の分析 受け入れ記録と試験記録の確認(品質照査) 手順書の作成 教育訓練 		
重金属	基準値以上の重金属が確認された		<ul style="list-style-type: none"> 重金属の規格を設ける トレーサビリティの検証 産地の見直し 	<ul style="list-style-type: none"> 重金属の分析 受け入れ記録と試験記録の確認(品質照査) 供給業者の管理 		
作業者 (Man)	生薬を管理する責任者	生薬の専門知識と鑑別能力が十分でない。		<ul style="list-style-type: none"> 生薬管理責任者育成の教育カリキュラムの整備 	<ul style="list-style-type: none"> 教育記録の照査 指導内容の照査 定期的な鑑別能力の検証の実施 	
	加工	作業者の選別能力が不足しているため、非薬用部位や異物が混入する		<ul style="list-style-type: none"> 作業者に対する教育訓練 作業者認定等の実施 	<ul style="list-style-type: none"> 教育記録の照査 指導内容の照査 原料生薬の品質に関する定期照査 	

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与える こと／もの／事象	製品品質への影響 (小1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法	
	教育訓練	教育訓練が実施されていない		・教育訓練の年間計画の立案	・自己点検による確認	
		教育訓練後の理解度評価が実施されていない		・理解度評価の実施	・自己点検による確認	
		不適切な作業方法による汚染・逸脱		・定期的な教育訓練の実施 ・作業員認定等の実施 ・理解度評価の実施	・教育記録の照査 ・指導内容の照査 ・理解度評価の照査	
	衛生管理	手洗いする場所がない		・手洗い場所の設置	・自己点検による確認	
		着衣が適切でない		・必要に応じた着衣を規定する ・更衣手順を整備する ・定期的な教育訓練	・自己点検による確認 ・教育訓練記録の照査	
		着衣に汚れ・傷みがある		・着衣の状態確認を行う ・定期的な交換を規定する ・定期的な教育訓練	・自己点検による確認 ・教育訓練記録の照査	
		製造エリアへの異物持込		・エアシャワーの設置 ・衛生管理手順の整備 ・定期的な教育訓練	・自己点検による確認 ・教育訓練記録の照査	
		手洗い不十分による微生物汚染		・手洗い手順の遵守 ・入室手順の徹底 ・作業手順の遵守 ・定期的な教育訓練	・自己点検による確認 ・教育訓練記録の照査	
	製品測定方法・評価方法 (Measurement)	鑑定・鑑別	品質部門に生薬を管理する責任者が置かれていない		・生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置する	・自己点検による確認
			原料生薬の鑑定が適切に実施されていない		・鑑定方法を手順化 ・作業員の教育訓練	・鑑定実施記録の照査 ・教育記録の照査 ・指導内容の照査
鑑定の記録が残されていない						
原料エキス、漢方生薬製剤の品質管理		原料エキス、漢方生薬製剤の特性により、必要な試験項目が設定されていない		・製品品質に影響を与える試験項目・規格の設定、整備 [微生物限度試験、その他必要な試験]	・試験に関する自己点検 ・文書管理に関する自己点検	
試験		試験方法の検証がされていない		・分析バリデーションの実施	・試験に関する自己点検 ・文書管理に関する自己点検	
		設定された試験項目が実施されていない		・試験手順の整備	・試験に関する自己点検 ・文書管理に関する自己点検	
		適切な器具・機器を使用していない		・試験手順に適切な器具を記載する。	・試験に関する自己点検 ・文書管理に関する自己点検	
		試験の生データが保管されていない		・試験生データに関する保管手順を定める。 ・保管方法について、媒体(電子、紙、写真など)に応じて、定める。	・試験に関する自己点検 ・文書管理に関する自己点検	
放射性物質		17都県での採集品について分析を実施していない。		採集地の確認を徹底し、受け入れ試験を徹底する。	受け入れ記録と試験記録の確認(品質照査)	

医薬品品質システムの取り組み状況及び 品質リスクマネジメントの活用状況に関するアンケート 並びに解析状況に基づく管理モデル

(東京会場) 平成28年10月25日(火)
独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 森末 政利

(大阪会場) 平成28年11月 2日(水)
日本製薬団体連合会 品質委員会 海渡 健裕

(富山会場) 平成28年11月10日(木)
日本製薬団体連合会 品質委員会 蛭田 修

1

研究の位置づけ

本研究は、以下の研究費補助金によって実施しています。

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス
政策研究事業

GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの
国際統合化に関する研究
(H26-地球規模-A-指定-004)
研究代表者 櫻井信豪

2

目次

1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. アンケート結果から抽出された課題
4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメント管理モデル
 - ① 手順書類
 - ② 製品品質の照査を起点とした品質リスクマネジメントの考え方
 - ③ リスクアセスメントシートの活用
5. 今後の進め方

3

1. 研究の目的

- 平成25年8月30日付のGMP 課長通知の改訂により品質リスクマネジメントの活用が広く求められるようになった。
- PIC/Sガイドラインに対して医薬品品質システムの導入が示唆されている。



- これらの概念を取り入れたGMP 管理モデルを提言することにより、国内製造所への取り込みを促進することを目的として研究に取り組んでいる。

4

2. 研究の方法

アンケート

- ・製造所が採用している品質リスクマネジメント、品質システムの手法
- ・品質リスクマネジメント、品質システム導入の課題・問題点



アンケートの解析

- ・品質リスクマネジメント、品質システム運用の実態の把握
- ・品質リスクマネジメントを実施する上での問題点
- ・品質システム導入の課題の明確化



ツールの提供

- ・これらの課題、問題点を解決するためのツールを作成

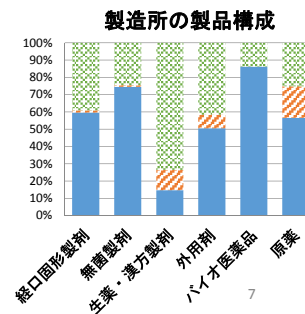
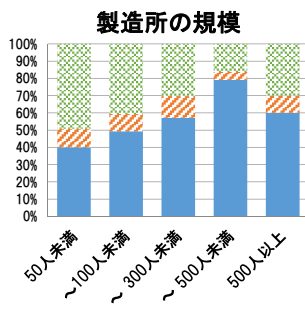
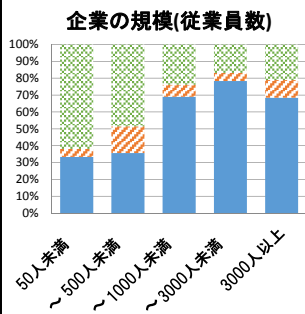
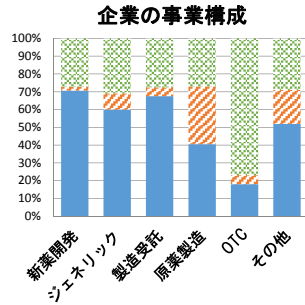
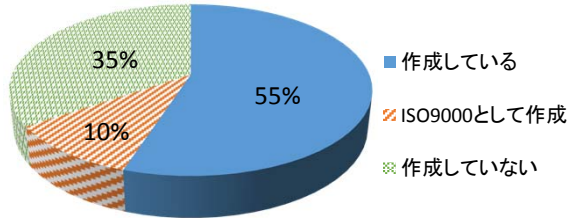
5

目次

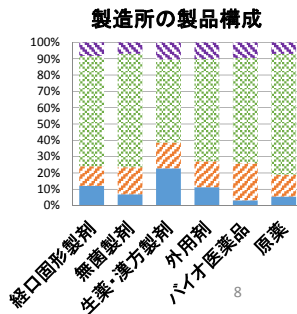
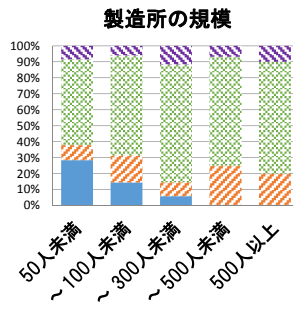
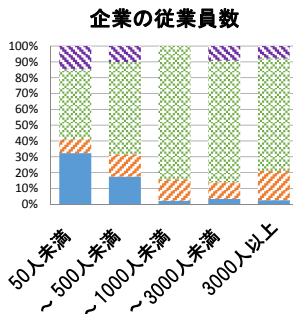
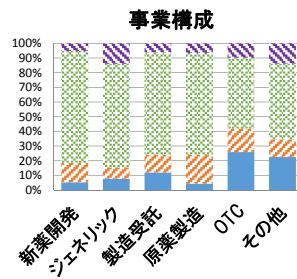
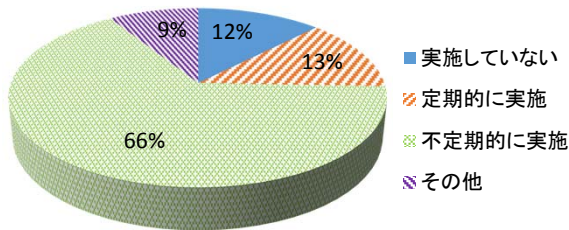
1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. アンケート結果から抽出された課題
4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメント管理モデル
 - ① 手順書類
 - ② 製品品質の照査を起点とした品質リスクマネジメントの考え方
 - ③ リスクアセスメントシートの活用
5. 今後の進め方

6

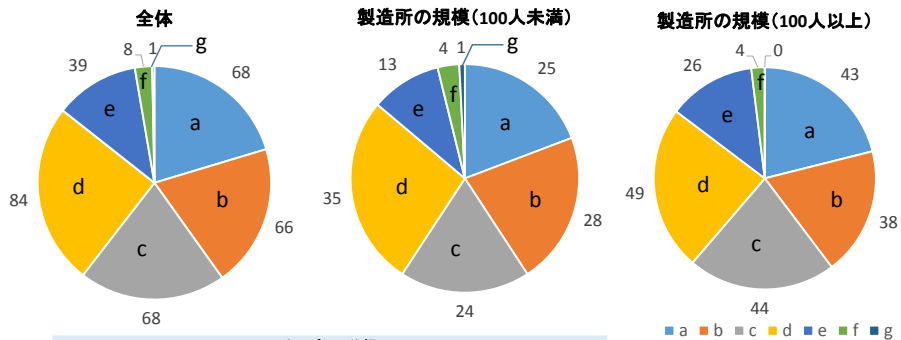
品質マニュアルの作成



品質リスクマネジメントの実施状況



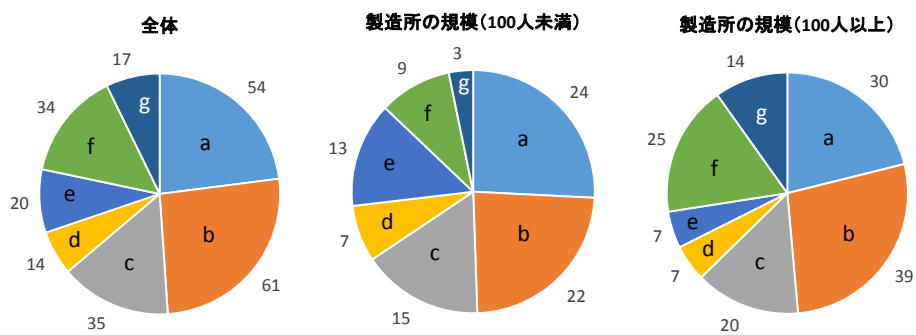
品質リスクマネジメントを活用するために障害となっている事例に関するコメントの分類



カテゴリ分類	
記号	内容
a	教育が徹底されておらず、ガイドラインの目的が理解されていない。
b	ガイドラインの目的は理解しているが、対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。そのため、ガイドラインを応用できない。
c	リソース(時間・人)が足りない。
d	参考となる基準が無い場合、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない。
e	経験不足。個人の技量が足りない。
f	既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。
g	その他。

9

医薬品品質システムを活用するために障害となっている事例に関するコメントの分類



カテゴリ分類	
記号	内容
a	教育が徹底されておらず、ガイドラインの目的が理解されていない。
b	ガイドラインの目的は理解しているが、対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。そのため、ガイドラインを応用できない。
c	リソース(時間・人)が足りない。
d	参考となる基準が無い場合、適切な評価方法・判断方法が分からず、潜在的なリスクの掘り起こしができていない。
e	経験不足。個人の技量が足りない。
f	既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。
g	その他。

10

品質リスクマネジメント、医薬品品質システムの課題

品質リスクマネジメントの課題

- ガイドラインの目的が理解されていない。
- 対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。
- 参考となる基準が無く、適切な評価方法・判断方法が分からない。

医薬品品質システムの課題

- ガイドラインの目的が理解されていない。
- 既存の手順書と手順書のリンクがうまくできない。
- 対象範囲が分からず有効な手順書が作れない。
- リソース(時間・人)が足りない。



これらの課題、問題点を解決するためのツール(管理モデル)を作成

11

目次

1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. アンケート結果から抽出された課題
4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメント管理モデル
 - ① 手順書類
 - ② 製品品質の照査を起点とした品質リスクマネジメントの考え方
 - ③ リスクアセスメントシートの活用
5. 今後の進め方

12

管理モデルのターゲット

医薬品品質システム、
品質リスクマネジメント
の導入が出来ていない製造所



- 対象範囲が明確化できる資料
- 参考となる基準の提供
- 既存の手順書との関連性

医薬品品質システムにおけるリスクマネジメント
を活用した継続的改善のモデルの提供

13

管理モデルの構築

医薬品品質システムにおけるリスクマネジメントを活用した継続的改善のモデル

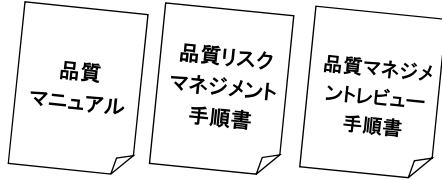
- 品質マニュアルの制定
- 品質マネジメントレビューの活用
- 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステムとして「製品品質年次照査」を活用する。

14

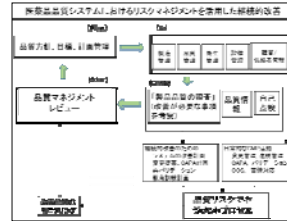
「管理モデル」の構成案

1. 「医薬品品質システム及び品質リスクマネジメントの管理モデル」について

2. 品質システム手順書案

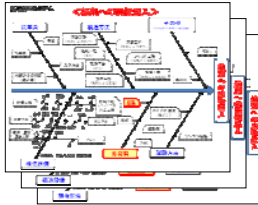


3. 品質リスクマネジメント概念図



4. 品質リスクマネジメント事例

リスクマネジメント対象



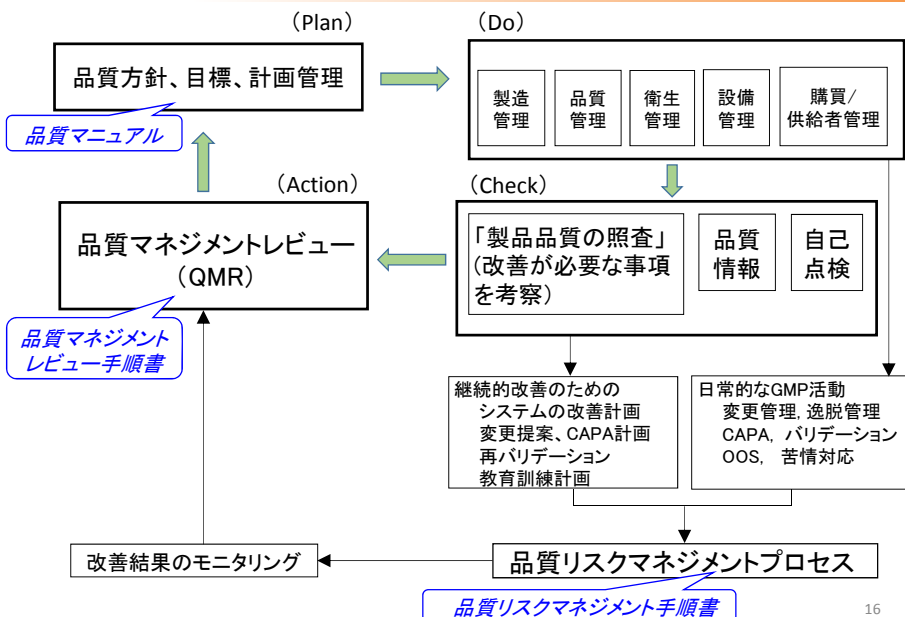
リスクアセスメント事例(リスクアセスメントシート)

リスクID	リスク説明	発生可能性	影響度	リスクレベル	対策
R001	原料の品質不良による製品の品質低下	高	高	高	原料の厳格な検査と代替品の確保
R002	製造工程での温度管理の失敗	中	中	中	温度管理装置の定期的な点検と作業者への教育
R003	包装作業時の混入	低	低	低	包装作業の厳格な監視と清掃の徹底

リスクID	リスク説明	発生可能性	影響度	リスクレベル	対策
R004	輸送中の振動による製品の破損	中	中	中	輸送容器の強化と緩衝材の使用
R005	品質管理データの誤入力	低	高	中	データ入力作業のダブルチェックとシステムエラーの修正
R006	設備の老朽化による精度低下	中	中	中	設備の定期的なメンテナンスと更新計画

15

医薬品品質システムにおけるリスクマネジメントを活用した継続的改善



16

目次

1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. アンケート結果から抽出された課題
4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメント管理モデル
 - ① 手順書類
 - ② 製品品質の照査を起点とした品質リスクマネジメントの考え方
 - ③ リスクアセスメントシートの活用
5. 今後の進め方

17

管理モデルで提供する手順書類

- ① 品質マニュアル
- ② 品質マニュアルの下位手順書
 - i) 品質マネジメントレビュー手順書
 - ii) 品質リスクマネジメント手順書

18

品質マニュアルの構成例

1. 目的
2. 品質方針
3. 医薬品品質システムの適用範囲
4. 医薬品品質システムにおける経営陣の責任
 - 4.1 上級経営陣の責務
 - 4.2 経営陣の責務
5. 医薬品品質システム
 - 5.1 品質計画の策定
 - 5.2 製造プロセスの稼働性能及び製品品質のモニタリングシステム
 - 5.3 是正措置及び予防措置(CAPA)システム
 - 5.4 変更マネジメントシステム
 - 5.5 外部委託作業及び購入原材料の管理
 - 5.6 自己点検
 - 5.7 教育訓練
 - 5.8 品質マネジメントレビュー
6. 達成のための手法
 - 6.1 知識管理
 - 6.2 品質リスクマネジメント

19

(品質マニュアル)

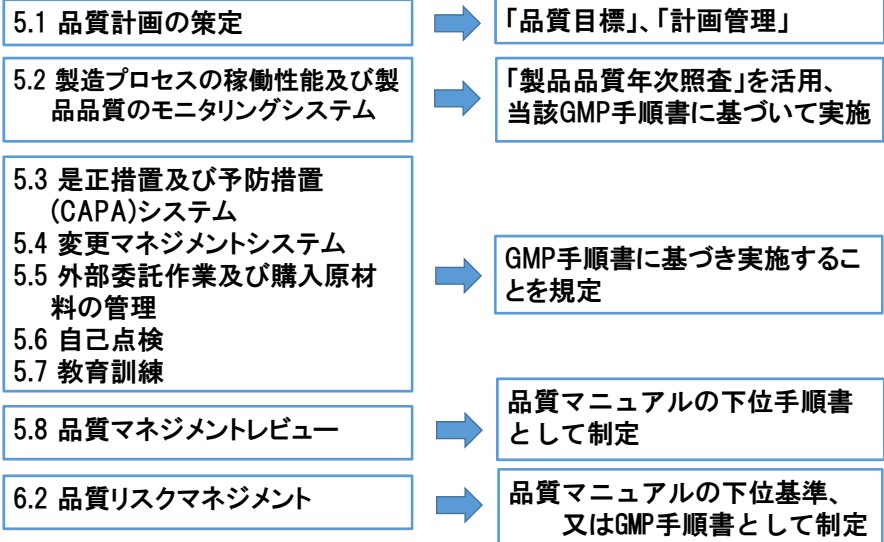
4. 医薬品品質システムにおける経営陣の責任

- 4.1 上級経営陣の責務(本手順書において上級経営陣は社長、生産本部長とする)
 - (1) 品質方針を確立する。
 - (2) 品質目標が規定され、及び伝達されることを確実にする。
 - (3) 医薬品品質システムが有効に機能していることを確実にする。
 - (4) マネジメントレビューを通じ、医薬品品質システムを統括管理する。
- 4.2 経営陣の責務(本手順書において経営陣は工場長とする)
 - (1) 医薬品品質システムの設計、実施、モニタリング及び維持に参画する。
 - (2) 医薬品品質システムの組織全体における実施を確実にする。
 - (3) 品質に関する有効な情報伝達及び上申プロセスを維持する。
 - (4) 医薬品品質システムに関連する役割、責任、権限及び相互関係を規定する。
 - (5) 品質マネジメントレビューを実行し、レビュー結果を評価する。
 - (6) 継続的改善を推奨する。
 - (7) 医薬品品質システムを維持し、十分でかつ適切な資源を決定し提供する。

20

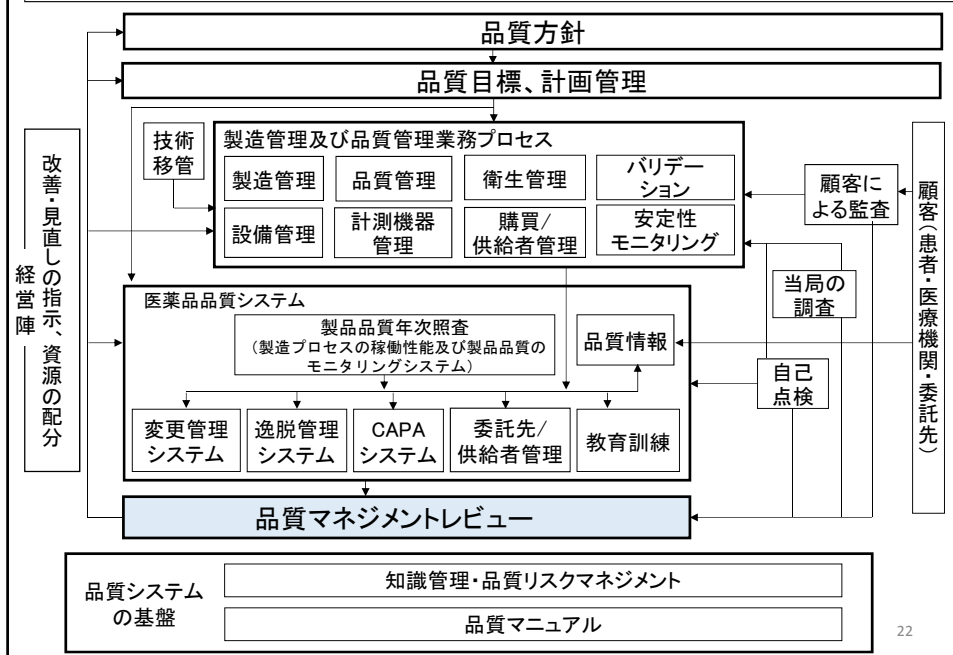
(品質マニュアル)
5. 医薬品品質システム

品質システムの各要素と各手順書類との関連



21

〇〇製薬株式会社△△工場における医薬品品質システムプロセスマップ



22

品質マネジメントレビュー手順書の構成例

1. 目的
2. 適用範囲
3. 責任体制
 - (1) 社長
 - (2) 工場長
 - (3) 品質部門長
 - (4) 品質マネジメントレビュー事務局の設置
4. 品質マネジメントレビューの実施
5. 品質マネジメントレビューでの検討事項
6. 品質マネジメントレビューの実施手順
7. 品質目標の策定と組織運営方針への反映

23

(品質マネジメントレビュー手順書)

3. 責任体制

- (1) 社長
全社における「品質マネジメントレビュー」に責任を有し、各工場のレビューの結果報告を受けるとともに、必要に応じて改善を指示する。
- (2) 工場長
工場長は、△△工場の品質マネジメントレビューの責任を有し、レビューの報告を受けるとともに、資源の見直しを含めた改善の指示を行う。
品質マネジメントレビュー結果をタイムリーに社長に報告する。
- (3) 品質部門長
△△工場の品質マネジメントレビューの運営責任を有し、品質マネジメントレビューでの報告事項及び指示事項を取りまとめる。
- (4) 品質マネジメントレビュー事務局の設置
△△工場の品質部門に設置する。

24

(品質マネジメントレビュー手順書)

5. 品質マネジメントレビューでの検討事項

- ①製品品質年次照査結果
製品品質に関する顧客満足度(苦情、回収等)
工程管理、製品品質管理(トレンド解析を含む)の結果と考察
変更の有効性評価の結果(CAPAの結果としての変更)
- ②品質システムの有効性評価
苦情管理、逸脱管理、CAPA及び変更管理の状況
外部委託作業の状況
リスクアセスメントの状況
- ③医薬品品質システムに影響を与える要因
新たな規制やガイドラインの発出
品質問題(自社内、外部環境)の状況
ビジネス環境の変化
開発の状況、技術革新の状況
承継や特許、商標に関する課題
- ④当局の査察結果及び回答の状況、社外監査・自己点検の結果
- ⑤前回のマネジメントレビューからのフォローアップ措置

25

(品質マネジメントレビュー手順書)

6. 品質マネジメントレビューの実施手順

- ・品質マネジメントシステムの改善方針
工場長は各部門からの報告事項に基づき、品質マネジメントシステムの実行状況を確認し、品質マネジメントシステムの改善方針を検討し、改善の指示を出す。
改善方針には以下を含める。
 - ①製造プロセス及び製品への改善指示
 - ②医薬品品質システムの改善指示
 - ③必要な知識の共有化
 - ④資源配分(見直し)、教育訓練の指示
 - ⑤品質方針及び品質目標の改訂
 - ⑥上級経営陣への報告、マネジメントレビュー結果の共有化(効果的な水平展開)

26

(品質マネジメントレビュー手順書)
6.品質マネジメントレビューの実施手順

・品質マネジメントレビュー結果の報告

品質部門長は品質マネジメントレビューの結果(指示事項含む)を報告書にまとめ、工場長が社長に報告する。

社長は工場長の改善方針に加え、以下の視点から改善の指示をする。

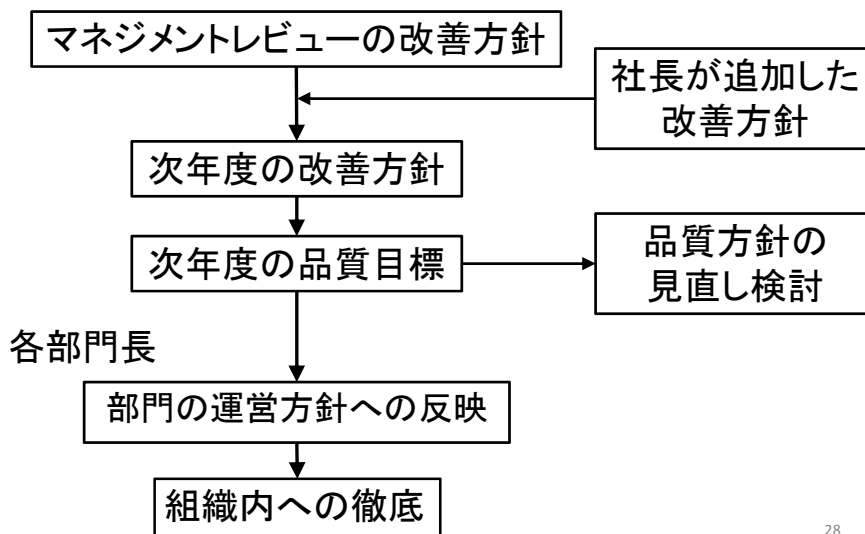
- ①医薬品品質システムの改善
- ②資源の配分、再配置
- ③品質方針及び品質目標の見直し



工場長からの改善方針と合わせ、
次期の改善方針とする。

27

(品質マネジメントレビュー手順書)
7.品質目標の策定と組織運営方針への反映



28

品質リスクマネジメントに関する実施手順の構成例

1. 目的
2. 責任
3. 品質リスクマネジメントの原則
4. 適用範囲
5. 方法
 - (1)品質リスクアセスメント
 - (2)リスクコントロール
 - (3)リスクコミュニケーション
 - (4)リスクレビュー

29

(品質リスクマネジメントに関する実施手順)

1. 目的

製品ライフサイクルにわたって、品質リスクマネジメントを実践することにより、効率的、効果的な継続的改善活動を推進するとともに、品質問題が生じた場合の意思決定を促進し、問題の改善をいち早く実施する。これらのことにより、製品品質の維持向上を果たし、患者を保護することを目的とする。

2. 責任

(1)品質リスクマネジメントの実践については、GMPを実践するすべての部門が担うものとし、医薬品品質システムの重要な要素として、その結果を品質マネジメントレビューに取り込み、経営陣に報告する責任を品質部門が負う。

(2)品質部門は、品質マネジメントレビューの結果を経営陣に報告した際、経営陣から指示された製品品質の改善についての活動を実行する責任を負う。

3. 品質リスクマネジメントの原則

本基準書に基づき品質リスクマネジメントを実施する上で、下記の原則を踏まえてマネジメント活動を行うこと。また、本基準書に関する教育研修を行う際に、必ず下記の原則を徹底すること。

(1)品質リスクの評価は、科学的知見に基づき、最終的に患者保護に帰結することを目的として行うこと。

(2)品質リスクマネジメントプロセスにおける労力、形式、文書化の程度は当該リスクの程度に相応していること。

(3)品質リスクマネジメントプロセスの全部又は一部のプロセスを、その目的に応じて計画し、実施し、結果とともに文書化すること。重要度に応じて適切なレベルの承認を得ること。

4. 適用範囲

GMPでの適用範囲としては、主に次のものが挙げられる。

逸脱処理、変更管理、品質情報処理、供給者管理、製品品質の照査、OOS処理、苦情、回収処理、等

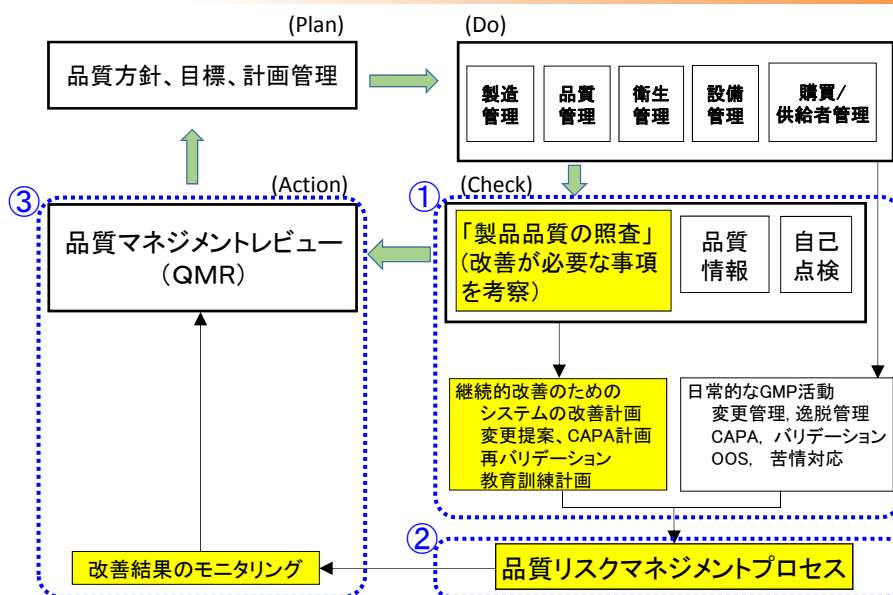
30

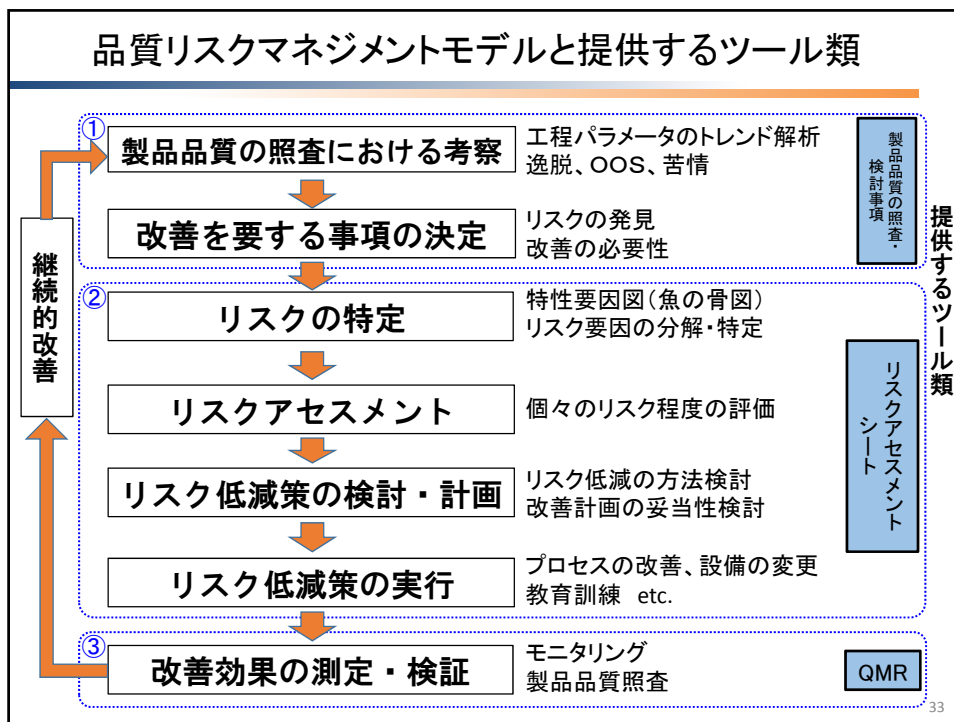
目次

1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. アンケート結果から抽出された課題
4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメント管理モデル
 - ① 手順書類
 - ② 製品品質の照査を起点とした品質リスクマネジメントの考え方
 - ③ リスクアセスメントシートの活用
5. 今後の進め方

31

医薬品品質システムにおけるリスクマネジメントを活用した継続的改善





目次

1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. アンケート結果から抽出された課題
4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメント管理モデル
 - ① 手順書類
 - ② 製品品質の照査を起点とした品質リスクマネジメントの考え方
 - ③ リスクアセスメントシートの活用
5. 今後の進め方

34

事例1 昆虫捕獲数の増加

〇〇年度
防虫・防鼠
年次照査

〇〇製薬株式会社
△△工場

リスクの発見

環境モニタリング結果

倉庫A ポイント⑤ 粘着トラップ 昆虫捕獲数

モニタリング(月)	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	Total
前年度(匹)	0	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	4
〇〇年度(匹)	0	1	2	4	4	4	3	2	0	0	0	0	20

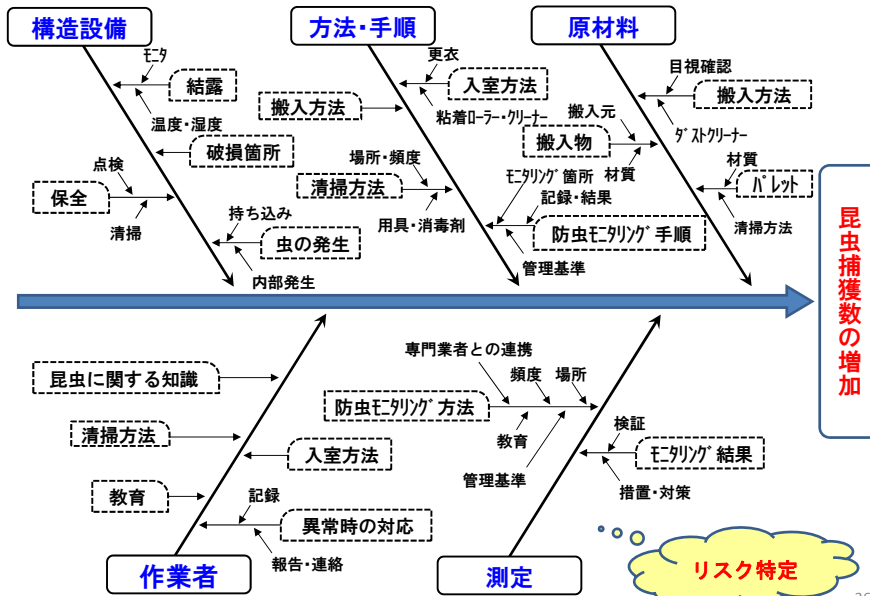
※アラート基準:5匹/月、アクション基準:10匹/月

〇〇年度の環境モニタリング結果から倉庫Aのポイント⑤において、前年度よりも昆虫の捕獲数が増加傾向であることが判明した。
 (昆虫調査の協力を依頼している専門業者の月次報告書においても、継続して虫が捕獲されているコメントがあったが、基準内であるため、特に対応はしなかった)

35

事例1 昆虫捕獲数の増加

<特性要因図>



36

事例1 昆虫捕獲数の増加 <品質リスクアセスメントシート①>

		リスク分析		リスク対応	
リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
構造設備	構造設備	室内の配管及びダクト等からの侵入・発生	3	<ul style="list-style-type: none"> 可能な限り清浄区域内に配管及びダクト等を設置しない。 設置する場合には露出部分を極力少なくする。 清掃が容易な構造とする。 清掃する場合には清掃手順、頻度等を手順に規定する。 	<ul style="list-style-type: none"> 清掃記録の確認 環境モニタリングによる傾向評価
		外部との気密性(バリア性)不良による昆虫の侵入	4	<ul style="list-style-type: none"> 天井、壁、床及び配管部等のシール性の確認 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリングによる傾向評価 シール部分の定期的な点検
		防虫防風有効な構造設備を有していない	1	<ul style="list-style-type: none"> 防虫・防風対応に関する専門家の指導 防虫・防風構造への改修実施 	<ul style="list-style-type: none"> 対応が必要な構造設備リスト・改修計画の進捗確認
		虫の発生源、生息場所となるクラックがある 虫の侵入箇所となる隙間がある	4	<ul style="list-style-type: none"> 定期的な補修の実施 	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果の定期的なレビュー実施
	作業室環境	昆虫の持ち込み・内部発生	3	<ul style="list-style-type: none"> 清掃、消毒の実施 温度・湿度管理の見直し 副室(緩衝室)の設置要否の検討 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の確認 防虫・防風管理記録の確認

37

事例1 昆虫捕獲数の増加 <品質リスクアセスメントシート②>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
方法・手順	防虫管理	管理不足による汚染	4	<ul style="list-style-type: none"> 管理手順書の作成・見直し 管理基準の設定・見直し モニタリング方法の見直し 改善措置方法・検証方法の見直し 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の確認及び照査
		モニタリングを実施していない。	1	<ul style="list-style-type: none"> 専門業者等を活用して昆虫相診断を実施し、それに基づく管理手順を定めモニタリングを実施する。必要に応じて、手順を見直す。 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果の定期的なレビューの実施
		モニタリング記録がない	1		
		モニタリングの管理基準が定められていない/不十分	4		
	モニタリング場所の妥当性が検証されていない。	1	<ul style="list-style-type: none"> 適切な清掃方法及び頻度等の手順を定め、清掃を実施し記録を残す。 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検の実施 環境モニタリング結果の確認 	
	清掃方法	清掃されていない。			3
		清掃用具が不十分			
清掃方法/清掃頻度が手順化されていない、あるいは不適切					
清掃記録、清掃確認記録が整備されていない、あるいは不十分					
清掃に関する教育が実施されていない。					

38

事例1 昆虫捕獲数の増加 <品質リスクアセスメントシート③>					
リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
原材料	持ち込む物	原材料搬入の際に虫が侵入する	1	<ul style="list-style-type: none"> 搬入物動線の規定 搬入前に外装を清掃 専用パレットへの積み替え 外部環境との遮断 持ち込み禁止物の基準書への規定 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果による傾向評価
		不適切なもの(木製品等)の持ち込みによる作業環境の汚染	1		
	パレット管理	パレットからの昆虫の持ち込み	1		
作業員	衛生管理	外部から作業服に付着していた虫を持ち込む	1	<ul style="list-style-type: none"> エアシャワーの設置 粘着ローラー・クリーナーの設置 	<ul style="list-style-type: none"> 環境モニタリング結果による傾向評価
		床、壁、天井の剥がれや傷に気付かないか、気付いても気にしない	4	<ul style="list-style-type: none"> 破損有無のチェック方法 補修要領(破損発見時の処置方法等)の手順化 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検の実施 定期的な破損確認の確認
	行動管理	作業エリア内で虫を見つけても報告(処置)しない	1	<ul style="list-style-type: none"> 手順書の整備、教育訓練の実施 	<ul style="list-style-type: none"> 自己点検の実施

39

事例1 昆虫捕獲数の増加 <品質リスクアセスメントシート④>					
リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
測定	モニタリング	モニタリングされていない	4	<ul style="list-style-type: none"> 製品リスクと工程リスクに応じて、また、科学的根拠に基づいて適切なモニタリング手順及び管理基準、異常時の対処方法を定め、モニタリングを実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 防虫モニタリング結果をレビューする。
		モニタリング方法が不適切			
	アラート、アクションのレベル設定とレベル逸脱時の対処方法がない/不適切/不十分				
測定	防虫管理	モニタリング教育が実施されていない	1	<ul style="list-style-type: none"> モニタリングの範囲、方法、管理基準、是正措置及び予防措置等、防虫管理戦略について規定した防虫管理手順を規定し、製造所において防虫管理を実施する。 	<ul style="list-style-type: none"> 定期的なモニタリングの傾向評価
		防虫管理を実施しておらず、環境及び製品が汚染される			
		防虫モニタリング結果を検証し、対策を実施していないため、環境が改善されない	3	<ul style="list-style-type: none"> モニタリング結果、異常が認められた場合は原因を調査し、是正する。 モニタリングされた昆虫は可能な限り同定を行い、その結果を原因究明及び対策に有効利用する(内部発生型の昆虫の場合は清掃方法の見直し、外部からの侵入型の昆虫の場合には、ヒト、モノの動線の見直し等)。 	<ul style="list-style-type: none"> 継続的なモニタリングによる傾向評価

40

事例1 昆虫捕獲数の増加 リスク低減策の検討・計画～実行、改善効果の検証

品質リスクアセスメントシートを活用したリスク分析の結果、
本事例において製品品質の影響評価レベルが4(影響がやや大きいレベル)
以上とした項目に注目し、リスク低減策を検討し、以下のようにまとめた。

<対策(リスク低減策)>

- ①定期的に作業室のバリア性、破損箇所の有無を調査するための確認方法(手順)を作成し、運用を開始する。
- ②防虫管理手順(防虫モニタリング手順)の管理基準(例えば、アラート値連続時の措置等)の見直し、および作業員、防虫担当者へ教育を行う。

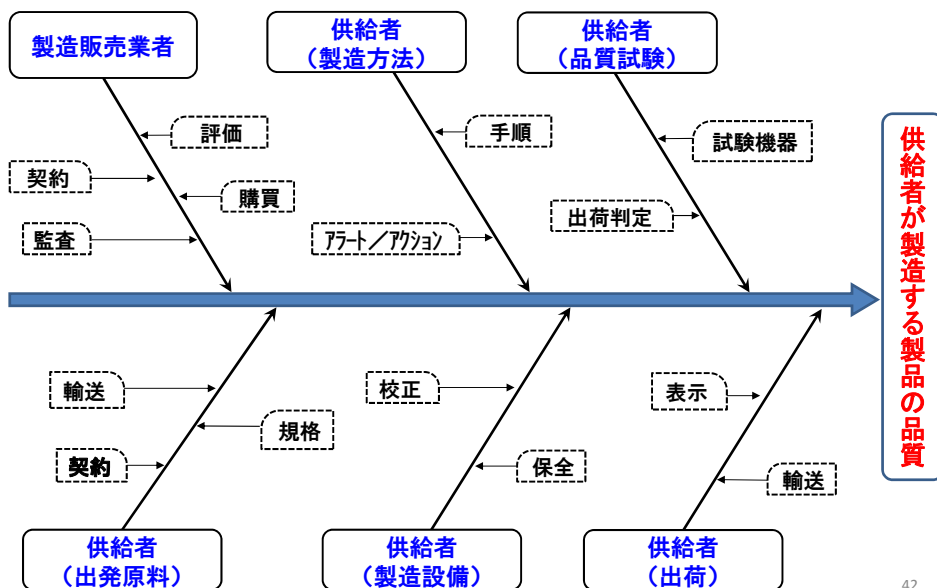
リスク低減策の実行

改善効果の確認として、モニタリングを実施し、
その結果の確認、レビューを行い、継続改善を図る。

41

事例2 供給者が製造する製品の品質

<特性要因図>



42

事例2 供給者が製造する製品の品質 <品質リスクアセスメントシート①>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
製造販売業者	評価	供給業者を適切に選定していない	5	供給業者の選定手順	選定手順の見直し
		採用時の品質評価が不十分のため品質に問題を生じる	5	原業の評価手順	品質評価内容の見直し
		製造業者への品質試験方法を十分に転載していない	5	製造所に対する技術移転の手順を作成する	技術移転方法の見直し
	購買	原業価格、管理コストを十分評価していないため納入時にトラブルが発生する	2	原業供給価格及び管理費用の評価	選定方法の見直し
		購買部門、品質保証部門、品質試験部門間の業務分掌が不明確で、納期遅延や供給者の逸脱情報を共有できず、入庫が遅延する	2	各部門間の職務分掌を明確にし、情報を共有する会議を開催する	会議議事録の確認
	契約	製造販売業者と供給業者間の情報交換が不足しており、安定供給に不安がある	3	供給者との連携、取り決め書を充実させる	取り決め内容の定期的な見直し
取り決め書に監査に関する事項が十分に記載されておらず、供給者監査を拒否される		3	取り決め書の充実	取り決め内容の定期的な見直し	
監査	監査の際に、供給者の管理不足を把握できず、事前に逸脱の発生を察知できない	3	監査担当者のスキルアップ	講習会、実地訓練の記録	

43

事例2 供給者が製造する製品の品質 <品質リスクアセスメントシート②>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
供給者 (出発原料)	契約	出発原料メーカーとの取り決めがなく、突然出発原料の入庫がストップ	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料メーカーの監査ができず、管理状況を把握できず、突然入庫が停止	5	出発原料メーカーと供給者間の取り決め締結	実地監査時の取り決め内容の確認
	規格	出発原料の規格が緩く、受入試験不適になり、製品の供給が停止	5	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
		出発原料に異種品、異物が混入しており、使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認
輸送	出発原料の輸送時に変質し、製造に使用できず、製品の供給が停止	3	同上	実地監査時の取り決め内容の確認	
供給者 (製造設備)	保全	設備メンテナンス計画がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	実地監査時のメンテナンス計画の確認	実地監査による評価
		設備メンテナンスを行う技量がなく、設備故障が発生し、納期遅延や供給停止が発生	2	同上	実地監査による評価
		経営陣の理解が得られず老朽化した設備トラブルが発生し、納期遅延や供給停止が発生	1	購買部門や監査による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	校正	校正されていないため製品品質が一定せず規格を逸脱し、製品の供給が停止	3	実地監査による校正対象機器リストの記録の確認	実地監査

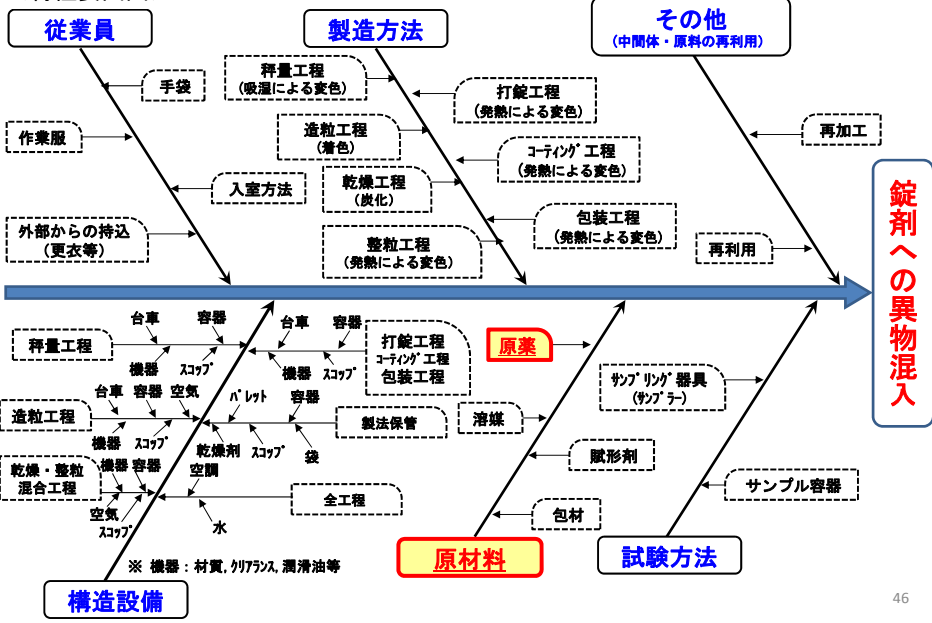
44

事例2 供給者が製造する製品の品質 <品質リスクアセスメントシート③>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること /もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
供給者 (製造方法)	手順	製造手順が不明確なため製造品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	5	製造工程のレビュー確認	実地監査
	アラート/アクション	製造工程(アラート/アクション)を設定していないため、製品品質が一定せず、規格を逸脱し、製品の供給が停止	2	製造工程管理記録の確認	実地監査
供給者 (品質試験)	設備	試験機器のメンテナンス計画がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス計画の確認	実地監査
		試験機器をメンテナンスする技量がなく、試験機器が故障し、試験ができなくなる	1	メンテナンス担当者の教育内容の確認	実地監査
		経営陣の理解が得られず、試験機器の更新ができず、出荷ができなくなる	1	購買部門や監査による協力要請	メーカーの反応を確認し、状況により他社探索
	出荷判定	品質試験のOOS/OOTの手順が不十分のため、OOTの製品が出荷される	5	品質試験手順の確認	実地監査
		製造工程管理値、品質試験のトレンド分析が不十分のため、規格ぎりぎりの値の製品が出荷され、受入試験で不適となる	5	品質試験手順の確認	実地監査
供給者 (出荷)	輸送	輸送中に品質が劣化し、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に輸送条件を明記	取決め書の定期的な見直し
	表示	取決めと異なる表示がされ、受入試験で不適となる	3	取り決め内容に明記	取決め書の定期的な見直し

事例3 錠剤への異物混入

<特性要因図>



事例3 錠剤への異物混入 <品質リスクアセスメントシート>

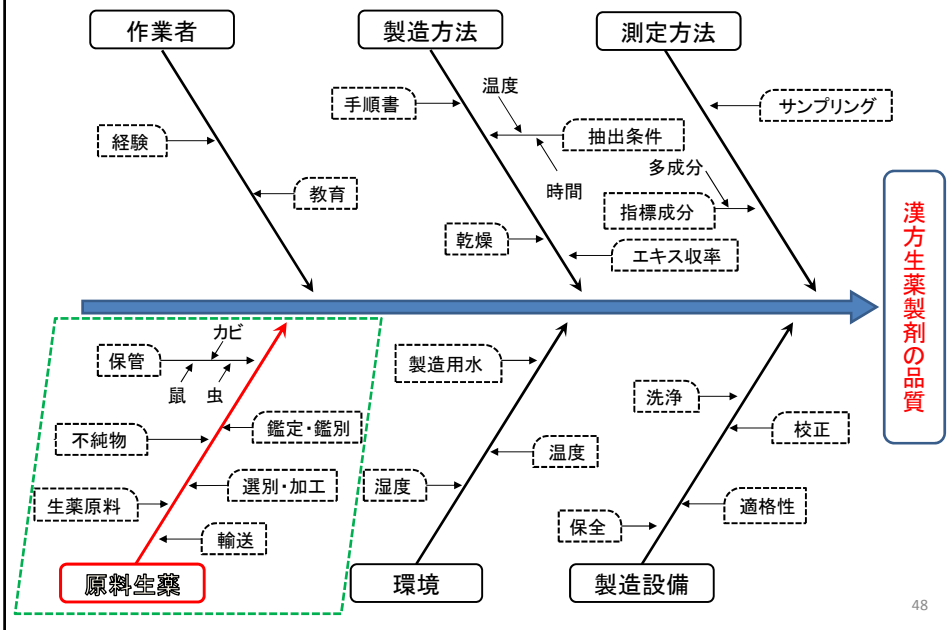
<例:原材料(原薬由来の異物が混入する)>

リスク カテゴリー	要素	製品品質に影響を 与えること/事象	重要度 (重大・中等度・軽度) (小 1,2,3,4,5 大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の 評価方法
原材料 (Materials)	原薬(API)由来の 異物が混入する	最終製品の 外観品質	3	APIの製造工程管理(異物管理の項の追加)	最終製品の 外観品質 の確認
			4	APIの最終製造工程での篩過の付与	最終製品の 外観品質 の確認
			4	製剤製造前のAPIの外観確認	最終製品の 外観品質 の確認
			5	製剤製造前のAPIの篩過の付与	最終製品の 外観品質 の確認
			(最終製品の 外観品質 の内容)	最終製品の 外観品質 の確認	
		交差汚染(の管理)	3	製品間のラインクリアランスの確保	構造設備の確認
			2	製品毎の製造日程(日程間隔)の確保	製造日程の確認
			4	工室間の差圧管理	構造設備、特に空調管理の確認
		製造機器の洗浄性(機器の清浄度)	(最終製品の 外観品質 の内容)	最終製品の 外観品質 の確認	
			4	異物の混入(worst case)を想定した洗浄方法の確立	最終製品の 外観品質 の確認、洗浄val.での洗浄方法の妥当性確認
異物とAPIのInteractionによる製品性能の変化(不純物の増加、安定性の低下等)	4	(最終製品の 外観品質 の内容)	最終製品での理化学試験及び安定性試験での確認/評価		

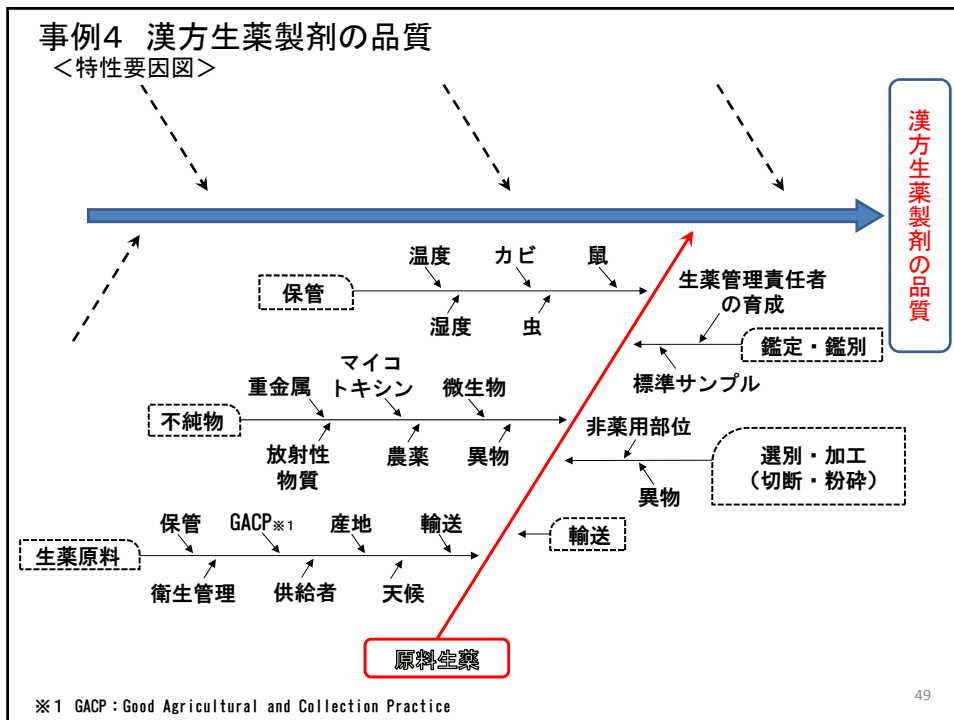
47

事例4 漢方生薬製剤の品質

<特性要因図>



48



事例4 漢方生薬製剤の品質 <品質リスクアセスメントシート①>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の管理	原料生薬の供給者のGACP関連事項(原産国・地域、該当する場合は栽培、収穫時期、採取手順、乾燥条件、使用農薬、放射性物質による汚染など)の管理。	4	産地視察等で産地、供給者情報の集積を行う。 (農薬の使用記録、産地の汚染(土壌、周囲環境、水など)、栽培状況等) 供給者がGACPを遵守しているか確認する。 買付け見本を入手して、品質評価を行う。 情報不足分を補うために、必要な試験項目を設定する。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。
	生薬品質のバラツキ	収穫年、産地、気象条件等による生薬品質のバラツキ。	3	買付け見本による確認。 供給者からの情報収集。 産地、供給者のバラエティの検討。	試験結果の確認と定期照査(品質の照査)。

50

事例4 漢方生薬製剤の品質 <品質リスクアセスメントシート②>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	原料生薬の鑑定	原料生薬の鑑定評価が適切に実施されていない。	5	生薬の専門知識と鑑別能力を有する生薬管理責任者を設置する。	鑑定の実施記録の照査。 鑑定手順の照査。 教育記録の照査。
				鑑定の方法の手順を整備する。 他の評価系を検討する。	
	加工	生薬原料の選別が不適切なため、非薬用部位や異物が混入している。 生薬原料の加工条件(洗浄、乾燥、刻み等)が不適切なため、原料生薬の品質に影響を与える。	3	生薬原料業者を含む供給者への教育、供給業者との取決め。 外観検査の適正化。	性状確認や純度試験の実施。 定期的な査察。
				産地視察による確認。 加工方法の手順を明確にする。 採取、収穫物の洗浄に用いる水の管理方法を規定する。 洗浄後の乾燥までの時間とその方法を規定する。 加工場所の衛生管理方法を規定する。 供給業者との取決めや教育。	供給された原料生薬の品質について、定期照査を行う。 必要に応じて、供給者への指導、または再選定を行う。 定期的な査察。

51

事例4 漢方生薬製剤の品質 <品質リスクアセスメントシート③>

リスクカテゴリー	要素	製品品質に影響を与えること/もの/事象	製品品質への影響評価 1(小)~5(大)	リスク低減策	リスク低減策の有効性の評価方法
生薬の品質管理	保管	保管管理が不適切なため、鼠が侵入する。 保管管理が不適切なため、虫の侵入・発生及び食害を受ける。 保管管理が不適切なため、カビの発生や変質を受ける。	2	保管設備の改善。 防鼠に関する専門家の指導。 防鼠モニタリングと対策の実施。 供給業者との取決め。	保管設備や保管方法の確認。 定期的な生薬の点検。
				保管設備の設置。 防虫に関する専門家の指導。 防虫モニタリングと対策の実施。 保管中の温度管理。 供給業者との取決め。	保管設備や保管方法の確認。 定期的な生薬の点検。 保管設備の温度モニタリング結果の確認。
				生薬ごとに適切な条件下で保管。 温湿度モニタリング。 壁から一定間隔を空けて保管。	保管設備や保管方法の確認。 定期的な生薬の点検。 保管設備の温湿度モニタリング結果の確認。
	輸送	コンテナの構造や輸送中の管理が不適切なため、鼠の侵入や食害を受ける。 コンテナの構造や輸送中の管理が不適切なため、虫の侵入・発生及び食害を受ける。 輸送中の結露や雨水の侵入により、カビが発生する。	1	輸送中のコンテナや容器の構造改善。 輸送時の扉の開放の禁止。 輸送業者との取決め。	受け入れ時の荷姿や生薬の確認。
				輸送中のコンテナや容器の構造改善。 輸送時の扉の開放の禁止。 輸送業者との取決め。	受け入れ時の荷姿や生薬の確認。
				集積地での露天放置の禁止。 輸送業者との取決め。	受け入れ時の荷姿や生薬の確認。

52

目次

1. 研究の目的
2. 研究の方法
3. アンケート結果から抽出された課題
4. 医薬品品質システム及び品質リスクマネジメント管理モデル
 - ① 手順書類
 - ② 製品品質の照査を起点とした品質リスクマネジメントの考え方
 - ③ リスクアセスメントシートの活用
5. 今後の進め方

53

今後の予定

医薬品品質システムの導入、品質リスクマネジメントの活用を促進、定着させるための情報(問題点を解決するための情報)を提供することを予定している。

1. 情報の形式:
手順書のモック、ツール等
2. 取りまとめ方法:
 - 1) 既存の通知を運用するための手順書等(品質マニュアル、品質マネジメントレビュー、品質リスクマネジメント)のモックの作成。
 - 2) 上記の具体的活動例として、製品品質照査を起点としたリスクアセスメントからリスクマネジメント、マネジメントレビューを通じた継続的改善(PDCAサイクル)の活用例の提示。
3. 成果物の位置づけ:
研究班としては、取り纏めた成果物を通知又は事務連絡として発出したいと考えている。

54

ご清聴ありがとうございました

第 85 回 Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group 参加報告

参加者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部
医薬品品質管理課 川北弘之、池山雄介

日程：平成 29 年 2 月 14 日～2 月 16 日

場所：欧州医薬品庁（European Medicines Agency）

概要：

メンバーは欧州（EEA）各国、オブザーバーとして EDQM、オーストラリア、カナダ、イスラエル、ニュージーランド、スイス及び日本が参加した。今年度もオブザーバーとして会議に参加し、GMP/GDP に関する EMA 及び欧州各国の活動及び関心事項について学ぶことができた。欧州内で行われている各種ガイドラインの作成及び改訂作業の最新動向を知ることができ、日本の GMP 調査手法等への応用を検討するのに有用な情報であった。また、今年度は日本の医薬品製造に関する薬事規制や PMDA の活動状況について報告した。本会議への参加は、国際整合性を確保するために必要不可欠な活動の一つであり、今後も継続して参加することが望まれる。

主な議題及び内容は以下のとおり。

➤ Matters arising from the previous meeting

- ✓ Impact of GMP on MAHs：承認取得者への GMP（日本でいう GQP に相当）について、2016 年 12 月にパブリックコンサルテーションが終わり、現在確認中とのこと。6 月にリフレクションペーパーが提出される予定。
- ✓ Data integrity: Collaboration with GCP and PhV IWGs：データ完全性に関して GxP 用のガイドラインを作成中であり、PIC/S でも GCP への適用を検討しているとのこと。
- ✓ Harmonised approach to warning letters and compliance management：EU 内での情報シェア手順について紹介され、IWG 内で合意された。
- ✓ UNICEF proposal for information sharing：ラピッドアラートシステム等、PIC/S を通じて UNICEF との情報共有について協議中とのこと。

➤ Work Plan

- ✓ 2018 年の Inspection Working Group meeting は、2/27～3/1、6/4～6、9/4～6、12/4～6 の日程で合意された。
- ✓ Q&A for producing WFI by RO(PhEur) and Biofilm のドラフトが示され、webinar を検討中。本 Q&A は 4 月発効予定とのこと。

➤ **GMP and GDP Guidance**

- ✓ **Revision of Annex 1 briefing note** : 落下菌のプレートの暴露時間が短い場合に、基準補正を行うかの議論について、しない意見が優勢であることが情報提供された。PST の頻度より製造頻度が低い製品 (ATMP 等) について、PST の頻度を下げることが許容するかについて、議論の中で、製造頻度が低いとそもそも工程が不安定という反論があった。
- ✓ **Real time release testing (Annex 17) : RTRT** について、マスタープランを要求事項とする予定。パラメトリックリリースの適用範囲を PhEur に従った最終滅菌製品 (EO 滅菌が除かれている) としているので、PIC/S には受け入れにくいかもしれないとのこと。
- ✓ **GMP for importers of medicinal products (Annex 21)** : 輸入に関するガイドラインで、ドラフトが紹介された。Importation が物理的な輸入のことと定義された。実際に輸入する業者と輸入バッチを承認する業者が別の場合もあるのでそれぞれの活動を明確化する。CTM も基本的にこのガイドに従うことになるが EU 内での試験は必ずしも必要ではないなど適用される箇所と適用されない箇所がある。API や賦形剤への適用について検討するとのこと。QP の Outsource について議論 (Annex16 に関連、QP による出荷判定) があったが、国によって制度に違いがあるようであった。

➤ **Harmonization of inspections in the EEA**

- ✓ **GMP certificates for multi-product API sites** : 既承認のサイトで新しい API を作る場合、査察なしに書面評価で GMP certificate の品目リストに加えるための条件を規定した手順書の改訂案についての議論がされた。
- ✓ **Common understanding of CoUP with regard to validity period of GMP certificates** : 3 年毎に査察をすることがいずれの当局についてもリソース的に困難な状況であり、GMP certificate の有効期間延長のルールについて議論された。
- ✓ ドイツ、ポーランド、イギリスから GMP の運用に関して問題提起がされ、活発な議論がされた。

➤ **Union Procedures**

- ✓ **Continued supply following GMP or GDP non-compliance: impact on relevant Union procedures** : 不適合通知が出た際に欠品の回避などを理由に製品の出荷を続けてよいかどうか、国によって差がある。国によってはこのような出荷は QP の犯罪行為とされる国もある。QP が出荷を許可してもよい条件を不適合通知に明記する案が示された。QP Association に意見徴収予定とのこと。
- ✓ **MIA interpretation document: definition of biological testing** : GMP Certificate の生物学的試験についてのカテゴリーについて議論がされた。例えば ELISA test

は細胞培養などを行わずキットで実施するので、Biological test というよりも Chemical/ Physical Testing としてよいのではないかという提案がされ、特に反論はなかった。

- ✓ Revision of Union procedures for Rapid Alerts and Quality Defects and associated guidance : 各国当局が使用する品質不良のクラスわけ、回収等のアクションの決定等のガイダンス案が紹介された。
- ✓ Procedure for handling falsification in the context of GMP/GDP compliance : 査察中に不正を発見した場合の手順案について紹介された。

➤ Liaison with other groups

- ✓ Update from PIC/S : 活動予定として、expert circle API (5-7 April、オーストラリア) と Human Blood, Tissues, Cells and ATMPs (26-28 June、韓国) の紹介がされた。
- ✓ QP declaration: CMDh questions on conflict of interests : MAH の QP が発行する API サイトの QP declaration の信頼性確保に関し、MAH の責任の明確化や MAH への査察等について議論がされた。QP audit 能力の向上について、MAH と業界団体への問いかけや、ガイドラインの必要性について協議された。
- ✓ ICH Q12 Lifecycle Management : ICH Q10 を製造所と MAH に適用しようとしているが、MAH に求められる GMP がない。なお、MAH に対する査察のリソースもない。MAH が製造を外注するトレンドが進んでおり、MAH と製造所とのコミュニケーション不足がよく認められるとのこと。製造業者が承認書からの変更を行っても届出が不要となると、査察に行っても変更したのかどうか査察官が把握すること自体が出来ないのではないかという懸念もあがっていた。
- ✓ EDQM inspection program : 2016 年は 40 サイトを査察 (主にインド、中国) し、うち 7 件が不適合であったことが報告された。リスクの高いサイトを選んでいるが、設備の不備による汚染リスクといった過去みられた不備内容ではなく、品質システムの問題といったように、不適の内容が変わってきているとのこと。なお、各国の GMP レベルが上がってきている旨報告された。

➤ Any Other Business

- ✓ 航空機や船舶に設置する救急キットの輸入販売承認について共通ルールの提言があり、議論されていた。各国により規制が異なる模様であった。

➤ 今後の EU GMDP IWG の開催予定

- ✓ 2017 年 5 月 30 日～6 月 1 日
- ✓ 2017 年 9 月 25 日～27 日 (Joint with QWP on September)
- ✓ 2017 年 12 月 5 日～7 日 (Meeting with Interested Parties 6 December)

1.2 医薬品製造業許可情報及び外国規制当局よりの医薬品製造に関する登録等の取得状況。

1.2.1 医薬品製造業許可情報

許可証の写し：添付資料 1 参照。

1.2.2 規制当局に承認された活動及び規制当局への登録の情報

国内：製造業許可を取得している。原薬、原薬中間体、非無菌製剤・非無菌製剤の製剤化工程（一次包装工程、二次包装工程・表示・保管を含む）

米国：FDA に登録されている。原薬及び非無菌製剤の製剤化工程、原薬及び製剤の輸出

欧州：原薬の製造及び輸出（イタリア向け）

1.2.3 当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

非無菌原薬、固形製剤、注射剤

一覧は添付資料 2 参照。

1.2.4 過去 5 年間の行政機関からの査察の状況

行政機関名（国名）	時期	対象品目名	結果	実地か書面かの別

1.2.5 GMP 証明

当該製造所で製造している品目の GMP 証明を添付資料 3 に添付した。

1.3 当該製造所において行われている医薬品以外の製造行為

[該当しない場合]

当該製造所においては医薬品以外の以下の製品は製造していない。

医療機器

医薬品以外に使われる化学製品

化粧品

家庭用清掃用品及び衛生用品

殺虫剤、除草剤

[該当する場合]

当該製造所においては医薬品以外の以下の製品を製造している。

医薬品以外に使われる化学製品

2. 品質マネジメントシステム

2.1 当該製造所の品質マネジメントシステム

2.1.1 当該製造所で運用されている品質マネジメントシステムの概要及び参照している基準

当該製造所の品質マネジメントシステムは GMP 省令その他の関連規則、通知及び米国 cGMP、PIC/S GMP に従い〇〇株式会社〇〇製造所品質マニュアルを最上位の文書とし、その下に各種基準書、手順書が制定されている。

内容としては品質方針、品質マネジメントに係る組織、文書管理、職員の適格性・衛生管理・教育訓練、製造管理、品質管理、構造設備の衛生管理、構造設備の適格性確認・バリデーション・メンテナンス、変更管理、逸脱管理、品質に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検、マネジメントレビュー等により構成されている。

品質マニュアルは ISO-9000 シリーズのカレント版を参照している。

2.1.2 上級経営陣を含む品質マネジメントシステムの維持に関する責任体制。

当該製造所の品質マネジメントシステムに関する組織は添付資料 5 の〇〇株式会社〇〇製造所 GMP 組織図に示されている。上級経営陣及び経営陣は、〇〇に責任を持つ。

品質保証部長が製造管理、品質管理に係る業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督を行っている。品質保証部長は変更管理、逸脱管理、品質に関する情報及び品質不良等の処理、回収処理、自己点検等に関して責任を有している。

2.1.3 認証機関による認証の取得状況

当該製造所は ISO-9001 の認証を取得している。認証登録証の写しを添付資料 6 として添付した。

ISO-9001

認証年月日：

認証の範囲：

認証機関の名称：

2.2 最終製品の出荷判定手順

2.2.1 出荷判定者の資格要件

製造所からの出荷判定者の任命については品質管理基準書第〇章に規定されており、品質保証或いは品質管理の実務〇年以上の経験を有し、薬機法、GMP 省

令等の法令の教育訓練を受けている者を品質保証部長が任命している。

2.2.2 出荷判定及びバッチ証明の手順の概要

①製品のロットの製造が終了すると品質保証部が包装工程も含めた製造記録を照査し、その結果を出荷判定者に提出する。

②品質管理部は当該製品のロットの試験検査記録の照査を行い、その結果を出荷判定者に提出する。

③出荷判定者は製造記録及び製造管理記録書、試験検査記録及び品質管理記録書の照査を行い、その結果を出荷判定書に記載する。

④使用した全ての原材料の使用許可判定結果はコンピュータの◆◆システムにより管理されている。OOSの結果があると品質保証部に連絡されるようになっているので、品質保証部担当者は、◆◆システムにおいてそのようなイベントが無いことを確認して出荷判定書に確認の結果を記録する。

⑤品質保証部担当者は、当該ロットに影響のある変更管理、逸脱管理があったことが製造記録及び試験検査記録に記載されていた場合、また記載がなくても◆◆システムにてそのような変更管理、逸脱管理が発生していないかを確認し、そのような事象があった場合、当該ロットの出荷判定への影響を評価し、その結果を出荷判定書に記録する。

⑥出荷判定者は、以上の照査の結果当該ロットの出荷判定において問題となるような所見が無いと判断した場合、出荷判定書の出荷判定の欄に判定結果を記入し、署名を行う。

⑦出荷判定者は出荷判定の結果をコンピュータの■■システムに入力する。■■システムで出荷可のステータスになっていない製品は出荷作業ができないように電子的にロックされている。

なお、本製造所は、出荷判定者は1名が担当している。

⑧本製造所では、Process Analytical Technology (PAT)は使用していない。/使用している。

2.3 供給業者及び委託業者の管理

2.3.1 サプライチェーンの確立/掌握及び外部業者に対する監査プログラムの概要

製造販売業者との取決めは、各業者の手順に従い管理されるが定期及び必要に応じて内容の見直しを行っている。

供給業者及び委託業者の選定・承認、承認された業者の管理については、原材料の製品品質に対するリスク評価の結果に応じてクラス分けがされ、各クラスについて実施する内容が規定されている。選定時及びその後の管理において監査を行う事となっているが、クラスに応じて実地および書面での監査を選択することとなっている。

2.3.2 委託業者及び原薬、その他重要原材料の供給業者の適格性確認システムの概要

上記 2.3.1 項に記載の手順書に従い、新規業者についての適格性確認及び既存業者に対する継続的評価を行う。ただし、原薬については、製造販売業者が実施した調査報告書を受領し、評価する。

2.3.3 供給業者が製造した品目についての TSE（伝達性海綿状脳症）に関するガイドラインへの適合を確実にするための対策

原材料については、生物由来原料基準に適合していることを確認し、同基準を遵守して管理している。

2.3.4 模造品/偽薬のバルク製品（例えば未包装錠剤）、原薬、或いは添加剤である事が疑われるか或いは判明した場合の対応

直ちに当該品を隔離するとともに逸脱処理手順に従い発見部署が逸脱報告を発行する。その後は当該手順書に従い処理を進めるが、先ず、他のロットについても同じ疑いが無いか調査をし、影響を受ける範囲を確定する。模造品/偽薬の場合は速やかに製造販売業者に通告を行い、指示を仰ぐ。

2.3.5 製造及び試験検査に関して外部の科学的、分析或いはその他技術的援助 製造及び試験検査に関して社外機関からの技術的援助は受けていない。

当該製造所において製造を行っている品目の分析法は自社又は他社の研究所等で開発し、技術移管を受けている。また分析に使用する 1 次標準品及び 2 次標準品の供給を受けている。

2.3.6 外部試験機関及び委託業者のリスト

試験の一部を外部試験機関に委託している。また、工程の一部を業者に委託している。外部試験機関及び委託業者に関する住所、連絡窓口、双方の責任及び試験内容を添付資料 4 に示す。

2.4 品質リスクマネジメント (QRM)

2.4.1 当該製造所で用いている QRM の手法の概要

当該製造所においてはリスク評価について QRM の対象に応じて以下の手法の中から選定して用いている。

- Basic risk management facilitation methods (flowcharts, check sheets etc.)
- Failure Mode Effects Analysis (FMEA)
- Failure Mode, Effects and Criticality Analysis (FMECA)
- Fault Tree Analysis (FTA)
- Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP)
- Hazard Operability Analysis (HAZOP)
- Preliminary Hazard Analysis (PHA)
- Risk ranking and filtering
- Supporting statistical tools

2.4.2 QRM の適用範囲

当該製造所においては〇〇株式会社の方針に従い、GMP に関連する全ての分野に対して製品の有効性、安全性、品質に関するリスクを管理するために、製品のライフサイクル全体に亘って QRM を適用している。従って、原材料の供給や委託業務も含めてサプライチェーン全体についても QRM を適用している。

2.5 製品品質の照査

製品品質の照査は、品目ごとに年 1 回実施している。

実施の責任部署は品質保証部で、以下の項目について評価し、工場長が最終承認を行う。

1. 原料及び資材の受入時における試験検査の結果の照査
2. 重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果の照査
3. 確立された規格に対し不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
4. すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査

5. 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
6. 提出し、承認され、又は承認されなかった製造販売承認事項の変更（輸出届事項の変更を含む。）についての照査
7. 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
8. 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
9. 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
10. 新規製造販売承認及び製造販売承認事項一部変更に関しては、市販後の誓約についての照査
11. 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
12. 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

改善の必要が指摘された項目に関しては、製品品質の照査の手順書に従い担当部署において改善措置を作成し、品質保証部に提出し、品質保証部では妥当性について評価する。改善の実施状況については自己点検でチェックするとともに、次回の製品品質の照査においても評価される。照査データに関しては必要に応じてグラフ化して傾向分析を行う。製造ロットが少ない場合は、必要に応じて当該年度以前の実績結果も含めて評価する。

3. 従業員

3.1 製造所の組織図

2.1.2 項で記載した通り、添付資料 5 を参照。

3.2 当該製造所の従業員数

工場長：1名

製造：○名

品質管理：○名

品質保証：○名

資材・倉庫：○名

施設：○名

技術開発（スケールアップ、バリデーション、技術改良）：○名

合計：○名

4. 施設及び設備

4.1 施設

敷地、施設概要

敷地面積：xxxxx m²

製造施設：

1号棟（EU用 原薬、中間体製造）

2号棟（固形製剤）

3号棟（注射剤）

4号棟（国内用 原薬、中間体製造）

倉庫：

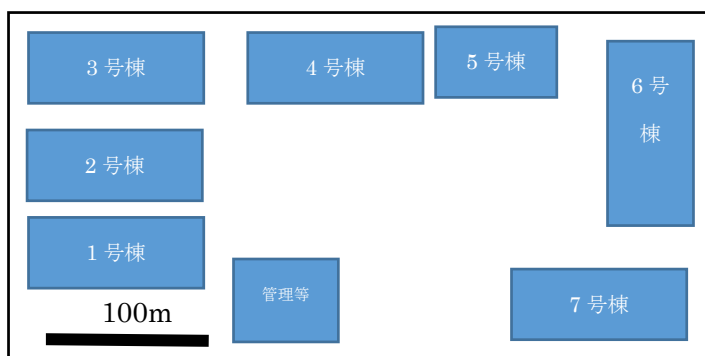
5号棟（原料・資材倉庫）

6号棟（製品倉庫）

試験検査施設：

7号棟（品質管理棟）

製造所の敷地内施設の配置図を以下に示す。



製造施設の見取り図

添付資料 6 参照

添付資料 6-1（1号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-2（2号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-3（3号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

添付資料 6-4（4号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図）

倉庫の見取り図

添付資料 6 参照

添付資料 6-5 (5 号棟の見取り図、サンプリング区域の清浄度区分図、差圧図、冷蔵庫、危険物保管区域)

添付資料 6-6 (6 号棟の見取り図)

4.1.1 空調システムの概要

4.1.1.1 当該製造所の施設内の清浄度は 6 段階に区分されている。

①一般区域：空調設備無し、塵埃・菌のモニタリングは行わない。

②準管理区域：一般用空調設備、塵埃・菌のモニタリングは行わない。

③グレード D 区域

④グレード C 区域

⑤グレード B 区域

⑥グレード A 区域

③～⑥の区域については PIC/S の GMP ガイドライン Annex 1 に基づいて管理を行っている。

4.1.1.2 温度・湿度管理

製造区域

当該製造所で取り扱っている原材料、中間製品、製品で作業中に温度・湿度の管理を必要とする品目はない。ただし、作業者の作業性を考慮して室温は $0\sim 0^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $0\sim 0\%RH$ としている。

保管区域

室温保管が要求されている保管品の保管区域は $1\sim 30^{\circ}\text{C}$ で管理している。冷蔵保管が指定されている保管品は $2\sim 8^{\circ}\text{C}$ で管理された部屋或いは冷蔵庫に保管している。湿度についてはモニタリングを行っているが制御はしていない。

但し、安定性試験用サンプルの保管は ICH のガイドラインで定められた温度・湿度で管理された部屋或いは保管庫にて行っている。

参考品、保存サンプルは成り行き温度、湿度の区域に保管しており、温度・湿度のモニタリングを行っている。

4.1.1.3 差圧管理

製造区域、サンプリング区域等のグレード管理された区域については周辺区域或いは異なったグレードの区域との間で差圧管理を行っている。

差圧はドアの開閉操作を行った際に清浄度の低い区域より高い区域に気流が

逆流しない圧で設定され、管理されている。

一部封じ込めを必要とする区域があり、周辺区域 (±) 廊下 (+) 作業室 (-) 等の設定を行っている。

4.1.1.4 換気回数、空気のリサイクル

グレード管理を行っている区域についてのみ換気回数を PIC/S の GMP ガイドライン Annex 1 に従って管理している。また、空気のリサイクルは通常 00% リサイクルしているが、有機溶媒を使用している区域は 100% フレッシュエアであり、排気は環境基準に基づいて放出している。

4.1.2 水システム

当該製造所で使用している水の種類は地元自治体より供給されている水道水、精製水、注射水の 3 種類である。水道水は水道法（昭和三十二年法律第百七十七号）第四条第二項の規定に基づく水質基準に関する厚生労働省令の基準に、精製水及び注射水は日局の基準に準拠している。各水システムの見取り図を添付資料 7 に示す。

4.1.3 その他のユーティリティー

当該製造所で製造に使用しているその他のユーティリティーは蒸気、圧縮空気、窒素ガスの 3 種である。

蒸気は加熱用の工業用蒸気と精製水より発生させたピュアスチームの 2 種を使用。圧縮空気はオイルレスコンプレッサーにより圧縮した後、除塵用プレフィルター、0.45 μ 或いは 0.2 μ フィルターを通して使用している。

窒素ガスは液体窒素を気化して使用している。必要に応じて 0.2 μ フィルターを通して使用している。

4.2 設備

4.2.1 製造設備及び試験検査設備

主要な製造設備及び試験検査設備の一覧を添付資料 8 に示す。重要な設備には名称の前に●で印をつけた。

4.2.2 洗浄および衛生管理

製造設備の製品接触面の洗浄および衛生管理については、手順書に基づいてルーチンの管理が行われる。洗浄指図・記録書は洗浄バリデーションにより確立されている。

当該製造所には手動洗浄の設備と CIP/SIP 機能が設置された設備の 2 種類が

ある。手動洗浄の設備は洗剤を用いて洗浄した後水でリンスする場合と、溶媒を用いて洗浄する場合がある。

4.2.3 GMP に関連した重要なコンピュータ化システム

当該製造所においてはコンピュータ化システムの XXX を使用している。このシステムは以下の業務を統合して管理している。

- ①倉庫管理
- ②製造管理
- ③試験検査管理（原材料、中間製品、最終製品の使用許可判定、出荷判定の業務も含む）
- ④逸脱管理・変更管理・品質情報処理
- ⑤文書管理

このシステムは「医薬品・医薬部外品製造販売業者等によるコンピュータ化システム適正管理ガイドライン」に基づきバリデートされ、管理されている。

5. 文書管理

5.1 文書管理システムの概要

当該製造所の文書はコンピュータ化システムによる管理と紙ベースの管理の 2 種類がある。コンピュータ化システムによる管理は、基準書、手順書の類で、付属の書式を含む。

紙ベースの管理は記録類であり、コンピュータ化システムにより管理された書式を、権限を与えられた者が手順に従ってプリントアウトして作業者に発行し、記録されたものは手順に従って責任者の照査を受けた後所定の場所に保管される。

保管場所は全て当該製造所内であり、外部の倉庫は使用していない。

6. 製造

6.1 製品の種類

6.1.1 当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

1.2.4 項で記載した通り非無菌原薬、固形製剤、注射剤である。

詳細は添付資料 2 参照。

6.1.2 当該製造所で製造を行っている治験薬品の種類

当該製造所で製造を行っている治験薬は、AAA、BBB、CCC である。

6.1.3 当該製造所で扱っている高感作性物質、高生理活性物質

添付資料 2 に記載されている品目の内、高生理活性物質は△△と□□の 2 品目である。いずれも原薬及び製剤の製造を行っている。高感作性物質の製造は行っていない。

6.1.4 専用施設・設備の共用を行っている品目

上記△△と□□の 2 品目は同一の封じ込め施設においてキャンペーン生産を行っている。この施設内の設備は全て CIP/SIP 機能が装備されており、バッチ間洗浄及び品目切り替え時の洗浄はバリデートされている。

6.1.5 PAT を実施している製品

PAT を用いている製品はない。／製品○○では PAT を用いており、その手順は・・・・・・・・である。

6.2 工程バリデーション

6.2.1 工程バリデーションに関する一般方針

工程バリデーションは、使用する原材料、設備、製造の作業手順、重要工程パラメータ、設備の洗浄手順、担当作業員、等を含めた製造工程がルーチンの製造において恒常的に決められた品質の製品を製造出来ることを確認する事を目的とし、バリデーション手順書に従って行われる。

新規品目の製造或いは設備や工程の変更時のバリデーションでは当該品目或いはプロジェクトに関するマスタープランを作成した上で個々のバリデーション計画書を作成する。

初期のバリデーションが成功裡に終了した後は、製品のライフサイクルに亘る管理として定期再バリデーションを実施する。

定期再バリデーションは、ガイドライン等で規定されている無菌性に関する項目等についてはガイドラインに基づいて実施するが、その他の項目については製品品質の照査の結果に問題がなければ追加の再バリデーションを実施せず、引用する文書の確認の結果をまとめた報告書の作成のみを行う。

6.2.2 再加工、再処理に関する方針

OOS の結果の発生或いは工程パラメータからの逸脱により、逸脱報告が発行され、関係部署を含めたリスク評価の結果に基づき再加工、再処理を行うか否かが決定される。

再加工、再処理を行ったロットに関しては製品品質の照査において照査の対

象となり、安定性試験プログラムに加えてフォローを行う。

6.3 原材料、製品の管理及び倉庫業務

6.3.1

原材料が倉庫に入荷すると倉庫担当は表示・外観・数量等を確認し、倉庫管理のコンピュータ化システムに入力のうえ、保管エリアに試験待ちのステータスで保管する。品質管理部によるサンプリング及び試験が終了すると、品質管理部がステータスを合格に変更し出庫可となる。

製造が終了すると、その製品は倉庫管理システムに入力される。出荷判定者により出荷可のステータスに変更されるか、品質保証部門によるロック解除が行われるまで倉庫担当は当該ロットを取り出すことは出来ない。

6.3.2 不合格品の取り扱い

原材料及び製品の試験の結果、不合格と判定された場合は、コンピュータ化システムで不合格の状態とされる。この状態となった荷物は速やかに取り出し、不合格ラベルを貼付して原材料については原料倉庫内の、製品については製品倉庫内の施錠できる不合格品置き場に移動する。その後原材料については供給業者に返送し、製品については焼却による廃棄を行う。

7. 品質管理

7.1 当該製造所で行っている品質管理業務

当該製造所の品質管理部は原料、製造で使用する資材（例えば除菌フィルター等）、包装・表示材料、製造用水、環境モニタリングサンプル、重要な中間製品、最終製品、安定性サンプル等について化学的試験及び微生物学的試験を行っており、安定性サンプル、参考品、保存サンプルの保管を行っている。工程内試験に関しては品質管理部が適格性確認を行った製造部門の従業員が、品質管理部により確認され、品質保証部により承認された試験方法により実施している。

8. 配送、品質情報処理、製品回収

8.1 配送（当該製造所の担当している範囲）

8.1.1. 当該製造所より出荷する製品の送付先の業態及び所在地域

当該製造所から出荷する原薬、製剤バルク、最終製品の引渡し場所と配送責任については、各々の製造販売業者等との取決めで決められている。以下に一覧を示す。

○○薬品、医薬品卸売業、○○県△△市××町

○○製薬、医薬品製造業、○○県△△市××町

ABC-Pharma. Co., Ltd.、米国におけるライセンスホルダー、米国〇〇州△△市

8.1.2 配送先・荷受け先の法的資格

配送先・荷受け先の法的資格は 8.1.1 参照。

8.1.3 配送中の温度管理

製造販売業者等との取決めにより、温度管理が必要とされる製品については積載の際に温度記録のデータロガーを取り付けている。温度が所定範囲内であったことの確認は荷受け側が行うよう取り決めがされており、逸脱の場合のみ連絡があることとなっているので、その旨の連絡がない限り規定の範囲内であったことになる。

当該製造所が運送の責任を負う場合は、運転手に対する温度管理を含めた教育訓練を行うよう、運送会社との取決めを交わしている。

8.1.4 荷物のトレーサビリティの確認

当該製造所が運送の責任を負う場合は、配送先までの配送が終了したら倉庫担当に所定の書式で文書による報告がされる。(電子メール、ファックスを含む)

8.1.5 製品が不正な流通経路に流れるのを防止するための対策

当該製造所の製品倉庫は監視カメラが設置されており、24 時間警備されている。上記 8.1.4 項の配送車両の運転手からの報告と荷受け先からの受領通知を倉庫担当が突き合わせて当該製造所の担当範囲での配送が正しく行われたことを確認している。

8.2 品質情報及び製品回収

品質情報

品質協定書に従い製造販売会社から通知された品質情報は、品質保証部に送られ、品質保証部が関連部署と連携して手順に従い処理する。当該製造所に起因する場合、是正処置・予防措置が行われ、完了までフォローされる。

回収

製造販売会社が製品の回収が必要と判断した場合、品質保証部は、必要な処置を行い記録する。

本製造所に回収された製品については、処置が決まるまで適切に管理する。

9. 自己点検

品質保証部が点検計画作成、実施、報告書作成、指摘事項のフォローアップについて責任を持っており、関係部署と協力して実施、記録の作成を行っている。点検範囲は添付資料 5 の組織図に記載されている全部署であり、年 1 回全部署が点検を受けるよう年間計画を作成し、それに従って実施している。点検者は当該製造所の従業員で品質保証部に認定されたものが、点検実施毎に複数名指名されチームで実施する。点検チームには被点検部署のものは参加しない。

点検報告書は品質保証部の承認後、被点検部署とともに、製造所長に配布される。指摘事項がある場合、それに対する改善計画が被点検部署より品質保証部に提出され、製造所長に配布される。改善計画は完了まで品質保証部がフォローする。これらの概要はマネジメントレビューにて報告される。

添付資料 1：医薬品製造業許可証の写し

添付資料 2：当該製造所で製造を行っている医薬品の種類

原薬及び原薬中間体	原薬中間体 合成の高感作性、高生理活性に該当しない原薬の中間体（共用区域で製造）
	原薬 1. 高生理活性物質（いずれも合成品で、細胞毒性のある物質 2 品目をこれら 2 品目のみ製造する区域でキャンペーン生産を行っている） これらの品目は輸出用にも製造している。 2. 上記以外の合成原薬（共用区域で製造）
固形製剤	錠剤（裸錠、コーティング錠）及びカプセル製剤を全て 2 次包装迄行っている。放出調節製剤は製造していない。
注射剤	液剤[バイアル製剤（無菌操作法と最終滅菌法の品目がある）及びシリンジ製剤（無菌操作法）]、凍結乾燥製剤（バイアル製剤）を 2 次包装まで行っている。 液剤に高生理活性物質 2 品目があり、これらはいずれも無菌操作法により、これら 2 品目専用の製造区域でキャンペーン生産を行っている。

添付資料 3：GMP 証明の写し

添付資料 4：外部試験機関及び委託先のリスト及び業務内容

外部試験機関

名称： XXXX 株式会社 XX 研究所
住所： XX 県 XX 市 XX 町 XX 番地
連絡窓口： XX 部長 ○○ ○○
電話番号： XXX－XXX－XXX

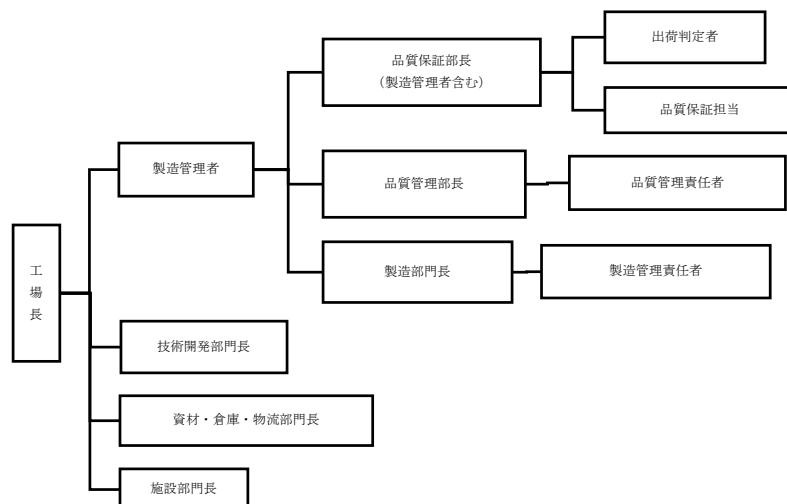
委託試験項目：原薬○○の原子吸光度

一次容器の滅菌委託先

名称： XXXX 株式会社 XX 工場
住所： XX 県 XX 市 XX 町 XX 番地
連絡窓口： XX 課長 ○○ ○○
電話番号： YYY－YYY－YYY

委託保管品目：資材 Y Y 及び Z Z

添付資料 5 : ○○株式会社□□製造所 GMP 組織図



添付資料 6-1 から 4 : 製造施設の見取り図

製造施設○号棟の見取り図、清浄度区分図、差圧図

(注) 環境区分、差圧図、清浄度区分及び製造活動 (例えば、混合、充てん、保管、包装など) を図に含めること、高感作性、高生理活性の物質を扱う特定のエリアも明示すること。

添付資料 6-5 から 6 : 倉庫の見取り図

倉庫○号棟の見取り図、サンプリング区域の清浄度区分図、差圧図、冷蔵庫、危険物保管区域

(注) 強毒性、有害、高感作性、高生理活性の物質を扱う特定のエリアも明示すること。

添付資料 7 : 水システムの見取り図

- ① 水道水 (製造所敷地への入り口から敷地内の系統の概略。貯蔵タンク、分岐ルート、サンプリングポイント等がわかる模式図)
- ② 精製水 (原水の入り口から前処理の活性炭ろ過等の設備、イオン交換・RO・UF・電気透析等の精製設備、貯槽 (ベントフィルターを含む)、ポンプ、ユースポイントへの配管系統、熱交換器、インライン温度計・電導度計・TOC メーター・圧力計、サンプリングポイント等を示す模式図)

③ WFI (上記の精製水設備と同様であるが原水に精製水を使用している場合は前処理設備等を含まない場合もある。他に蒸留設備等を含む。)

添付資料 8 : 主要な製造設備及び試験検査設備の一覧

①製造設備

建屋	重要設備	設備の名称
○号棟	●	●●●L 反応器
	●	●●●L 反応器コンデンサー付き
	●	xx 式乾燥機
	●	xx 式混合器
○号棟	●	xx 式粉碎機
	●	xx 式混合器
	●	湿式造粒機
	●	xx 式造粒機
	●	xx 式乾燥機
	●	打錠機
	●	カプセル充填機
	●	PTP 包装機
	●	カートニング機
	●	原薬計量用グローブボックス
○号棟	●	薬液調製用ステンレス製●●●L 攪拌槽、CIP/SIP 機能付き
	●	オートクレーブ、機器滅菌用
	●	オートクレーブ、機器及び無塵衣滅菌用
	●	オートクレーブ、最終滅菌製剤用
	●	洗ビン機
	●	ゴム栓滅菌機
	●	ゴム栓滅菌機 (アイソレータ用)
	●	トンネル滅菌機
	●	バイアル充填機、打栓機
	●	シリンジ充填機
	●	アイソレータ設備 (制癌剤の充填ライン式)
	●	カートニング機

②分析用機器

建屋	重要設備	設備名称
○号棟 化学 試験 室	●	精密電子天秤
	●	FTIR
	●	pH メーター
	●	乾燥減量測定用オーブン
	●	カールフィッシャー水分計
	●	ガスクロマトグラフ
	●	高速液体クロマトグラフ
	●	元素分析装置
○号棟 微生物 試験 室	●	培地、器具滅菌用オートクレーブ
		使用済培地滅菌用オートクレーブ
	●	インキュベーター
	●	インキュベーター
	●	エンドトキシン測定システム
	●	微生物同定用自動遺伝子検査設備

表 1. ベリフィケーションの手引きによる解説事項の候補

No	疑問／困っていること／留意事項
1	ベリフィケーションの具体的な進め方の例示。
2	再生医療等製品の具体的な事例を示して、ベリフィケーションの進め方・考え方を示す予定となっているが、細胞加工製品と遺伝子治療用製品（ウイルスベクター製品等）で少し異なった手順になることが想定されると思われるので、両製品についての例示。
3	ロットの大小でのベリフィケーションの手法の違いやソース（自己細胞、同種細胞、異種細胞）それぞれにおけるベリフィケーションの手法の違いについて。
4	定期的な製品品質の照査に係る報告書のまとめ方や関連する対応方法。
5	ベリフィケーションによって十分なデータが収集された段階で PV レポートにすることとなるが、「十分なデータ」と判断できる基準は何か。
6	市販後評価において、工程の稼働性能、期待する結果はどのように設定すれば確認されたといえるのか。
7	PV レポートを作成するタイミング、「十分なデータ」の判断基準。
8	PV レポートとしてまとめた後においても、ベリフィケーションの継続が必要であるのか。
9	ベリフィケーション実施中の設備・機器等のバリデーションで実施すべきことは何か。
10	薬食監麻発 0728 第 4 号（平成 27 年 7 月 28 日）再生医療等製品の製造管理及び品質管理の基準等に関する質疑応答集（Q&A）について（その 2）の参考の項に示される（別紙）再生医療等製品のベリフィケーションの概念図について 1. ベリフィケーションマスタープランの左側の「品質システム」とは何を意味するのか、ベリフィケーションマスタープランに必要な要件は何か。
11	ベリフィケーション実施中の品質管理監督システムの維持・管理とは何を行うか。
12	知識管理とは、具体的に何をどのようにすればよいのか。
13	「手引き」において、仮想モデルを用いて具体的に説明されることはわかりやすさの点で有利であるが、その一方、これはあくまで「モデル」であり「手引き」どおりに実施することが強制されるものではないことの明示。
14	仮想モデルを設定する場合は、自己由来細胞を原料として使用する再生医療等製品と同種由来細胞を原料として使用する再生医療等製品それぞれでモデルを検討。
15	PV レポートに記載されるべき具体的な項目。
16	ベリフィケーション結果の分析手法や規格設定方法（3 σ 等）について基本とすべき事例の提示。
17	ベリフィケーション時における変動要因の特定方法、特定するための基準、特定する時期。また、変動要因が特定された後の具体的な対応について。
18	製造工程中の操作パラメータは多数生じると考えられるが、ベリフィケーション中に管理幅等を検討すべき操作パラメータは、開発（治験）段階でのデータを基に製品品質に与えるリスクを考慮した上でリスクの大きいものを選択し、ベリフィケーションマスタープランに記載するという事で良いか。また、そうである場合、選択の目安となる具体的なリスクの大きさやその考え方。
19	患者由来の細胞での製造経験が乏しい場合、変動要因の特定はどこまで必要か。
20	原材料として使用する試薬について、工業用の生産が行われていない場合は、研究開発時に用いた試薬をそのまま使用して再生医療等製品の生産を行うことは可能か。
21	製品の特性上、試薬の切り替えを行うと規格（例、生存率、増殖率、分化誘導効率等）が変更する可能性がある場合に、研究開発時に用いた試薬（工業グレードではない）をそのまま使用して再生医療等製品の生産を行うことが可能か。
22	研究用グレードの試薬などを原材料として用いることが許容される場合の運用の考え方。 1) 供給者管理で対応することで十分と判断されるのか。 2) 試薬の組成などの品質情報についても把握しておく必要があるか。 3) 供給者の知的財産に係る部分であり、組成などを公開できない場合には供給者からの品質情報の提供で十分か。

QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての 考え方について（2017年版）

1. はじめに

平成 26 年 11 月施行の医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、「医薬品医療機器法」という。）は、医療機器及び体外診断用医薬品（以下、「医療機器」という。）の特性を踏まえた複数の改正点を有するものとなっている。医療機器の製造・品質管理方法の基準適合性調査（以下、「QMS 調査」という。）についての合理化も、その大きな要素に含まれており、医療機器業界、規制当局ともに、より国際整合性を高めた QMS 規制への取り組みが要求されることとなった。これまで我が国の医療機器規制は、その医療機器の製造に係る個々の製造所ごとに製造・品質管理要件として QMS 省令への適合を求めてきた面があることから、規制要求事項に応じた医療機器 QMS の構築は、個々の製造業者が担ってきたという背景がある。一方、国際整合の観点から見ると、医療機器の製造・品質管理は、複数の製造所を含む一つのシステムと捉えて実施されており、その QMS 調査も複数製造所に跨って行われるのが一般的である。今般の改正では、医療機器の製造に係る全製造所を統括する製造販売業者に対して QMS 調査を要件化することとなったが、平成 17 年度以来、医療機器 QMS の構築に主体的な役割を担ってこなかった製造販売業者が、本来の ISO13485 等、国際規格の趣旨を反映した QMS の構築のあり方を適切に認識し、何ら支障なく対応できているものとは考えにくい。

本「QMS 適合性調査における指摘事例及び適合に向けての考え方について」（以下、「指摘事例集」という。）は、厚生労働科学研究「GMP, QMS, GTP 及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」の研究班監修の下、平成 27 年 11 月 1 日から平成 28 年 3 月 31 日の間、第三者認証機関及び医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA とする）によって実施された QMS 適合性調査（日本国内における実地調査に限る）において、実際に製造販売業者に発出された指摘事例に基づいて作成されている。当該期間において収集された総指摘件数は 995 件、対象とされた製造販売業者及び製造業者は 204 事業者に及んだ。QMS 省令改正後、約 1 年が経過したタイミングでの指摘事例の収集は、被調査者側の明らかな準備不足、理解不足による指摘事項の排除を意図したものであり、これによって現状、製造販売業者が恒常的に受けやすいと思われる指摘事項を浮き彫りにできたものと考えている。

図 1 に QMS 省令の条文別に見た指摘件数を示す。指摘件数の多い条文のうち、調査者実施者が指摘しやすいと思われる第 23 条を除いた、上位 5 つの条文を順に列挙すると以下のとおりとなった。

- (1) 第 56 条 内部監査
- (2) 第 8 条 文書の管理
- (3) 第 26 条 製品実現計画
- (4) 第 37 条 購買工程
- (5) 第 62 条 改善

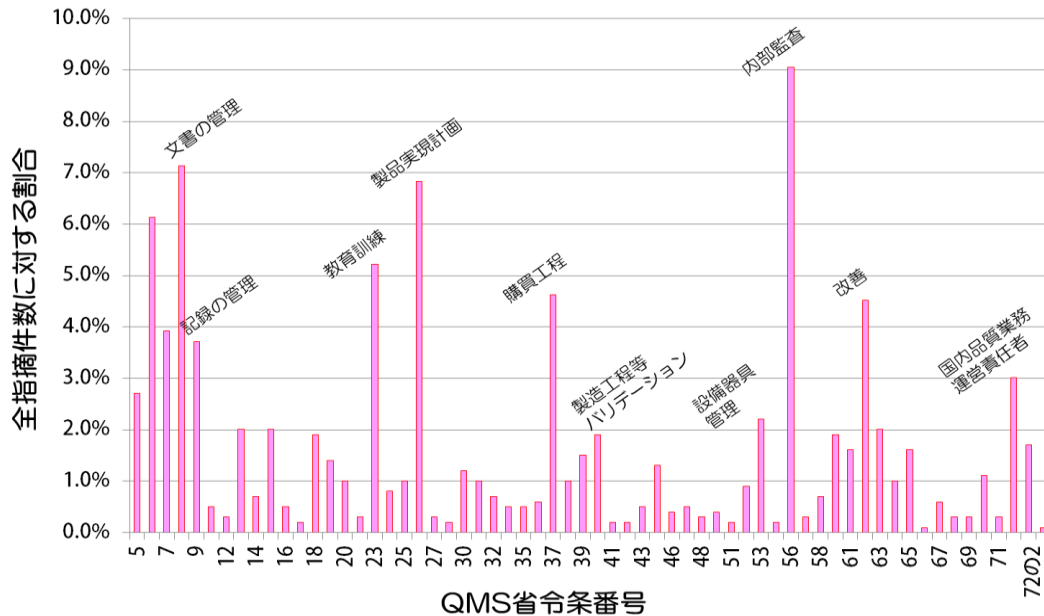


図1 QMS省令の条別に見た指摘の割合 (総指摘件数：995件)

本研究班では、上記の条文群を製造販売業者がその対応に苦慮している、あるいは調査実施者側との認識の差が大きい要求事項と捉え、さらにこれら各条文に関連が強いと思われる複数の条文を選定、考慮の上、以下のように5つにカテゴライズしたものを対応事例案が必要なQMS省令の条文群であると考えた次第である。

- (1) 第6条：品質システムの文書化、第8条：文書の管理、第9条：記録の管理
- (2) 第26条：製品実現計画
- (3) 第37条：購買工程、第38条：購買情報、第39条：購買物品の検証、第5条4項、5項、第65条
- (4) 第56条：内部監査
- (5) 第61条：データの分析、第62条：改善、第63条：是正措置、第64条：予防措置

2. 本指摘事例集の構成

本指摘事例集は、上記5つの条文群それぞれについて、「QMS省令及び逐条解説（薬食監麻発0827第4号からの抜粋）の要求事項」、「QMS省令の要求事項の考え方」、「指摘事例」、「このような指摘を受けないためには」から構成されている。

「QMS省令の要求事項の考え方」：当該条文への適合に向け、条文に直接的な言及はないものの、製造販売業者としてどのような取り組みが必要であるのか、逐条解説やISO14969:2004に示される指針を踏まえ、必要に応じて研究班の見解を記述している。

「指摘事例」：製造販売業者に対し、当該条文への不適合として、調査実施者から発出された具体的な指摘を記載している。

「このような指摘を受けないためには」：製造販売業者が必要とされる取り組み方の案を省令の要求事

項、逐条解説の要求事項および ISO14969:2004 からの引用を踏まえ、必要に応じて研究班の見解を記述している。

3. 一般的留意事項

- (1) 本指摘事例集にて取り上げた各事例に係る諸記述は、あくまでも本指摘事例集作成時点において、当研究班が、QMS 省令の要求事項、関連通知及び規格を満たすと考える一つの活動形態等を提案しているに過ぎない。実際の運用においては、各事業者がその業態やリソースの状況を考慮し、そのリスクに応じた対応が求められること。
- (2) 被調査者である企業の情報が特定されないよう、指摘事例は研究班により加工されていること。
- (3) 国際整合の観点、今後新たに得られる知見及び通知の発出等により適宜見直されるものであること。
- (4) 本指摘事例集では省令等について、以下の略称で記述する。

QMS 省令

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（平成 16 年厚生労働省令第 169 号）

ISO13485:2003

Medical devices — Quality management systems — Requirements for regulatory purposes

JIS T 14971:2012 (ISO14971:2007)

医療機器—リスクマネジメントの医療機器への適用

ISO/TR14969

Medical devices — Quality management systems — Guidance on the application of ISO 13485:2003

ER/ES 指針

医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について（平成 17 年 4 月 1 日付け厚生労働省医薬食品局長通知）

目次

1. 文書及び記録の管理.....	5
1.1. 品質管理監督システムの文書化 (第6条)	5
1.2. 品質管理監督文書の管理 (第8条)	11
1.3. 記録の管理 (第9条)	18
2. 製品実現計画 (リスクマネジメントを含む) (第26条)	23
3. 購買管理.....	33
3.1. 購買工程 (第37条)	33
3.2. 購買情報 (第38条)	40
3.3. 購買物品の検証 (第39条)	43
3.4. 品質管理監督システムに係る要求事項 (第5条) 及び登録製造所の品質管理監督システム (第65条)	47
4. 内部監査 (第56条)	51
5. 改善、データ分析、是正措置及び予防措置	57
5.1. データの分析 (第61条)	57
5.2. 改善 (第62条)	62
5.3. 是正措置 (第63条)	69
5.4. 予防措置 (第64条)	75

1. 文書及び記録の管理

1.1. 品質管理監督システムの文書化（第6条）

1.1.1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(品質管理監督システムの文書化)</p> <p>第6条 製造販売業者等は、前条第一項の規定により作成する品質管理監督システムに係る文書に、次に掲げる事項（限定第三種医療機器製造販売業者（一般医療機器のうち製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する医療機器以外の医療機器（以下「限定一般医療機器」という。）のみを製造販売する製造販売業者をいう。以下同じ。）にあっては、第一号を除く。）を記載しなければならない。</p> <p>一 品質方針及び品質目標</p> <p>二 品質管理監督システムの基準</p> <p>三 各施設における工程について、実効性のある計画的な実施及び管理がなされるようにするために必要な事項</p> <p>四 この章に規定する手順及び記録</p> <p>五 その他薬事に関する法令の規定により文書化することが求められる事項</p> <p>2 製造販売業者等は、製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定し、又はこれらの内容を明確にした文書（以下「製品標準書」という。）を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品標準書において、各施設における当該製品に係る製造工程の全てを定めるとともに、第四十二条第一項の設置及び第四十三条第一項の業務を行う場合においては、その業務の内容について定めなければならない。</p>	<p>第6条（品質管理監督システムの文書化）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003の「4.2.1 Documentation requirements-General」に相当するものであること。</p> <p>(2) この条に定める文書及び記録のうち、各施設において当該施設が関与する工程の管理のために必要なものについては、写しを備え付ける又は情報通信の技術を利用するなどの方法により、最新の情報が共有されるようにしておくこと。</p> <p>(3) 手順を文書化したもの（以下、「手順書」という。）とは、業務を円滑かつ適切に実施できるように確立した手順を明確にした文書であること。構成員が実施する作業の方法並びにその作業に必要とされる技能及び教育訓練の程度も考慮して作成されていなければならないこと。</p> <p>(4) 第1項第5号の「文書化」とは、ISO13485:2003の4.2.1の「documented」に相当するものであり、要求事項、手順、活動又は特別な取り決め等を文書化したときは、実施し、それを維持することが求められるものであること。</p> <p>(5) 第2項の「製品標準書」とは、個々の製品の設計開発、製造等に関する文書自体を綴ったもの又はこれらの文書の所在を綴ったものをいい、次の事項が含まれるものであること。なお、製造等に関する文書については、製造販売業者等が実施又は外部委託する工程等及び購買する物品等を、適切に管理するために必要な情報が含まれていなければならないこと。</p> <p>ア. 当該製品に係る医療機器等の製品群、一般的名称及び販売名（型式のあるものについては型式を含む。）</p> <p>イ. 当該製品に係る医療機器等の製造販売承認（認証）年月日及び製造販売承認（認証）番号（製造販売承認及び製造販売承認が不要な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）</p> <p>ウ. 品目仕様</p>

	<ul style="list-style-type: none"> エ. 操作方法又は使用方法 オ. 製品の設計、図面及び仕様又は成分及び分量 カ. 製造方法及び製造手順（製造に用いる設備、器具及び装置並びに作業環境に関する事項を含む。） キ. 輸入を行っている場合においては輸入先の国名、輸入される物に係る医療機器等の主な販売国及びその販売名 ク. 表示及び包装に関する事項 ケ. 製造販売承認（認証）書において定められている製品、製造用物質及び構成部品等の試験検査の方法 コ. ケに比してより厳格な規格又は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、その規格又は試験検査の方法及びそのように考える理由 サ. 製造販売承認（認証）書において定められていない製品、製造用物質又は構成部品等のうち、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 シ. 製品、製造用物質又は構成部品等の試験検査を、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及びそれらの規格並びに試験検査の方法 ス. 製品、製造用物質及び構成部品等の保管方法、保管条件並びに有効期間又は使用期限（有効期間又は使用期限に関してその根拠となった安定性試験の結果を含む） セ. 施設からの出荷の可否の判定及び市場への出荷の可否の判定手順 ソ. 製品の輸送の方法及び手順 タ. 製品の修理手順並びに修理に用いる構成部品等の保存方法及び保存年限 チ. 設置業務及び付帯サービス業務に関する事項 ツ. 滅菌製品にあつては、滅菌に係る事項（工程バリデーションの結果に基づき記載すること。） テ. 製造販売業者と施設又は事業所との取り決め（第72条の2第1項に規定する取り決めを含む）の内容が分かる書類（例えば、取り決めのために交わした契約書の写し） ト. 製造販売業者等と関係する施設及び登録製造所間の品質管理監督システム上の相互関係 <p>(6) 海外規制等の求めに応じて、「その仕様及び</p>
--	---

	<p>品質管理監督システムに係る要求事項を規定し、又はこれらの内容を明確にした文書」が作成されている場合、当該文書を製品標準書又はその一部として利用しても差し支えないこと。</p> <p>(7) 製品標準書には、第8条（※品質管理監督文書の管理）の規定を踏まえつつ、作成の承認者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂の承認者、年月日、内容及び理由を記載すること。</p>
--	--

1.1.2. QMS 省令及び逐条解説の要求事項の考え方、関連条文

第1項 品質管理監督システムの文書化

- ・ 組織全体の品質管理指標となる 品質方針を文書化すること。
- ・ 品質方針を各組織で運用するための 品質目標を文書化すること。
- ・ 法定要求事項（規格要求事項）に対する組織の品質管理監督システム（品質マネジメントシステム）の概要を規定するために、品質管理監督システム基準書（品質マニュアル）を作成すること。
- ・ 法定要求事項（規格要求事項）で定められた業務に関する手順、および組織が適切な品質管理を行なう上で必要となる業務に関する手順を明文化すること、ならびに当該業務が適切に行なわれたことを示す記録を作成すること。

第2項、第3項 製品標準書

- ・ 各製品の製造、据付及び付帯サービス業務に必要な 製品標準書を作成すること
- ・ 特に手順書、および製品標準書は利用者が適切に理解できるように、組織に応じた内容で作成することが望ましい。

関連条文

- ・ 第7条 品質管理監督システム基準書
- ・ 第8条 品質管理監督文書の管理
- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第12条 品質方針
- ・ 第13条 品質目標
- ・ 第14条 品質管理監督システムの計画の策定
- ・ 第26条 製品実現計画
- ・ 第32条 設計開発からの工程出力情報
- ・ 第42条 設置業務
- ・ 第43条 付帯サービス業務
- ・ 第57条 工程の監視及び測定

1.1.3. 指摘事例

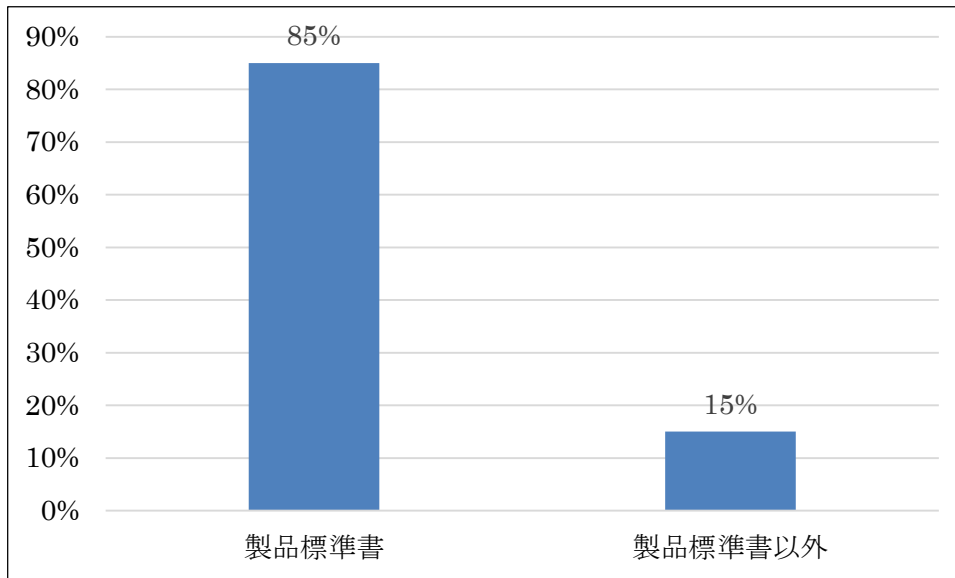


表 1.1. QMS 省令 第6条関連 指摘事項の傾向

主な指摘事例

製品標準書

- ・ 調査範囲の製品について製品標準書が作成されていなかった。
- ・ 管理規定では作成図面の明確化と最新版管理を行なうことが規定され、管理方法は各課で決めて管理することと定めていたが、被監査部門では、その管理方法が規定されていなかった。
- ・ 製品標準書内の一覧で参照している文書を調査中に確認することができなかった。
- ・ 製品試験における試験項目は、製品標準書では業務手順書を参照することになっているが、業務手順書は製品標準書を参照することになっており、試験項目が明確に文書化されていなかった。
- ・ 対象品目の「製品標準書」を確認したところ、市場への出荷規格について「特段の定めなし」と記載されており、仕様に関する規定又はトレースが明確にされていなかった。
- ・ A 製品の製品標準書は、実際の運用文書等との関連付けが一部できていなかった。
- ・ 製品標準書では試験検査方法は指図書に記載とあるが、製造指図書には試験検査項目の記載がなく、受入検査記録に試験項目、試験規格が規定されていた。
- ・ 製品標準書と承認/認証申請書で一部不整合が確認された。(使用目的、使用方法等)
- ・ 製品標準書の製品表示(ラベル)を検証したところ、ラベル内容と相違があった。
- ・ 製品標準書に文書番号の改版番号、承認印、改訂年月日、改訂理由等の記載がなく、管理文書として管理されていなかった。
- ・ 文書・記録管理手順書では原本は種類ごとに同じ形式のファイルへ綴じ所定の場所に保管することになっていたが、文書記録管理手順書の別紙は電子データでのみ保管されていた。
- ・ 文書管理規定では外部文書として扱う文書は外部文書管理台帳に登録し、最新版情報を確認し更新することを定めているが、2010年の改定以来更新されていなかった。
- ・ 複数の製造所がある場合に製造所毎にある特有の製造方法とその手順の紐付けに齟齬があった。

製品標準書以外

- ・ 要求される手順書（追跡可能性の確保に係る手順書、データの分析に係る手順書、設備及び器具の管理に係る手順書、不適合製品の管理に係る手順書）が作成されていない。
- ・ 手順書において工程内基準等の管理値を規定しているが、製造工程内検査・点検記録には異なる値が記録されていた。（記録値は管理値内のため、品質への影響がないことは確認済）
- ・ 実速度測定記録の表記の設定値が手順書に従っていない。
- ・ 海外向け IFU（Information For Use）作成手順によると、作成もしくは改訂された IFU は、海外向け IFU の修正履歴の審査、承認前に表示材料チェックシートを用いてチェックされることになっているが、海外向け IFU の修正履歴の審査、承認後にチェックが行われている事例があった。
- ・ 試作設計段階で有効期限が3年から1年に変更されているが、設計変更手続きが実施されていない。

1.1.4. このような指摘を受けないためには

第6条に関する指摘のうち、大半の指摘が製品標準書に関わるものであった。特に旧法下のまま運用が継続され、新法に対応できていないことに対する指摘も見受けられる。

まずは「製品標準書」を新法対応に基づく要求項目を網羅することが基本となるが、それに加えて、承認、発行、配布、改訂、廃止、保管、旧版と最新版の運用管理を、第8条に規定された文書管理の手順に従って適切に行なうことも求められている。

また、「製品標準書」で他文書を参照する場合は、参照先の文書、承認申請書又は認証申請書の内容との不整合が生ずることがないように、特に「製品標準書」を改訂する場合には再確認することが望ましい。

また、指摘には手順書と実務の乖離に関するものが多く見られる。まずは、要求された文書を実際に作成して整備し、それを維持することが必要であるが、作成した手順書と実務の乖離があつては指摘を免れない。手順書と実務の乖離を防ぐためには、内部監査による確認を行なうことが不可欠ではあるが、内部監査では期間や機会が限られるため、できれば日常的に文書利用者と文書作成者（改訂者）が連携できるようにしておくことが望ましい。特に組織変更が行われた際は、当該文書/記録が適切に運用できる状態にあることを再確認することが望ましい。

以下に製品標準書で多く指摘される項目について、事例毎に解説する。

製品標準書等が管理されていない

- ・ まずはリスト等を活用し、対象となる承認/認証/届出製品に必要な製品標準書が全て作成されていることを確認する。特に会社の統合や承継等により、変化が生じた際は再確認することが望ましい。
- ・ 文書化要求事項の各項目に対して、自社で該当する手順書をリスト化して明確にしておくことが望ましい。

製品標準書から参照する文書が文書化されていない

- ・ 製品標準書を見直し、参照先の文書が適切に作成されていることを再確認する。特に会社の組織変更等により、変化が生じた際は再確認することが望ましい。
- ・ また、当該文書の作成部門を明確にすると共に、その文書が適切であることを内部監査等で定期的に確認することが望ましい。

製品標準書の項目に不備がある又は文書を参照していない

- ・ まず自社の製品標準書を見直し、逐条解説で示された製品標準書の記載事項が適切に表記されている内容が含まれるものとして再確認する。特に旧法で作成した品質標準書/製品標準書は新法で求められる必要事項を満たすことで流用が可能となるので、新法で新たに表記が求められる事項（例、出荷判定手順の項目等）に留意して見直すこと。その際は、全てのページを刷新するのではなく、当面は製品標準書毎に修正部分を補う補助文書（本文と同じ文書承認は必要）を作成することでも良いが、次期改訂時には再度見直すことが望ましい。
- ・ 製品標準書は、各施設（登録製造所を含む）における製造工程の全てを含めた文書として製造販売業者が作成する必要があるが、同一の品質マネジメントシステム（QMS）に関係する施設間のほか、委受託関係にある製造販売業者等及び製造所間で、取決め等により、同一の製品標準書を共有することができる。また、製造販売業者が作成した製品標準書又はそれに類する書類（Device Master Record 等）との紐付けを明確にしておくことでも差し支えない。

製品標準書と手順書又は承認書/認証書の記載に齟齬がある

- ・ 承認書/認証書と製品標準書から紐付く仕様等は相違の内容に管理するのは当然のことであるが、委託製造先や購買物品供給業者等が実施した変更情報を適切に収集できていないことにより、承認書/認証書で規定した仕様等から逸脱したため、自主回収を実施する事例も多々見られる。変更情報の収集に関しては「購買管理」でも記載するが、製品標準書の管理では、特に、①承認書/認証書に相違がないよう適切に管理すること、②変更情報を事前にキャッチし相違が生じないようにすること、③変更があった場合には製品標準書及び関連手順の改訂を適切に行うこと、の3点に留意し、管理すると良い。
- ・ また、特に承認申請資料等の重要な情報については、社内の関係部門間で情報共有を図り、製品標準書等の記載を確認することが望ましい。

製品標準書自体の文書管理

- ・ 製品標準書は品質管理監督文書である。作成時は作成承認者、作成年月日、改訂時は、改訂承認者、改訂年月日、改訂内容及び理由の記載が求められているので、発行時に確認すること。

1. 2. 品質管理監督文書の管理（第8条）

1. 2. 1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(品質管理監督文書の管理)</p> <p>第8条 製造販売業者等は、前二条その他この章に規定する文書その他品質管理監督システムを実施する上で必要な文書（記録を除く。以下「品質管理監督文書」という。）を管理しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる業務に必要な管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督文書を発行するに当たり、当該品質管理監督文書の妥当性を照査し、その発行を承認すること。</p> <p>二 品質管理監督文書について所要の照査を行い、更新を行うに当たり、その更新を承認すること。</p> <p>三 品質管理監督文書の変更内容及び最新の改訂状況が識別できるようにすること。</p> <p>四 品質管理監督文書を改訂した場合は、当該品質管理監督文書の改訂版を利用できるようにすること。</p> <p>五 品質管理監督文書が読みやすく、容易に内容を把握することができる状態にあることを確保すること。</p> <p>六 外部で作成された品質管理監督文書を識別し、その配付を管理すること。</p> <p>七 廃止した品質管理監督文書が意図に反して使用されることを防止すること。当該文書を保持する場合においては、その目的にかかわらず、廃止されたものであることが適切に識別できるようにしておくこと。</p> <p>3 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、品質管理監督文書の変更に当たっては、当該変更の決定の根拠となる情報を入手することができる立場にある、当該品質管理監督文書を最初に承認した部門又はその他のあらかじめ指定した部門に、当該品質管理監督文書への変更を照査させ、当該部門の承認を得ることとしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、品質管理監督文書又はその写しを、少なくとも一部、第六十七条で定める期間保管しなければならない。</p>	<p>第8条（品質管理監督文書の管理）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003の「4.2.3 Control of documents」に相当するものであること。</p> <p>(2) 第1項の「この章に規定する文書」には、</p> <p>(3) に示す手順書の他、次のものが含まれるものであること。</p> <p>ア. 品質方針の表明（第6条第1項第1号）</p> <p>イ. 品質目標の表明（第6条第1項第1号）</p> <p>ウ. 品質管理監督システム基準書（第6条第1項）</p> <p>エ. 手順を規定する文書（(3)を参照。）（第6条第1項第4号）</p> <p>オ. 薬事に関する法令の規定により文書化することが求められる事項（第6条第1項第5号）</p> <p>カ. 製品標準書（第6条第2項）</p> <p>キ. 業務に従事する部門及び構成員の責任及び権限（第15条第1項）</p> <p>ク. 業務運営基盤の保守に係る要求事項（第24条第2項）</p> <p>ケ. 構成員の健康状態、清浄の程度等に係る要求事項（第25条第2項）</p> <p>コ. 作業環境の条件に係る要求事項（第25条第3項）</p> <p>サ. 汚染された製品等の管理に関する実施要領（第25条第5項）</p> <p>シ. 製品のリスクマネジメントに係る要求事項（第26条第5項）</p> <p>ス. 製品要求事項に係る文書（第28条第2項）</p> <p>セ. 設計開発計画に係る文書（第30条第5項）</p> <p>ソ. 購買情報が記載された文書（第38条第3項）</p> <p>タ. 製造及びサービス提供に係る要求事項（第40条第1項）</p> <p>チ. 製造及びサービス提供に係る作業指図書（第40条第1項）</p> <p>ツ. 製品の清浄に係る要求事項（第41条）</p> <p>テ. 設置業務に係る要求事項（第42条第1</p>

	<p>項)</p> <p>ト. 附帯サービス業務の実施等に係る作業指図に係る体系 (第43条第1項)</p> <p>ナ. 製品の保持に係る作業指図に係る体系 (第52条第1項)</p> <p>ニ. 使用の期限が限定された製品等の管理に係る作業指図に係る体系 (第52条第2項)</p> <p>ヌ. 製造し直しに係る手順 (第60条第9項)</p> <p>ネ. 製造し直しに係る悪影響 (第60条第10項)</p> <p>ノ. 通知書 (第62条第2項)</p> <p>(3) この省令の第2章においては、次の手順を確立し、文書化することが要求されており、これらは全て第1項の品質管理監督文書に該当することから、第2項から第4項の規定に従って適切に管理される必要があること。</p> <p>フ. 品質管理監督文書の管理 (第8条第2項)</p> <p>イ. 記録の管理 (第9条第2項)</p> <p>ウ. 作業環境 (第25条第3項)</p> <p>エ. 製品の設計開発 (第30条第1項)</p> <p>オ. 購買工程 (第37条第1項)</p> <p>カ. 製造及びサービス提供の管理 (第40条第1項)</p> <p>キ. 附帯サービス業務 (第43条第1項)</p> <p>ク. ソフトウェアの適用のバリデーション (第45条第4項)</p> <p>ケ. 滅菌工程のバリデーション (第46条第1項)</p> <p>コ. 製品の識別 (第47条第2項)</p> <p>サ. 返却製品の識別 (第47条第3項)</p> <p>シ. 追跡可能性の確保 (第48条第1項)</p> <p>ス. 製品の保持 (第52条第1項)</p> <p>セ. 使用の期限が限定された製品等の管理 (第52条第2項)</p> <p>ソ. 監視及び測定 (第53条第2項)</p> <p>タ. 製品受領者の意見収集等 (第55条第3項)</p> <p>チ. 内部監査実施計画の策定及び実施等 (第56条第6項)</p> <p>ツ. 不適合製品の処理に係る管理等 (第60条第2項)</p> <p>テ. データの分析等 (第61条第1項)</p> <p>ト. 通知書の発行及び実施 (第62条第2項)</p> <p>ナ. 不具合等の厚生労働大臣への報告 (第62条第6項)</p>
--	---

	ニ. 是正措置（第63条第2項） ヌ. 予防措置（第64条第2項） (4) 品質管理監督文書は、管理対象外の文書から区別して適切に管理されるべきものであること。 (5) 製品実現に関連する手順（(3)におけるエからソまでの手順書）については、次の点にも留意すること。 7. 各作業中における混同、手違い等を防止するため、作業の実施状況等を明確に区別するための方法を確立しておくこと。 4. 製造に当たっては適切な設備を使用すること。 9. 適切な工程の変動要因及び製品特性の監視を行うこと。 (6) 第2項第2号の品質管理監督文書の「所要の照査」とは、例えば、組織や構成員の変更、内部監査の結果又は新たな製品等の追加等の結果として行われうるものであること。
--	---

1. 2. 2. QMS 省令及び逐条解説の要求事項の考え方、関係条文

QMS 省令第8条及び逐条解説の要求事項の考え方については、「このような指摘を受けないためには」に記載したため、ここでの記載は省略する。

関係条文

- ・ 第6条第1項 品質管理監督システムの文書化
- ・ 第67条 品質管理監督文書の保管期限
- ・ 第78条 文書及び記録の管理

1. 2. 3. 指摘事例

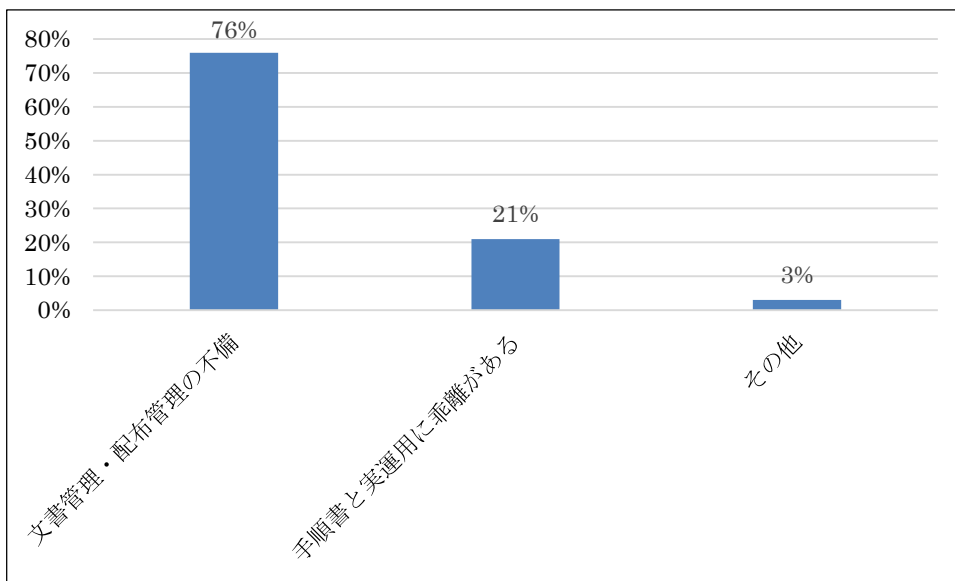


表 1.2. QMS 省令 第8条関連 指摘事項の傾向

主な指摘事例

文書管理、配布管理の不備 (QMS 省令の要求事項の理解不足)

- 品質管理監督文書として自社で規定した管理文書台帳に、品質マニュアル、製品標準書が含まれていなかった。
- 品質管理監督文書の配布管理が最新版の記録しかなく、それ以前の配布/回収が適切に行われたのかが確認できなかった。
- 手順書が最新版であることの識別がなかった。また、旧版の保管や旧版である旨の識別ができていなかった。
- 添付文書は2015年に改訂されていたが、最新版管理のフォルダに保存されていた添付文書は、2011年の第1版であった。
- 文書の保管期間を過ぎていない「手順書」、「製品標準書」の旧版管理ができていなかった。
- 旧版の文書を確認したところ、廃止の識別管理ができていなかった。
- 各種規定、手順書、設置管理基準書において、作成・承認の押印が欠落しており、妥当性を照査し、承認された上で発行されたことが確認できなかった。
- 自社で外部文書とした通知類の配布は管理していたが、外部で作成された品質管理監督文書としての識別が明確でなかった。
- 製品本体に表示する法定表示ラベル見本に版数が記載されておらず、版管理ができていなかった。
- 自社で品質管理監督文書とした内部監査チェックリストの様式が、版管理を行っていないため現在有効な版であるかどうかの判断ができていなかった。
- 手順書と文書管理台帳で版番号のずれが複数確認され、適切な版管理が行われていなかった。
- 記録様式を変更した場合、変更内容を識別していなかった。
- 記録様式に版数が記載されていないものがあり、最新版の識別ができていなかった。
- QMS 省令第8条第2項に該当する管理方法に関する文書化した手順を調査中に確認できなかった。
- 「文書管理手順」において何を外部文書と定めるのか、識別の方法や、配付の管理方法について定められていない。
- 「外部文書最新版管理手順」では、旧版の保管について規定されていたが、web上で確認すべき規格に係る旧版保管の方法は規定されている状況になかった。
- 文書を改訂した場合、改訂版を利用できるようにするための管理方法の手順が文書化されていることを確認できなかった。
- 手順では、管理対象となる文書は、「管理文書台帳」に明記することが定められていたが、三次文書や製品標準書が含まれていることを確認できなかった。
- 文書の配布及び識別管理に関して、下記項目に係る管理方法が手順書で適切に規定されていなかった。
 - 配布が実施されたことを示す「〇〇登録台帳」の運用方法
 - 配布された文書の配布先での管理方法
 - 旧版及び廃止文書の識別管理方法
- 手順書が改訂時に、当該文書への旧版の識別表示、保管期限の記載、隔離された保管箱での管理がされていたが、これらの管理方法に関する手順が文書化されていなかった。

- 社内イントラサーバーで閲覧できる最新文書を改訂する際の仕組みが規定されていなかった。また、様式の版管理に係る仕組みが規定されていなかった。様式の最新版は「管理文書台帳」でのみ明確にされ、各様式が最新版であることを識別できない状態であった。
- 文書の原本をPDF化し、副本として社内システムに公開しているが、当該電磁的な文書の管理方法が手順化されていなかった。
- 閲覧のためにアップロードされた品質マニュアル及び手順書の原本との整合手順を確認できなかった。
- 自社で外部文書とした「医薬品・医療機器等法」、「施行規則」、「新QMS省令」、「新QMS省令の逐条解説」、「新GVP省令」、「医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後の基準に関する省令等の施行について」、「医薬品等の副作用等の報告について」等の配布を管理していなかった。
- 特定保守管理医療機器なので少なくとも15年以上の保管が必要だが、保管期間が作成後5年になっているものが複数確認された。
- 品質マニュアルでは特定保守管理医療機器は15年以上の保管となっているが、文書管理手順では5年となっていた。
- 特定保守管理医療機器及びそれ以外の医療機器のいずれの医療機器も取り扱っているが、それらの製品標準書の旧版（廃版含む）を省令要求が満足する期間、具体的にどのような手順で保管するのかが明確でなかった。
- QMS省令の要求事項では『有効期間に1年を加算した期間が5年より長いものにあつては、有効期間に1年を加算した期間』であるが、『有効期間が5年より長いものは有効期間に1年を加算した期間』と定められており、省令要求を満足していることを確認できなかった。
- 当該施設で取り扱っている製品の中に有効期間が5年間のものがあるため、手順書や記録は省令要求に基づき6年間保管する必要があるにも関わらず、保管期間が5年間と定められていた。
- 現行の一つ前の版の品質マニュアルの保管期限は廃止した日から5年間となっていた。

手順書と実運用に乖離がある

- 旧版となった配布文書は直ちに廃棄すると手順に定められていたが、製品標準書の旧版となった配布文書が保管されていた。
- 手順で規定した外部文書（仕様書、取決め書等）を管理していなかった。
- 「文書管理手順」に基づく保管すべき管理コピー部数が保管されていなかった。
- 品質管理監督文書に該当する文書の中に、文書管理規定とおりに管理文書台帳に登録されていないものがあった。（例：受入検査標準書、安全管理業務(GVP)手順書、リスクマネジメントに係る要求事項書）
- 販促物管理規定で、カタログはカタログ一覧表に登録して一覧表を管理することが規定されていたが、一覧表の各カタログの管理No.、及び印刷年月日が空欄で適切に管理されていなかった。
- 「文書管理規定」で廃止文書の識別手順が定められていたが、廃止された旧版の製品標準書が定められた手順で識別されていなかった。
- 文書管理規定に従い、品質方針及び品質目標について承認者が捺印又はサインしていることを確認できなかった。また、規定では管理文書の1ページ目及びファイルに、管理文書である旨を朱書きする手順となっていたが、実施されていなかった。
- 手順では、管理文書は“管理文書”と表示したファイルに保管することを定めているが、管理対象とされた文書ファイルには表示がなかった。

- ・ 文書管理手順書では、QMS 省令に関わる全ての文書を適用の対象とし、制定、改訂にあたって照査、承認、識別及び最新版の管理方法を規定していたが、第二階層の手順書ならびに第三階層の記録様式及び製造指図書は、これに従って運用していなかった。
- ・ 様式を改訂する際は、手順書の版番号を変更し、それを承認する手順となっていたが、記録様式がその手順で改訂されていなかった。
- ・ 管理文書（原本及び配布文書）の識別は、文書管理規定では朱書きで識別する手順となっていたが、実際は行われていなかった。
- ・ 製造販売業者で作成された「製造販売業者との取り決め書」及び「リスクマネジメント規定」等の外部で作成された品質管理監督文書を「文書管理手順書」で規定した方法で適切に識別管理していなかった。
- ・ 品質管理監督文書について、品質方針及び品質目標を管理文書としていたが、文書管理規定で明示することと定めた承認者を明確にしていなかった。
- ・ 品質管理監督文書とした QC 工程図が必要に応じて更新されていたが、再承認されていなかった。
- ・ 「受入検査記録」の様式について、変更の承認を受けていないにもかかわらず、既に改訂されたものが使用されていた。
- ・ 文書・記録管理手順書で規定した文書承認者ではなく、別の者が文書承認を行っていた。

その他

- ・ 品質管理監督文書を修正液で修正していたため、元の記載内容を確認できない事例を複数例確認した。

1.2.4. このような指摘を受けないためには

第8条に関する指摘のうち、大半が文書管理の運用に関わるものであり、「文書化」の定義を正しく理解していないことによる指摘が多く確認されている。「文書化」とは、「ISO13485:2003 の 4.2.1 「documented」に相当するものであり、要求事項、手順、活動又は特別な取り決め等を文書化したときは、実施し、それを維持すること」が求められている。

実際に、「文書化」が適切に実施されていない例の原因として、

- ① 手順の内容を作業者が理解していない
- ② そもそも手順がオーバークオリティである
- ③ 当該手順を使用する作業者にとって使用できない内容となっている等が考えられる。

まず、①に関しては、文書を制定又は改訂した際には、当該手順を使用する構成員に教育訓練することで解決できる。手順を改訂した場合は教育訓練を行うことを意識付けることが望ましい。

②に関しては、シンプルな内容の手順を作成することで、過度な業務の発生を防止でき、手順と実態の乖離の防止に役立つと考えられる。

③に関しては、実際に現場で作業する構成員が使用する手順書を確認してみるとよい。手書きでの書き込みや構成員自身で作成したメモ等に従い作業を実施しているならば、業務内容が手順に反映されていないということである。このような場合には、早急に手順を改訂するとともに、手順の照査の段階で担当部門に照査を依頼することが必要である。当然のことながら、実際に当該手順を使用する複数の部門により照査が行われることで、より実態に即した手順書が作成されるはずである。

また、文書の作成/改定時には、いつ誰によって作成、照査、承認したかを明確にすることを意識し

ておく必要がある。さらに、各文書において関連部門及び関連手順等を明確にすることで、当該文書を変更したときに影響する部門及び手順の範囲が明確になることに留意して欲しい。なお、文書管理台帳を用いて文書の最新版を管理している場合は、文書管理台帳のアップデートを適切に行うことも失念しないよう、文書の管理を行う責任者は留意して欲しい。以下に、第8条で指摘される項目について、事例毎に解説する。

文書管理、配布管理の不備（QMS省令の要求事項の理解不足）

- ・ 文書の最新版の管理が適切に行われていないケースが多く見受けられる。管理文書を管理する例として、台帳等で管理の対象となる品質管理監督文書を明確にし、発行日や版数等で最新版を明確にすること、及び旧版との識別を明確に行なうことが重要である。特に逐条解説で提示されている「製品標準書」が「管理文書の対象となっていない不備が目立つので、他の手順書と同様に管理文書扱いとなっていることに十分な配慮が必要である。
- ・ 外部文書に関する不備も目立つ。外部文書とは、品質管理監督システム（品質マネジメントシステム）で利用する「組織外で発行された文書」のことで、具体的には、JIS、ISO、IEC等の規格書や関係法令、業界団体が発行する標準書、製造元や顧客（他の製造業者や製造販売業者を含む）から入手した文書等が該当すると考えられる。当該外部文書を管理する目的の1つは、管理監督者照査の工程入力情報の一つである「前回の管理監督者照査の後において、新たに制定され、又は改正された薬事に関する法令の規定」で外部文書を管理監督者にインプットし、必要な資源を確保することもある。どのレベルの詳細文書までを「外部文書」として取り扱うのかは組織ごとに異なるので、組織の目的に合わせて外部文書の範囲を手順書に規定しておくことが望ましい。
- ・ 原本は紙媒体で管理するものの、当該原本をPDF化し、社内共有のイントラネットで公開しているケースも多く見受けられる。当該PDFは参照用であり紙媒体の原本を確認して作業を行うことを教育訓練等で徹底しても、イントラネット公開のPDFを確認して作業を行う方がより利便性が高いのは当然である。そのため、必ずしも原本を確認しないでPDFを確認して作業を行うリスクは否定できない。間違いなく最新版のPDFがイントラネットに公開されていることを保証する仕組み（版管理、バックアップ、誤消去・改変防止、肉眼による見読方法、管理権限者の設定等）を構築することが重要である。なお、公開したPDFが改ざんされることを防ぐために、セキュリティ対策を施しておくことが望ましい。また、電子媒体文書の管理は、「ER/ES指針」を参考にすることが望ましい。
- ・ 文書の廃止時のセキュリティ確保について手順が定められていることが望ましい。

手順書と実運用に乖離がある

- ・ たとえ、要求事項を超えた内容で手順書を作成し要求事項は充足していたとしても、手順書と実運用に乖離が生じていれば、それは組織の要求に適合していないとみなされ、指摘事項となる。要求事項への適合は基本であるが、それ以上の部分については自社の体力に併せて簡略化し、順次、改善していくことが望ましい。
- ・ QMS省令の各条文で要求する文書は、それぞれ別に作成することが要求されていると誤って解釈しているケースも見受けられる。QMS省令の要求を満たしていれば、異なる条文で作成を要求する文書をまとめることもできることに留意して欲しい。例えば、第55条（製品受領者の意見）、第62条（改善）、第72条（国内品質業務運営責任者）で要求する手順をまとめたり、第56条（内部監査）で実施する不適合の原因を除去するための措置等の実施は第63条（是正措置）の手順を引用するなど、各社の実態に併せて検討して欲しい。

1.3. 記録の管理（第9条）

1.3.1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(記録の管理)</p> <p>第9条 製造販売業者等は、この章に規定する要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性のある実施を実証するため、読みやすく容易に内容を把握することができ、かつ、検索することができるように記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の記録の識別、保管、保護、検索、保管期間及び廃棄についての所要の管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第一項の記録を、第六十八条で定める期間保管しなければならない。</p>	<p>第9条 (記録の管理) 関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003 の「4.2.4 Control of records」に相当するものであること。</p> <p>(2) 第1項で作成及び保管することが求められている記録には、次のものが含まれるものであること。</p> <ul style="list-style-type: none"> ア. 管理監督者照査の結果（第18条第2項） イ. 構成員の教育訓練、技能及び経験（第23条第5号） ウ. 業務運営基盤の保守業務（第24条第3項） エ. リスクマネジメント（第26条第6項） オ. 製品要求事項の照査の結果及びこれに基づき採った措置（第28条第3項） カ. 設計開発に係る工程入力情報（第31条第1項） キ. 設計開発に係る工程出力情報（第32条第4項） ク. 設計開発照査の結果等（第33条第3項） ケ. 設計開発の検証の結果及びこれに基づき採った措置（第34条第2項） コ. 設計開発バリデーションの結果等（第35条第3項） サ. 設計開発の変更（第36条第1項） シ. 設計開発の変更の照査の結果等（第36条第4項） ス. 購買物品の供給者の評価の結果等（第37条第5項） セ. 購買情報（第38条第3項） ソ. 購買物品の検証（第39条第3項） タ. 製品の各ロットについての記録（第40条第2項） チ. 医療機器の設置及び検証（第42条第3項） ツ. 実施した附帯サービス業務（第43条第2項）

	<ul style="list-style-type: none"> テ. 各滅菌ロットについての工程指標値 (第44条第1項) ト. 製造工程等のバリデーション (第45条第6項) チ. 滅菌工程のバリデーションの結果 (第46条第3項) ニ. 追跡可能性の確保のための識別 (第48条第3項) ヌ. 特定医療機器に係る製品の荷受人の氏名及び住所 (第49条第4項) ネ. 製品受領者の物品等の紛失、損傷等の内容 (第51条第2項) ノ. 特別な保管条件 (第52条第3項) ハ. 計量の標準が存在しない場合の校正又は検証 (第53条第3項第1号) ヒ. 従前の監視及び測定結果の妥当性の評価 (第53条第4項) フ. 監視及び測定のための設備及び器具の校正及び検証の結果 (第53条第6項) ヘ. 内部監査結果 (第56条第6項) ホ. 製品の監視及び測定結果 (第58条第3項) マ. 出荷可否決定等を行った者 (第58条第4項) ミ. 特定医療機器に係る製品の試験検査業務を行った構成員 (第59条) ム. 不適合製品の特別採用を許可した構成員 (第60条第5項) メ. 不適合の内容等 (第60条第6項) モ. データの分析の結果 (第61条第3項) ヤ. 製品受領者の苦情についての調査 (第62条第3項) ユ. 是正措置又は予防措置を行わない理由 (第62条第5項) ヨ. 是正措置に関する調査結果等 (第63条第5号) ラ. 予防措置に関する調査結果等 (第64条第2項) <p>(3) 第2項の「保護」には、例えば、実際に記録がなされた日が記録されること、記録の様式にはページ番号を付与し、記録の一貫性がわかるような識別管理をすること。誤記のあった場合には元の記入内容がわかる方法で修</p>
--	--

	正されること等が含まれるものであること。
--	----------------------

1.3.2. QMS 省令及び逐条解説の要求事項の考え方、関係条文

QMS 省令第 9 条及び逐条解説の要求事項の考え方については、「このような指摘を受けないためには」に記載したため、ここでの記載は省略する。

関係条文

- ・ 第 6 条第 1 項 品質管理監督システムの文書化
- ・ 第 9 条 記録の管理
- ・ 第 59 条 特定医療機器固有の要求事項
- ・ 第 68 条 記録の保管期限
- ・ 第 78 条 文書及び記録の管理
- ・ 第 79 条 記録の保管の特例

1.3.3. 指摘事例

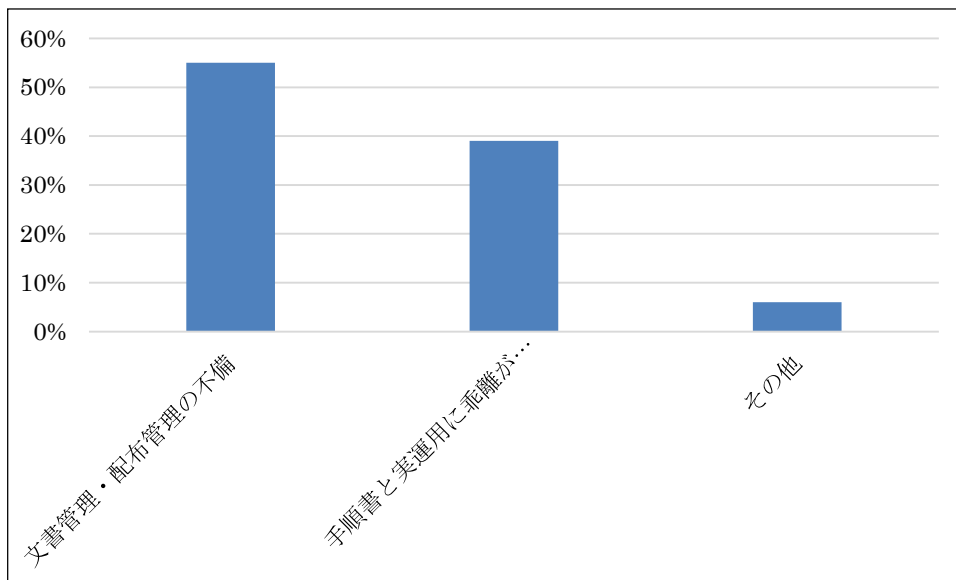


表 1.3. QMS 省令 第9条関連 指摘事項の傾向

主な指摘事例

記録の管理・運用の不備 (QMS 省令の理解不足)

- ・ 記録の識別、保管、保護、検索、廃棄に関する手順が文書化されていることを確認できなかった。
- ・ 購買情報である「注文書」が、品質記録として管理されていなかった。
- ・ 記録の廃棄についての所要の管理方法に関する手順が作成されていなかった。
- ・ 記録を磁気媒体で保管すると規定されているが、当該電磁的記録の管理の方法について手順が作成されていなかった。
- ・ 品質記録の一部は電子媒体で保管されていたが、電子媒体記録に対する保管方法やバックアップ措置、管理に係る具体的な措置方法が手順書で確認できなかった。

- ・ 文書・記録管理手順書記載の記録の保管期間の起点が廃止又は改訂後になっていた。記録であれば、作成後にすべきである。
- ・ 受注及び発注に係る記録が、品質記録として管理対象とされていなかった。
- ・ 測定器の点検記録について、押印又は署名、記録の作成日を確認できなかった。
- ・ 調査品目に係る設計記録の設計の妥当性の確認の実績を記載する欄に、調査日の1ヶ月後に実施されたことを示す記載がなされていた。
- ・ 記録に作成者のサイン又は捺印が確認できなかった。
- ・ 記録の保管期間の起算日を記録の作成日としていたが、作成日が記載されていない記録が散見された。

手順と実運用に乖離がある

- ・ 製造販売業者と登録製造所を含んだ品質マネジメントシステムを運用している被調査組織において、「品質マニュアル」で「記録は記録一覧表に定める。」と規定していた。しかし、「記録一覧表」には製造販売業者の運用の証拠を示すための記録が確認できなかった。
- ・ 製品の検証記録が検索可能な状態で保管されていなかった。
- ・ 自社で品質管理監督文書の対象とした「品質記録管理台帳」が確認できなかった。
- ・ 記録管理対象は「品質記録台帳」に掲載されていたが、自社で品質管理監督文書の対象とした「品質記録台帳」の作成日が確認できなかった。
- ・ 記録作成日及び手順に基づいた承認が為されていない記録事例を複数確認した。
- ・ 購買物品の検証を実施した記録を確認したが、いずれの記録も電子的に保存されており、その保護に係る手順を確認できなかった。
- ・ 製造販売業のプロセスに関する記録の保管期間や保管管理部門が定められていなかった。
- ・ 「記録の管理」では「特定保守管理医療機器以外の医療機器等に係る製品は五年間」を要求している。顧客は記録の保管期限として6年間又は15年間を要求していたが、「品質マニュアル」には記録の保管期限を「製品の有効期限に1年を加算した期間」と規定しており、新QMS省令の要求事項、及び顧客要求事項を満たしていなかった。

その他

- ・ 文書番号の修正が、上からテープを貼ることにより修正されていたが、修正された際の押印又はサインを確認できなかった。
- ・ 「製造記録」を確認したところ、修正液による修正が確認された。

1.3.4. このような指摘を受けないためには

「記録」は、品質管理監督システム（品質マネジメントシステム）が適切に運用されている重要な証拠であることを意識したい。以下に、第9条で指摘される項目について、事例毎に解説する。

記録の管理・運用の不備（QMS省令の理解不足）

- ・ QMS省令で規定する要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性のある実施を実証するための記録が品質記録として管理されていない不備が多い。まずは記録の対象範囲を明確にする必要があるが、そのための手法として、予め、逐条解説の第9条(2)と第68条(2)を参考に、QMS省令の各要求事項でどのような文書と記録が関連しているかを確認し、かつ文書と記録様式を一体として併せて確認しておくことが望ましい。また、他の組織から入手した記録

(例えば、供給者から提供された試験成績書、校正業者が実施した校正記録等)についても QMS 省令の度の要求に該当するか確認した上で、品質記録の対象となるものは記録として管理すること。

- ・ 記録の重要性に応じ必要な保管期間を設定するとよい。
- ・ 廃棄についての手順化も要求されているため、機密事項の漏えい防止、個人情報保護にも十分に配慮して手順化することが望ましい。
- ・ 電磁的記録は、文書管理の場合と同様に、データの管理方法（バックアップ、誤消去・改変防止、肉眼による見読方法、管理権限者の設定。オーディットトレイル等）を予め手順化しておくこと。また、逐条解説第 85 条（電磁的記録等について）及び ER/ES 指針によりどのような事項が要求されるかをよく確認し、電磁的記録を管理するためのシステムのバリデーション等を実施すること。

手順と実運用に乖離がある

- ・ 定められた記録の保管期間を下回らないように、予め保管期間の起点を考慮して手順化した上で、個々の記録の管理は台帳等に保管期間を明示して管理することが望ましい。なお、保管期間は一律同じ期間保管することではなく、例えば設計開発に係る記録は永久保管とするなど、記録の重要度に応じ保管期間を定めるとよい。(例：設計開発関連記録の保管期間は永年など)
- ・ 「記録漏れ」を防止するためには、「記録漏れ」を確認しやすい様式レイアウトの採用、記録非該当欄への斜線記入等の徹底、等の防止策が考えられるが、併せて記録作成者への教育訓練を実施することが望ましい。

その他

- ・ 修正テープや修正液による字句訂正に関する不備が散見される。記録は「保護」することが求められており、逐条解説第 9 条において、「実際に記録がされた日が記録されること、記録の様式にはページ番号を付番し、記録の一貫性がわかるような識別管理をすること、誤記のあった場合には元の記入内容が分かる方法で修正されること」等が記載されている。修正液の使用、鉛筆で記録・修正を行うことは、記録の改ざんと判断されるので使用しないこと。

2. 製品実現計画（リスクマネジメントを含む）（第26条）

2.1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(製品実現計画)</p> <p>第26条 製造販売業者等は、製品実現に必要な工程について、計画を策定するとともに、確立しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の計画（以下「製品実現計画」という。）と、品質管理監督システムに係るその他の工程等に係る要求事項との整合性を確保しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品実現計画の策定に当たっては、次に掲げる事項を、明確化しなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る品質目標及び製品要求事項</p> <p>二 当該製品に固有の工程、当該工程に係る文書の策定及び所要の資源の確保の必要性</p> <p>三 所要の検証、バリデーション、監視、測定及び試験検査に係る業務であって当該製品に固有のもの並びに製品の出荷の可否を決定するための基準（以下「出荷可否決定基準」という。）</p> <p>四 製品実現に係る工程及びその結果としての製品が製品要求事項に適合していることを実証するために必要な記録</p> <p>4 製品実現計画は、製造販売業者等が当該製品実現計画を実行するに当たって適した形式で作成しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、リスクマネジメントに係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>第26条（製品実現計画）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003の「7.1 Planning of product realization」に相当するものであること。</p> <p>(2) 製品実現計画は、第14条第1項の品質管理監督システムの計画と相矛盾せず、個別の製品について、製品実現に関連する工程に関し策定されるものであること。</p> <p>(3) 第2項の「品質管理監督システムに係るその他の工程等」とは、品質管理監督システムには含まれるが、製品実現計画には含まれない工程のことを示しており、例えば、管理監督や是正措置、予防措置等が含まれること。</p> <p>(4) 第4項の「当該製品実現計画を実行するに当たって適した形式」とは、当該計画は製造販売業者等によって特定の形式にとらわれずに作成してよいが、文書化するなど、計画を実行するために適した形式で作成するものであること。</p> <p>(5) 第5項の「製品実現に係る全ての工程における」とは、第5節の製品実現に係る各工程全てを見渡した上で、そのうちリスクマネジメントの対象とすべきもの及びその結果を適用すべきものについて、という趣旨であること。</p> <p>(6) 第5項の「リスクマネジメントに係る要求事項」の作成にあたっては、製品に係る一般的なリスクマネジメントの要求事項に関してまず作成した上で、個々の製品の製品実現計画の策定に際し、当該製品の特性等を勘案の上、具体的に作成することが望ましいものであること。</p> <p>(7) 第5項、第6項の規定に基づくリスクマネジメントに係る要求事項の明確化、運用の確立、文書化、記録の作成及び保管は、第4条第1項の規定に基づき設計開発に係る規定（第30条から第36条まで）が適用されない医療機器等についても求められるものであること。</p>

2.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第1項：製品実現に必要な工程の計画策定と確立

- ・ 製品実現は、第5節で規定される製品実現の計画（第26条）、顧客関連のプロセス（第27条―第29条）、設計開発（第30条―第36条）、購買（第37条―第39条）、製造及びサービス提供（第40条―第52条）、監視及び測定機器の管理（第53条）にわたる製品受領者（顧客）に製品を提供する活動全体を対象とするものであること。また、製品実現には、医療機器の配送や付帯サービス、予備部品の供給、テクニカルサービスなどの販売後の関連する活動も含まれること。
- ・ 製品実現のための必要な工程について、手順や条件、管理方法などを定めること。

第2項：製品実現計画と品質管理監督システム要求事項との整合性の確保

- ・ 製品実現に係る工程は、さまざまな工程と連携を図る必要があり、他の工程と矛盾が生じないように整合性を確保する必要があること。製品実現以外の工程である管理監督、不適合品管理、是正措置、予防措置などとの整合性を確保する必要があること。
- ・ それぞれの工程を変更した場合、他の工程に及ぼす影響を確認して、必要に応じて整合性確保を図ることも必要であること。

第3項：製品実現計画における必要事項の明確化

- ・ 製品実現計画の策定に当たって、含めなければならない次の4つの事項が示されており、策定する計画に応じて、適宜、該当する事項を明確化する必要があること。
 - ア. 製品に係る品質目標及び製品要求事項
 - イ. 製品に固有の工程、当該工程に係る文書の策定及び所要の資源の確保の必要性
 - ウ. 所要の検証、バリデーション、監視、測定及び試験検査に係る業務であって製品に固有のもの並びに製品の出荷の可否を決定するための基準
 - エ. 製品実現に係る工程及びその結果としての製品が製品要求事項に適合していることを実証するために必要な記録

第4項：製品実現計画に適した形式で作成

- ・ 製品実現に含まれる工程のうち、自社の品質管理監督システムに必要な工程について、計画の策定、確立を求めているものであること。計画は、手順書、仕様書、計画書、工程フローなどのような形態でもよく、自社の運用に適したものを選択すればよいこと。また、製品実現にかかる工程を個別に作成しても、全体をまとめて作成しても構わないものであること。

第5項：リスクマネジメント（RM）に係わる要求事項の明確化、確立、文書化

- ・ 製品実現全体を通してリスクマネジメント活動の文書化された要求事項の明確化を要求していること。
- ・ QMS 省令では直接的な記載はされていないが、基本要件基準において、JIS T 14971:2012（ISO14971:2007）への適合が要求されていることに留意する必要があること。法令で要求される事項は、製品要求事項に含まれるものであり、各社のQMSでリスクマネジメントの仕組みを構築すること。
- ・ リスクマネジメントへの要求事項の文書化に当たっては、JIS T 14971:2012（ISO14971:2007）の要求事項への適合性を確認する必要があるが、リスクマネジメント活動の中心は、リスクの分析、評価（リスクの分析及び評価をリスクアセスメントともいう。）、コントロール及び監視となるものであること。

- ・ リスクマネジメントの対象として、設計・開発段階のみではなく、製造中の情報及び苦情などの製造後情報も含まれることに留意が必要であること。つまり、リスクマネジメントは、設計開発時に実施されれば終わりではなく、常に新しい品質情報や安全性に関する情報に基づいて更新されていく必要があること。
- ・ リスクマネジメント活動を行う要員が適切な力量を有していることに対する資格認定が求められていること。力量の事例としては、対象となる医療機器の特性や使用方法、技術、リスクマネジメント手法の理解などが含まれること。
- ・ 設計開発や製造工程を外部に委託している製造販売業者においても、添付文書に記載する情報や市場是正処置や規制当局への不具合報告などおりスクマネジメント活動に基づき、実施すべき業務があり、設計開発や登録製造所のリスクアセスメントの結果を把握しておく必要があること。
- ・ リスクマネジメント活動は、設計・開発が適用されない製品に対しても必要とされていること。

第6項：リスクマネジメント（RM）の記録作成と保管

- ・ リスクマネジメント活動に関する記録の作成と維持が要求されるものであること。

関係条文

- ・ 第8条 品質管理監督文書の管理
- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第10条 管理監督者の関与
- ・ 第14条 品質管理監督システムの計画
- ・ 第26条～第53条 製品実現

2.3. 指摘事例

実地調査における QMS 省令第 26 条関連の指摘事項は表 2.1 に示すとおりであった。大半がリスクマネジメントに関する指摘事項であった。具体的なリスクマネジメントの事例では、範囲、要求事項書、運用、記録に分けて記載した。

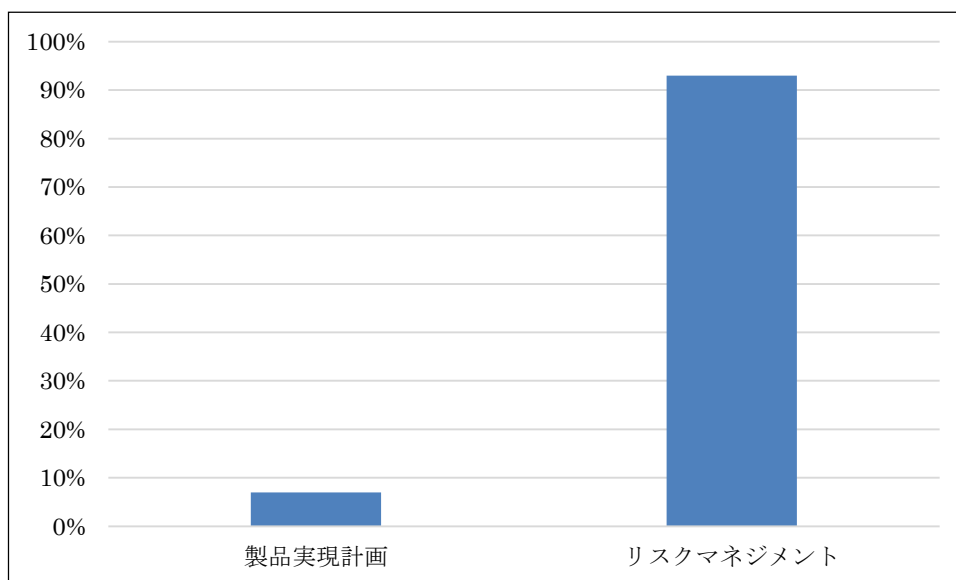


表 2.1. QMS 省令第 26 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

製品実現計画

- ・ 「品質マニュアル」7.1.2 3) c) では、「所要の検証、妥当性確認、監視、測定及び試験検査に関わる業務であって当該製品に固有のもの並びに製品の出荷の可否を決定するための基準（以下「出荷可否決定基準」という。）」と規定され、「出荷可否決定基準」が参照されている。しかしながら、「出荷可否決定基準」を確認したが、申請品目である医療機器プログラムの製品の可否決定の基準が確認できなかった。
- ・ 製品重量及び射出温度がほぼ同じでありながら、金型温度に対して温度調節器を使用している場合と、温度調節器を使用していない場合があった。金型認定時の標準成形品と温度調節器を使用していない現状品との比較を行おうとしたが、金型認定時の標準成形品が保管されていなかった。
- ・ 製品実現の計画として「製品標準書」の詳細説明で「製品及びサービス提供の管理規定」の中に製造工程の順序及び作業内容、管理ポイント、必要工具治具測定器など具体的な作業が行える内容が確認できなかった。（例：QC 工程図等）

リスクマネジメント

<リスクマネジメントの範囲>

- ・ JIS T 14971:2012 に基づきリスクマネジメントを実施する規定となっていたが、「製造後の情報」に基づくリスク評価の手順がなかった。
- ・ 「品質クレーム発生連絡書」では、リスク分析フィードバック要否について品質部署長が判断することになっていたが、実施されていた要否は設計に対するものであり、“組立”“保管”に係る要否まで確認することができなかった。
- ・ リスクマネジメントを実施した”製品 A ”において、製品実現に係る全ての工程に言及した内容ではなかった。
- ・ 一部の工程において、製品のリスクマネジメントに係る要求事項が明確にされておらず、また当該要求事項に係る適切な運用が文書化されていなかった。
- ・ リスクマネジメントの対象には、今後、承認／認証を取得する製品のみであり、既に承認／認証を受けた製品が含まれていなかった。また、そのように区別して取り扱う正当な理由を確認できなかった。
- ・ 工程を委託する国内外の登録製造所で実施されたリスクマネジメントの結果を把握していなかった。
- ・ 同一 QMS 組織内である国内保管製造所の作業に係るリスクマネジメントが実施されていなかった。
- ・ リスクマネジメントは、新たに設計開発が適用される品目のみを対象としており、既存品目の変更の際にリスクマネジメントを見直す手順が確立されていなかった。
- ・ 製品実現に係る全ての工程における製品のリスクマネジメントを適切に実施していることを確認できなかった。
- ・ リスクマネジメントを実施する範囲が明確になっておらず、保管・輸送工程に係るリスクマネジメントを実施したことを確認できなかった。
- ・ 国内での実施工程（添付文書作成）をリスクマネジメントの対象としておらず、記録を作成保管していなかった。

<リスクマネジメントに係る要求事項書>

- ・ リスクマネジメントに係る要求事項書が作成されていなかった。
- ・ 「リスクマネジメント要領」には、「個々の危険状態に対するリスク推定」が規定されていなかった。
- ・ リスクマネジメントの見直しを行う為の要求事項が「リスクマネジメントに係る要求事項書」で文書化されていなかった。
- ・ 「リスクマネジメントに係る要求事項書」では、製品実現に係る工程の範囲が文書化されていなかった。
- ・ 海外本社で実施されたリスクマネジメントを製造販売業者で評価していたが、その実施に関する手順を確認できなかった。
- ・ JIS T 14971:2012 に基づきリスクマネジメントを実施する規定となっていたが、クレーム情報からリスクマネジメントの必要性を評価し、必要に応じリスクマネジメントを実施する手順が明確にされていなかった。
- ・ 顧客クレームに関し、「異常事項報告書」に基づき是正処置を行った場合は、必要に応じたリスクマネジメントを実施していたが、この運用を文書化していなかった。

<リスクマネジメントの運用>

- ・ 今回の申請品目である製品のリスクマネジメントが実施されていなかった。
- ・ 製品のリスクマネジメント結果報告書では、リスクコントロールとして、部品 a を重要としていたが、製造工程における「部品 a の試験確認」は、リスクコントロールとして、規定されていなかった。
- ・ 医療機器プログラムに係る「リスクマネジメント報告書」を確認したが、リスク低減方法として決定された内容が「添付文書 (案)」に記載されていなかった。また、「添付文書 (案)」の「禁忌・禁止」及び「使用上の注意」に使用する際に行ってはいけない行為が記載されており、この内容は使用時にリスクがある為、記載されていると判断されるが、「リスクマネジメント報告書」には、ハザードの特定がされていなかった。
- ・ 文書化している「リスクマネジメント手順書」の中で経営者の責任において“リスクマネジメントプロセスの適切性のレビューをマネジメントレビューで実施する”と定めていた。しかしながら、マネジメントレビュー実施記録には、リスクマネジメントプロセスの適切性に関する報告についての客観的証拠の提示がなかった。
- ・ 手順書では、製造元がリスクマネジメントを見直した際にその結果を入手し、「市販後のリスクマネジメント」として自社で見直ることが規定されていた。しかしながら、これまで製造元でリスクマネジメントの見直しが行われたことを把握できておらず、その結果を入手できていなかった。
- ・ A 社は、設計及び製造を調査対象品目の製造元に委託しており、当該製品実現工程に関するリスクマネジメントについても、委託し、その結果を確認することとしていた。しかし、リスクマネジメントの結果は入手しているものの、リスクコントロール手段として利用者への安全に関する情報の提供が選択されたものがないか確認していなかったため、リスクコントロール手段が適切に実施されていることが不明確であった。また、A 社が責任を持つ製品実現に係る工程 (添付文書の作成に係る工程、包装・表示・出荷に係る工程、製品の保管に係る工程等) に関するリスクマネジメントが実施されていなかった。
- ・ 製品の品質等に関する情報を入手した場合、リスクマネジメントを行う必要があるかどうか検討し、必要と判断した場合にリスクマネジメントを実施していることを確認できなかった。
- ・ リスクマネジメントにおいて、次の不備を確認した。
 - (1) リスク低減措置として「検査の強化」等が記録されていたが、当該措置の実施結果が記録

されておらず、実際に当該措置がとられていることが確認できなかった。（「検査の強化」のような表記の場合、具体的な強化策がわかるようになっていること）

(2) 製造及び製造後情報に基づくリスクの再評価に関する活動の計画が立てられていなかった。

・ 製品実現に係る全ての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項として作成した医療機器リスクマネジメント手順に基づきリスクマネジメントを実施していなかった。

(1) リスクコントロール手段の実施結果を記録していないため、リスクマネジメント実施記録から結果をトレースできなかった。

(2) 手順に規定した能力を有する構成員がリスクマネジメントを実施していることを確認出来なかった。

(3) 製造情報、市販後情報に基づきリスクマネジメントを実施する仕組みを確認できなかった。

<リスクマネジメントに係る記録>

・ リスクマネジメントの記録が作成されていなかった。

・ 申請品のリスクマネジメント記録に、危険状態が規定されていなかった。

・ 「リスクマネジメントに係る要求事項書」では登録製造所で実施したリスクマネジメント結果を確認し、「リスクマネジメント実施確認票」に記録することを規定していたが、記録が作成されていなかった。

・ リスクコントロール手段の効果の検証活動に係る記録、検証記録番号を確認できなかった。

・ リスクマネジメントに係る要求事項書において、輸入製品については、製造元のリスクマネジメント記録を確認することを、調査対象事業所におけるリスクマネジメントとすることが規定されていた。しかし、調査対象事業所では、製品の受入検査、包装・表示等の工程が存在するが、調査中に製品に係るそれらの調査対象事業所での工程に対するリスクマネジメントを実施した記録が確認できなかった。

・ 製品のリスクマネジメント記録において、使用におけるハザードで「キャリブレーションを行わない場合、測定値に誤差が生じる可能性がある」はリスク評価でⅡ（好ましくない）となっており、手順書に従ったリスク低減対策が必要とされていた。しかしながらリスクコントロール欄には低減後の評価がなされていないにも拘わらず、全てが受容とされていた。

・ 製品のリスクマネジメント記録において全体が受容可能であることの判定記録がなかった。

・ 製品①及び製品①用プログラムの設計開発プロセスリスク分析シートにおいて、重大性が下げられている事例があった。しかしながら重大性を下げたためのリスクマネジメントに関する記録を確認することができなかった。

・ 製品のリスクマネジメント記録において、以下の不備が確認された。

(1) 各ハザードに対する危害の発生頻度及び重大さはリスク分析表及びリスク評価表の双方に記録されているが、一部のハザードについて、発生頻度もしくは重大さが一致していない（例：箱詰め、ラベル貼り時の破損、汚損、ラベル貼り漏れ）。

(2) 出荷判定前の誤出荷というハザードに対して、リスク分析表/リスク評価表とリスクコントロール報告書とで発生確率と重大性のスコアが一致していない。

(3) 発生したその他のハザード/新たなハザードのコントロールの実行が実施されていない。

・ 製品のリスクマネジメント記録に関して、リスクマネジメントに係る要求事項書では登録製造所のリスクマネジメント記録を入手することになっているが、調査中に提示されなかった。

・ リスクマネジメント記録（リスク分析、リスク評価、リスク低減）は作成されていた。しかしながら、リスク分析表のハザードが正当な理由なく削除され、リスク分析、リスク評価、リス

- クコントロール、残留リスク評価表には、4項目のハザードしか挙げられていなかった。
- ・ A製品に係るリスクマネジメントは、設計に特化したもので、全ての工程におけるリスクマネジメントの記録はなかった。また、リスクマネジメントを実施する人についての適切な資格認定の記録もなかった。
 - ・ A社はリスクマネジメントを製造元に委託していた。しかし、リスクコントロール手段として利用者への安全に関する情報を提供すると製造元が判断した事項について、A社の作成した添付文書等に適切に反映されていることを検証した記録が作成されていなかった。
 - ・ 登録製造所であるA社はリスクマネジメントを実施していなかった。このような場合、製造販売業者がリスクマネジメントを実施することを手順書で規定していたが、作成した記録を確認できなかった。
 - ・ 製品の変更に伴いリスクマネジメントが行われていたが、当概変更による新たなハザードの可能性について検討されていなかった。

2.4. このような指摘を受けないためには

製品実現の計画

- ・ 製品実現の計画は、手順書、仕様書、計画書、工程フローなどどのような形態でもよく、自社の運用に適したものを選択すればよい。製品実現の計画として利用される文書の例を示す。

プロセス	文書の例
製品実現の計画	品質計画書 リスクマネジメント計画書
顧客関連のプロセス	製品情報 (カタログ等)
設計・開発	設計・開発計画書 (検証計画書、妥当性確認計画書を含む) 設計・開発で作成される記録の様式
購買	購買情報 購買物品検証の手順書
製造・サービス	製品標準書 (QCフローチャート、作業手順書、図面、部品表、検査規格、作業環境、製造中の記録の様式を含む 又は 参照する) 工程の妥当性確認の計画 サービスマニュアル (サービス結果の記録の様式を含む)
設備・器具の管理	(新たに導入する設備・器具があれば) 購入・校正計画、保守点検の手順及び計画と記録の様式

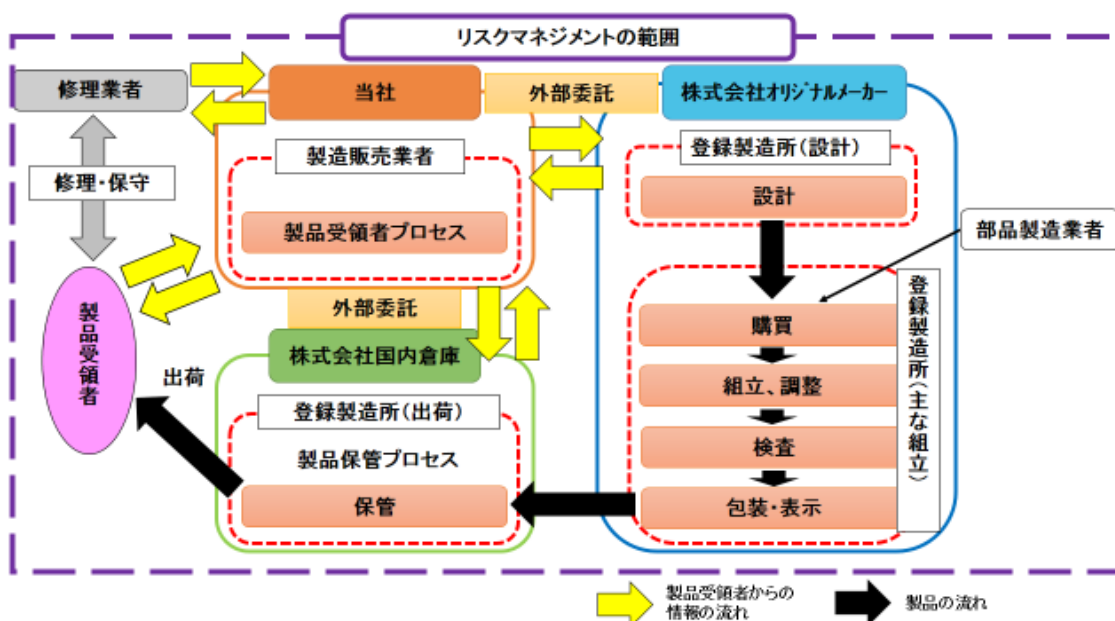
リスクマネジメントの範囲

- ・ リスクマネジメントは、製品実現プロセスに係る全ての工程が関与することになる。製品のリスクマネジメントは、設計開発と極めて密接に関連している。
- ・ リスクマネジメント活動の結果は、次のような工程にも影響を与えることになる。
 - a. 購買管理の性質及び範囲に決定に役立つ。
 - b. 供給者を承認する活動に影響を及ぼす。
 - c. 重要な設計へのインプットを提供する。
 - d. 設計からのアウトプットの評価基準となる。
 - e. 設計変更の必要性を確立する。

- f. 製造管理及び工程管理の要求事項、監視及び測定機器の管理、合否判定活動の決定を支援する。
- 完成した医療機器の輸入だけを行っている製造販売業者であっても、輸送形態、添付文書の作成、製品の表示、器具の廃棄等がリスクマネジメントと具体的に関わってくる。また、登録製造所で実施したリスクマネジメントの結果を把握することも重要になる。以下に輸入のみを行う製造販売業者におけるハザードや危害の例等を示す。

製品/プロセス	製品の例	ハザード	危害	防護手段
輸送	体外診断用医薬品	熱（温度管理条件の逸脱）	誤診断	輸送業者と管理条件を取り決めし、管理の徹底。
単回使用医療機器	針	生物（交差）汚染	感染症の発生	単回使用の旨の表示。 添付文書へ廃棄方法を記載。
単回使用医療機器	コンタクト	熱（MRI 使用により顔料に熱発生）	眼傷	添付文書に、コンタクト装着時にMRIの使用を禁止する旨記載。
汚染品の返却	特定保守管理医療機器	生物（交差）汚染	感染症の発生	汚染品の取扱い手順を文書化し、作業員に教育訓練。 汚染品の調査は専用の部屋で行う。

- 安全管理情報から添付文書等に記載する情報もリスクマネジメント活動の一環となる。
- リスクマネジメントの対象範囲の事例を下図に示す。



リスクマネジメント手順の文書化

- ・ リスクマネジメント手順の文書化、いわゆるリスクマネジメントの手順書が必要となる。
- ・ JIS T 14971:2012 (ISO14971:2007) の 3.1 項リスクマネジメントプロセスで規定される「リスク分析」「リスク評価」「リスクコントロール」「全体的な残留リスクの評価」「リスクマネジメント報告書」「製造中及び製造後の情報」の各ステップを漏れなく手順として設定する。
- ・ 各ステップで要求される事項の意図や解説については、JIS T 14971:2012 (ISO14971:2007) の付属書 (A~J) を参照するとよい。リスクマネジメントを実施するに当たって、多くの有益な情報が含まれており、熟読するとよい。
- ・ リスクマネジメントの実施にあたっては、ハザードの特定等をできる限りもれなく実施するために、製品について熟知した要員を専門家として参加させるとよい。JIS T 14971:2012 付属書 A の 2.3.3 では、「医療機器はどう構成されているか」、「医療機器はどのように作動するか」、「医療機器はどのように製造されるか」、「医療機器は実際どのように使用されるか」のような領域の専門家が関与することを要求している。専門家が少ない又はいない場合には、専門家になるべく担当者が学習することが望まれる。また、管理監督者は QMS 省令第 10 条第 4 号で「資源が利用できるよう確保すること」が求められるので、資源（専門家の確保など）の確保を実施し、効果的なリスクマネジメントを実施すること。
- ・ リスクマネジメントの手順書を作成するに当たって、指摘事項事例から特に留意する事項は、次のとおりである。
 - ア. JIS T 14971:2012 (ISO14971:2007) で使用される用語の定義を確実に理解しておく。（危害、ハザード、危険状態など）
 - イ. 製品実現工程全体をカバーすること、特に製造中及び製造後情報の取り扱いの規定が漏れないように留意する。また、登録製造所（設計開発事業所、主たる組立工程、保管等）でのリスクマネジメント活動も漏れないように設定する。
 - ウ. リスクマネジメントを実施する範囲（どのプロセスで、どのようなタイミング実施するのか）を設定する。
 - エ. リスク分析は、各危険状態に関するリスクの推定であることに留意する。
 - オ. 設計開発が終了すればリスクマネジメント完了ではなく、その後も最新の状態を維持する必要がある。リスクマネジメントを実施するインプットとしては、製造中の情報、顧客からの苦情、適用される法令や規格の変更、規制当局からの安全性に関する情報などが考えられる。
 - カ. 製造販売業者として、設計開発事業所を始め各登録製造所で実施されたリスクマネジメントの結果を把握し、評価する。これらの情報は、市場安全是正処置（回収、不具合報告等）のインプットとなることに留意する。
- ・ リスクマネジメント業務に従事する者については、必要な力量を持つことを確認し資格認定を行う。
- ・ 以下に、「ハザード」、「危険状態」及び「リスクコントロール」の用語を理解する上で、定義と事例を参考に記載する。

ハザード：危害の潜在的な源。

危険状態：人、財産又は環境が、一つまたは複数のハザードにさらされる状況。

リスクコントロール：規定したレベルまでリスクを低減するか又はそのレベルでリスクを維持するという決定に到達し、かつ、その手段を実施するプロセス。

例 1：駅のホームにて
ハザード：電車、危険状態：線路に転落する、リスクコントロール：転落防止策の設置

例 2：ストーブ
ハザード：ストーブ、危険状態：ストーブの近くで衣類を干す、リスクコントロール：衣類とストーブの距離を離す

リスクマネジメントの運用

- ・ リスクマネジメントを運用するに当たって、指摘事項事例から特に留意する事項は、次のとおりである。
 - ア. リスク分析とリスク評価、リスクアセスメント結果とリスクコントロールの手段など、それぞれに矛盾がないようにリスクマネジメントの結果をレビューする。
 - イ. 決定したリスクコントロールを確実に実施する。
 - ウ. リスクマネジメント活動(特にリスク評価、リスクコントロール)の結果(実施した根拠)は、リスクマネジメント報告書とトレーサブルとなるように確実に記録する。

リスクマネジメント記録の作成

- ・ 記録の不備として多くの指摘事項事例があるが、手順が不明確、何を実施して、どのような記録を残すのか明確ではないために、記録が作成されていないという結果となっていると思われる。上述のリスクマネジメントの文書化と運用を確実に実施することが必要であり、特に、記録管理だけが不備ということではないと推察される。

3. 購買管理

3.1. 購買工程（第37条）

3.1.1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>第37条 製造販売業者等は、購買物品が自らの規定する購買物品に係る要求事項（以下「購買物品要求事項」という。）に適合するようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、購買物品の供給者並びに購買物品に適用される管理の方法及び程度を、当該購買物品がその後の製品実現に係る工程又は最終製品（中間製品以外の製品をいう。）に及ぼす影響に応じて定めなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、購買物品要求事項に従って購買物品を供給する能力を根拠として、購買物品の供給者を評価し、選定しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品の購買物品の供給者については、当該供給者を評価すれば足りるものとする。</p> <p>4 製造販売業者等は、購買物品の供給者の選定、評価及び再評価（限定一般医療機器に係る製品の購買物品の供給者にあつては、評価及び再評価）に係る判定基準を定めなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、第三項の評価の結果に係る記録（当該評価の結果に基づき所要の措置を採った場合においてはその記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>第37条（購買工程）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485：2003の「7.4.1 Purchasing process」に相当するものであること。</p> <p>(2) 第1項の「購買物品」には、購買した構成部品等、製造用物質、設備、器具、工程の外部委託並びにサービス等が含まれるものであること。</p> <p>(3) 購買物品のうち特に品質に影響を及ぼすものについては、製造販売業者等が行う購買時の検査だけでは十分にその品質を確保できない場合があるため、供給者の品質管理監督システムの適合状況に対する評価等を含めた購買管理を行い、品質を確保するための適切な管理がなされていることを確認すべきものであること。</p> <p>(4) 第2項の「購買物品に適用される管理の方法」とは、次の事項を含むものであること。</p> <p>ア. 購買物品の輸送に関する事項</p> <p>イ. 受渡時の購買物品の試験検査に関する事項</p> <p>ウ. イ.における試験検査に適合しない購買物品の取扱いに関する事項</p> <p>(5) 第2項の規定に基づき、その後の製品実現に係る工程又は最終製品に及ぼす影響の大きなものとして定めた構成部品等及び製造用物質については、個々の製品ごとに、該当するものを製品標準書において規定するほか、第48条及び第49条の規定に基づき追跡可能性を確保すること。また、購買物品のその後の製品実現に係る工程又は最終製品に及ぼす影響の度合いの判定基準については、第1項の手順等において明らかにしておくこと。</p> <p>(6) 第3項の「購買物品の供給者を評価」の方法としては、製造販売業者等自身による供</p>

	<p>給者における品質管理監督システムの監査によるものから、供給者の品質管理監督システムの認証等の履歴の評価まで含まれるものであり、製造販売業者等として、その製品に及ぼす影響等を勘案し適切な方法を選択すべきものであること。</p> <p>(7) 第4項の「購買物品の供給者の選定、評価及び再評価に係る判定基準」については、製品に及ぼす影響等を勘案し適切なものとするべきものであること。</p>
--	--

3.1.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第1項：手順の文書化

- ・ 自らが定めた要求事項に合った購買物品を入手できるように、手順を確立し、文書にしておくことが求められるものであること。省令の文言は「購買物品」であるが、逐条解説にあるとおり、その対象には購買した構成部品等、製造用物質、設備、器具、工程の外部委託及びサービス等が含まれること。
- ・ 第5条第4項及び第5項に要求される外部委託する工程の管理について、他に外部委託の管理の手順を定めない場合は、購買工程として管理すること。この場合、委託先が登録製造所であれば、第65条にもとづく製造管理及び品質管理の確認は、購買工程の管理の一部として行うこと。

第2項：管理の方法と程度

- ・ 購買物品の供給者及び購買物品がその後の製品実現の工程又は最終製品に与える影響は一樣ではなく、これらの影響の度合いに応じて、供給者並びに購買物品及びサービスの管理の方法及び程度を定めること。
- ・ 購買物品に適用される管理の方法には、次の項目を含むものであること。
 - － 購買物品の輸送に関する事項
 - － 受渡し時の購買物品の検証に関する事項（第39条参照）
 - － 検証に適合しない購買物品の取扱いに関する事項
 - － 購買物品がその後の製品実現の工程又は最終製品に与える影響の度合いをどのように判断するか基準を第1項で求められる手順書等に明確にすることが望ましい。
- ・ その後の製品実現の工程又は最終製品に与える影響の度合いが大きいものと判断した構成部品等及び製造用物質については、それを使用する製品ごとに製品標準書に明確にし、また、第48条及び第49条にもとづき追跡可能性を確保すること。
- ・ 供給者に対する管理の例
 - － 供給者の評価及び再評価（第3項、第4項参照）
 - － 供給者に対する指導（技術的な指導、QMSの指導）
 - － 供給者との会議（意見交換、情報共有、購買情報の適切性の相互確認など）
 - － 供給者に対する是正措置（改善）の要求と取られた措置の効果の評価

第3項：供給者の評価と選定

- ・ 第1項及び第2項で定めた手順に従って、購買物品要求事項に適合した物品及びサービスを供給する能力を持つ者を、供給者として選定すること。後の工程又は最終製品への影響の度合いに応じた管理を可能とするために、評価及び再評価の方法を第1項の手順書に規定しておくこ

と。特に品質に影響を及ぼす購買物品又はサービスについては、購買時の検査だけでは十分に品質を確保できないことがあるため、供給者の製造（サービス提供）管理及び品質管理の状態が要求事項を満たすために適切であり、供給する能力があることを確認すること。その方法は、自ら実地での監査を行い評価することや、品質管理監督システムに係る国際規格の認証の取得状況の評価することなどが考えうる。また、実際の購買物品のサンプルを評価することも考慮することが望ましい。なお、供給者の対象及び評価方法に関しては、ISO/TR14969:2004 に詳細が記載されているので参考にするとよい。

- ・ 登録製造所又はその他の施設で、供給者が実施する物品又はサービスの供給が医療機器又は体外診断用医薬品の工程の一部であるときは、製造販売業者が求める QMS 省令の要求事項に適合していることを確認することが望ましい。
- ・ 評価する範囲及び項目を明確にするために、確認項目票（チェックリスト）を用いることも有用でありうる。登録製造所については、QMS 省令（第 83 条で準用される第 2 章から第 5 章）に沿った確認項目を含めることが望ましい。また、第 38 条にもとづいて作成する購買情報の内容を確認項目に含めることが望ましい。購買情報は、供給者との合意事項であり、購買物品及びサービスの品質の確保に重要な情報が含まれる。要求事項に適合した物品及びサービスの供給を受けるためには、供給者が購買情報に取り決めた内容を遵守していることを確認すること。
- ・ 取引の開始後は、業者との取引実績に鑑みて、再評価を行うこと。評価及び選定は、取引開始時だけでなく、継続的に再評価及び選定を実施すること。再評価の頻度は、対象とする供給者の能力又は実績を勘案して増減する場合があることも手順に定めておくことが望ましい。購買物品又はサービスがその後の製品実現に係わる工程又は最終製品に及ぼす影響に応じて、再評価の頻度を変えうるものであること。

第 4 項：判定基準

- ・ 供給者を選定、評価又は再評価する際の判定基準を第 1 項の手順書に明確にすること。選定、評価又は再評価において、得られた結果をどのように判定するのか、その判定基準を明確にすること。
- ・ 評価又は再評価により許容できない結果となった場合には、是正措置を求める、実地での確認により再評価を行う等の措置を講ずる必要があること。

第 5 項：記録

- ・ 供給者の評価結果及び評価結果にもとづき採った措置の記録を作成すること。記録の作成及び保管に関しては、第 9 条、第 68 条に従うこと。
- ・ 供給者をもろさず管理するためには、選定した供給者の一覧表を作成し、再評価のスケジュールを含めるなど、一元的に管理するためのツールを用意することが望ましい。このようなツールを用いる場合には、第 1 項の手順書に規定すること。ツールが文書である場合には第 8 条及び第 67 条に従って、文書として管理すること。
- ・ 供給者に係る情報は、第 61 条のデータ分析の入力情報とすること。供給者の取引実績及び評価結果などのデータから、懸念される傾向が現れていないか確認し、懸念される傾向があれば問題が発生する前に潜在的な原因を除去する予防措置を行うこと（第 64 条参照）。重大な問題については、管理監督者が QMS について適切な決定をくださるよう、第 19 条の管理監督者照査の入力情報とすること。

関係条文（第 37 条～第 39 条に関して）

- ・ 第 5 条 品質管理監督システムに係る要求事項
- ・ 第 8 条 品質管理監督文書の管理

- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第31条 設計開発への工程入力情報
- ・ 第32条 設計開発への工程出力情報
- ・ 第47条 識別
- ・ 第48条 追跡可能性の確保
- ・ 第50条 製品の状態の識別
- ・ 第52条 製品の保持
- ・ 第57条 工程の監視測定
- ・ 第61条 データの分析
- ・ 第63条 是正措置
- ・ 第64条 予防措置
- ・ 第65条 登録製造所の品質管理監督システム
- ・ 第72条 国内品質業務運営責任者
- ・ 第83条 登録製造所に係る製造業者等の製造管理及び品質管理
- ・ 第84条 製造販売業者等による確認

3.1.3. 指摘事例

実地調査における QMS 省令第 37 条関連の指摘事項は表 3.1. に示すとおりであった。供給者評価・再評価の実施、供給者の評価基準、購買工程管理の範囲、購買工程管理の手順、供給者の選定の順に指摘事項の件数が多い傾向が示唆された。

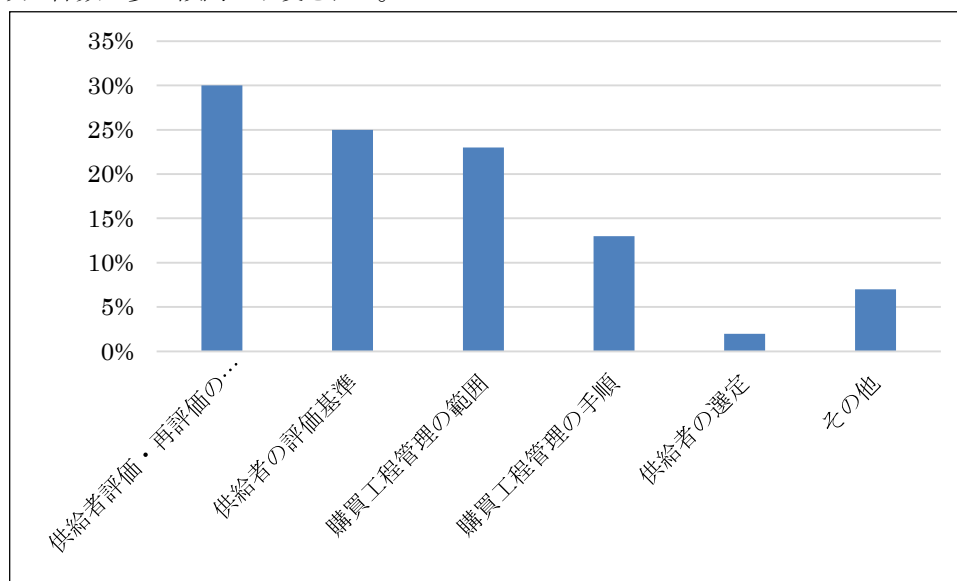


表 3.1. QMS 省令第 37 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

供給者評価・再評価の実施

- ・ 供給者を評価したという客観的証拠の提示がなかった。
- ・ 手順に従い購買物品の供給者を適切に評価していなかった。
- ・ 登録製造業者の選定時評価においては製品サンプルの評価も実施されていたが、その記録を確認できなかった。

- ・ 現在使用されている温湿度ロガーについて、試験検査／校正サービス評価書が作成されていなかった。
- ・ 構成部品供給者の再評価記録を調査中に確認できなかった。
- ・ 登録製造所である A 社に対する平成 27 年度の再評価の結果の記録が保管できていなかった。
- ・ 継続的に取引している対象物品の供給者に対する再評価の判定基準は定められていたが、結果の記録ができていなかった。
- ・ 購買先の再評価は、価格競合性、業務経歴、品質保証体制、納期対応及び技術開発力の審査項目があり評価基準が定められていたが、評価基準に対する判定を裏付ける客観的証拠が提示されなかった。
- ・ 供給者 (A 社) 起因の重大な品質問題が発生しておりその対応にも問題があったものの A 社の再評価の結果は” 優秀レベル” との結果となっていた。

供給者の評価基準

- ・ 購買物品の供給者の選定、評価及び再評価に係る判定基準を定めていることが確認できなかった。
- ・ 供給者選定票に基づき評価基準の一つとして品質面が確認されることになったが、確認した事例では、その明確な評価基準は供給者選定票からは読み取れなかった。
- ・ 加工先評価基準では、品質・納期等に基づく総合評価は、品質の評価を超えてはならないとしていたが、平成 27 年度の加工先評価において品質評価が C の会社に対し、総合評価を B としていた。
- ・ 再評価において「問題無し」、「条件付き」、「NG」の 3 段階に基づき再評価していたが、「問題無し」、「条件付き」又は「NG」と再評価するための判定基準がなかった。

購買工程管理の範囲

- ・ 申請品目の設計工程を外部委託している供給者を評価した結果の記録が確認できなかった。
- ・ 補材設計を実施している商品推進課に対する評価、選定に係る記録を確認することができなかった。
- ・ 包装材料等の業者の取引先評価表が確認できない。
- ・ 法定表示ラベル、取扱い説明書等に適用される管理の方法及び程度を定めていることが確認できなかった。
- ・ 購買管理対象となる供給者は手順書に定められていたが、校正業者等、サービスを提供する供給者が記載されておらず、購買管理の対象であることが明確でなかった。
- ・ 最終製品の保管を行っている登録製造所での、製造作業を実施している供給者に対する供給者評価及び継続的評価の記録を確認できなかった。

購買工程管理の手順

- ・ 購買物品要求事項に適合するようにするための手順が文書化されていることが確認できなかった。
- ・ 製品の構成部品やサービスの供給者の管理の手順が明確ではなく、実施されていなかった。
- ・ 購買先の評価方法 (頻度、項目、基準) が規定されていなかった。
- ・ 購買物品の供給者に対する管理の方法及び程度を、その後の製品実現に係る工程又は最終製品に及ぼす影響に応じて定めていなかった。
- ・ 「新規協力企業情報」を作成し承認された場合は、「協力業者リスト」に登録される手順となっていたが、「協力業者リスト」から削除される手順が確認できなかった。

- ・ 「供給者の評価」を、いつだれが承認したのかが明確でなかった。

供給者の選定

- ・ 購買物品の供給者を適切に選定していなかった。

その他

- ・ 購買管理手順では、新規の購買先が承認された場合、その購買先を購買先リストに追記することを要求していた。しかしながら、新規の購買先；A社は購買先として承認していたが、購買先リストは改定されていなかった。
- ・ 既存供給者である登録製造業者が「購買管理規定」で規定する「供給者リスト」に登録されていなかった。
- ・ 購買管理手順書に規定された「認定供給者リスト」が作成されていなかった。

3.1.4. このような指摘を受けないためには

供給者評価の実施、供給者の再評価

- ・ 所定の要求事項に適合した物品及びサービスの供給を受けるために、供給者の能力を評価し、選定する管理方法を手順書として制定し、実施すること。
- ・ 取引開始後においても、供給者の物品又はサービスを供給する能力に変化がないか、継続して取引が可能な状態であるか、再評価を行うこと。供給者の製品及びサービスが最終製品に及ぼす影響の度合い、供給者の状態などに基づき、再評価の頻度を決定すること。
- ・ 手順書で定めた評価及び再評価を確実に実施するために、選定した供給者のリスト、供給者評価のスケジュールなどのツールを作成することが望ましい。
- ・ 手順書に制定した方法に従って評価及び再評価したことがわかるように、記録を作成すること。先行サンプルの評価が必要とする手順書を制定したのであれば、その記録を作成すること。

供給者の評価基準、供給者の選定

- ・ 最終製品に及ぼす影響の度合いに応じて供給者の評価を実施するために、評価する項目、判定する基準を定めておくこと。供給者に求める能力が確認されたことがわかるように判定基準を定めておくこと。また、供給者の能力が判定基準に満たない場合の対応についても定めておくことが望ましい。
- ・ 評価用のチェックリストを用いることも有用でありうる。チェックリストを用いる場合には、確認項目についての判定基準を決めておくこと。例えば、確認項目について手順書があり有効に運用されていることが確認できれば最高位の評価にするなどがありうる。また、許容できないとする基準も明確にしておく必要があること。
- ・ チェックリストの各確認項目の判定結果から総合的に評価するための判定基準についても決めておくことが望ましい。最高位の評価が多くても、許容できない結果が含まれていれば、総合的には適合の判定とできるかどうか慎重に判断する必要があること。
- ・ 評価項目は、すべての供給者に対して一律である必要はなく、むしろ、購買物品が最終製品に及ぼす影響の度合いに応じて適切なものとするのが望ましい。
- ・ 評価の結果にもとづいた、供給者の選定についても判定基準を決めておくこと。
- ・ 品質に係わる評価の他に、納期および価格などの要素も実際の購買に際しては評価の対象となりうるが、少なくとも品質に関する評価が判定基準を満たさない状態でその供給者が選定されることがないように慎重に選定すること。必要があれば、供給者に改善を実施させることが望ましい。

- ・ 取引開始前（初回）の評価項目と、再評価の項目は、入手可能な情報（例えば、再評価の場合には、購買実績がある）が異なるので、その点を考慮し、それぞれに評価項目を定めることが望ましい。
- ・ 判定基準は、購買管理に関する手順書に規定し、評価、再評価及び選定の際にはこれに従うこと。

購買工程管理の範囲

- ・ 逐条解説にあるように、購買工程管理の対象となる「購買物品」には、製品や構成部品のみではなく、製造用物質、設備、器具、サービス、工程の外部委託など、製品実現に関与する物品及びサービスの購買（無償での提供も含む）を購買工程管理の対象とする必要があること。校正、外部試験検査、輸送などについても製品実現に必要な購買であれば、管理範囲に含めること。
- ・ 第 65 条にもとづく登録製造所の製造管理及び品質管理の確認を、購買工程の一部として実施することが可能であること。

購買工程の手順

- ・ 購買工程の手順書として、第 37 条から第 39 条までの要求事項にもとづく管理の手順を文書化すること。手順書は第 8 条及び第 67 条に従った文書管理の対象とすること。
- ・ 購買物品及びその供給者の管理の方法と程度は、後の工程又は最終製品に与える影響の度合いに応じて定めること。影響の度合いに応じたいくつかのランクに分類し、それぞれのランクについての管理の方法を定めることも有用でありうる。その場合、ランクの分類方法及び基準、それぞれのランクの管理方法を購買工程の手順書に定めておくこと。参考として、ランクの分類方法の一例を示す。

リスク分類（高）：OEM 製造業者、重要部品製造業者（承認書で記載があるもの）、登録製造所

リスク分類（中）：部品製造業者、重要包装資材製造業者、校正業者、輸送業者

リスク分類（低）：包装資材製造業者、製品廃棄業者

対 象 外 ：文房具、装置の洗浄剤

なお、上記基準は取り扱う製品や工程のリスクに応じ変更の可能性があることに留意すること。例えば、特別な温湿度管理が要求されない製品の輸送業者はリスクが低く、清浄度管理が必要な作業室で作業を行う構成員の更衣のクリーニングを行う業者のリスクは高くなることなどが考えられる。各社の実態に応じて、適切な管理を決定すること。

- ・ 評価及び再評価の結果から何らかの措置が必要と判断された場合の、措置の方法及び記録の作成について規定すること。例えば、監査の結果から供給者に対して改善を指示すること、評価の結果が適合の判定基準に達しない場合に選定から外すことなどが考えられうる。

その他

- ・ 供給者のリストへの記載に係わる指摘が多く発生しており、自らの手順書に供給者のリストの作成を規定している場合には、確実に運用すること。新規にリストに掲載することの他、評価を継続しない供給者をリストから削除することも、手順に従った適切な管理が必要であること。再評価のスケジュールも同様に管理すること。
- ・ 供給者の評価に係わる者の資格についても基準を設けていることが望ましい。評価する項目及び評価の手順について理解していることに加え、組織ごとに異なる QMS を、購買物品要求事項を満たす供給品を提供する能力に照らして判定する能力を備えていることが必要と考えられうる。

3.2. 購買情報（第 38 条）

3.2.1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第 169 号 (平成 26 年 7 月 30 日付省令第 87 号：一部改正)	薬食監麻発 0827 第 4 号 (平成 26 年 8 月 27 日付：逐条解説)
<p>(購買情報)</p> <p>第 38 条 製造販売業者等は、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、購買物品に関する情報（以下「購買情報」という。）を明確にし、かつ、購買情報に次に掲げる購買物品要求事項を含めなければならない。</p> <p>一 購買物品、購買物品の供給者の事業所における手順、工程並びに設備及び器具に係る要求事項</p> <p>二 購買物品の供給者の構成員の適格性の確認に係る要求事項</p> <p>三 購買物品の供給者の品質管理監督システムに係る要求事項</p> <p>2 製造販売業者等は、購買物品の供給者に対し購買物品要求事項を提示するに当たり、あらかじめ、当該購買物品要求事項の妥当性を確認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、第四十八条第二項の規定により手順書に定めた追跡可能性を確保した上で、関連する購買情報が記載された文書及び記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>第 38 条（購買情報）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485：2003 の「7. 4. 2 Purchasing information」に相当するものであること。</p> <p>(2) 第 1 項の「他の方法」とは、例えば、製造販売業者等と供給者との合意による取り決め等を指すものであること。</p> <p>(3) 第 1 項の「購買情報」には、次のものが含まれうること。</p> <p>ア. 技術的な情報及び購買物品の仕様</p> <p>イ. 試験検査方法及び合否判定基準に関する要求事項</p> <p>ウ. 購買物品の品質に関する要求事項</p> <p>エ. 作業環境に関する要求事項</p> <p>オ. 法令の規定等に基づく要求事項</p> <p>カ. 特別な設備の要求事項や特別な指示事項</p> <p>キ. 評価における条件及び合意の更新に係る事項</p> <p>ク. 供給者の構成員の資格や力量に関する要求事項</p> <p>ケ. 供給者の QMS 省令又は関連する規格等の適合状況</p> <p>(4) 第 48 条第 2 項の規定に基づき必要な追跡可能性を定める上においては、第 3 項の規定を勘案し、作成及び保管すべき購買情報が記載された文書及び記録としてどのようなものが求められるかを定めておくべきものであること。</p> <p>(5) 例えばある構成部品を購買するときに、当該構成部品の仕様書の改訂に関する情報（例えば、版番号等）が製品の追跡可能性を確保する上で重要な場合においては、当該情報は購買情報が記載された文書又は記録の一部として保管されるべきものであること。</p>

3.2.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第 1 項：

- ・ 製造販売業者等は、意図した物品又はサービスを購入するために、その物品又はサービスに係

わる情報（購買情報）を明確にすること。購買情報を示す文書には、供給者との契約書、注文書、その物品に係わる製品標準書を含みうること。

- 物品及びサービスに関して定めるべき購買物品要求事項の程度は、物品及びサービスがその後の工程及び最終製品に及ぼす影響の度合いによって決定されるべきであること。どのような仕様の物品あるいはどのような内容のサービスの提供を受けるのか、また、どのような管理を必要とするのかを明確にすること。逐条解説（3）のアからケに記載された事項が、必要な程度に応じて要求事項に含まれていること。
- 文書化された購買情報は、第8条にもとづく文書管理を行い、改訂版の取違いを防止することが望ましい。また、購買情報で参照される文書についても同様に改訂版を明確にして、取違いのないようにすることが望ましい。

第2項：

- 購買物品要求事項は、供給者に提示する前に製造販売業者等の内部で確認する必要があること。発注書を送付する前の承認体制を構築する、契約書の承認者を決めておくなど、手順を明確にすること。この手順は、第37条で求められる購買管理の手順に規定すること。

第3項：

- 第48条第2項にもとづいて決定した追跡可能性の確保を満たす上で、物品及びサービスを購入した際の購買情報が明確を明確にするために求められる文書および記録を決めておくこと。また、購買物品のロット番号など製造情報を追跡可能性の確保の要求事項に含めている場合には、購買情報にその旨を含めること。

3.2.3. 指摘事例

実地調査における QMS 省令第 38 条関連の指摘事項は、購買情報の文書化及び購買物品要求事項の妥当性の確認に関するものであった。なお、指摘事例は単独の要求事項に係るもののみであったため、グラフの作成は省略した。

主な指摘事例

購買情報の文書化

- 「品質マニュアル」の7.4.2項では参照文書として「購買仕様書」、記録は「購買情報」が上げられていた。しかしながら、それらに該当する文書、記録を確認できなかった。
- 供給者と基本取引契約を締結していたが、品質を維持するための活動に関して、取り決めされていなかった。
- 添付文書の購買に係る購買情報が品質文書又は記録として保管されていることを確認できなかった。
- 製品の原材料の購買物品要求事項について、購買先に明示し合意していることを確認できなかった。また、当該原材料の納品仕様書の記載内容が承認書と整合していることを確認できなかった。
- 製造工程で使用する接着剤等の購買仕様が明確でなかった。

購買物品要求事項の妥当性の確認

- 購買情報である「注文書（T社）」を確認したところ、購買物品要求事項の妥当性を確認した結果が確認できなかった。

3.2.4. このような指摘を受けないためには

購買情報の文書化

- ・ 第3項に要求されるように、購買情報は文書化される必要があること。文書化される形態により、取決め書、購買・納入仕様書、図面、検査・試験仕様（手順）書、QC工程表、検査表、カタログ、安全データシート（SDS）等の形式をとりうること。
- ・ 購買物品要求事項には、逐条解説(3)アからケに記載された事項を含めることを検討すること。
- ・ 購買物品要求事項は、供給者に伝達されて、遵守されることが必要であること。顧客要求事項が供給者にとって受け入れ可能なものであるか、確認すること。
- ・ 供給先で用いている識別（製品番号、製品名など）と製造販売業者等における識別が異なる場合には、相互の識別が明確に紐付けられるように文書化しておくことが望ましい。

購買物品要求事項の妥当性の確認

- ・ 購買物品要求事項は、供給者に伝達される前に、その妥当性を確認する必要があること。妥当性を確認する者、妥当性を確認する時期などを手順に定めて、確実な運用を行うこと。

3.3. 購買物品の検証（第39条）

3.3.1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(購買物品の検証)</p> <p>第39条 製造販売業者等は、購買物品が購買物品要求事項に適合している状態を確保するため、試験検査その他の検証に必要な業務を定め、これを実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、自ら又は関連する製品受領者が購買物品の供給者の事業所において購買物品の検証を実施することとしたときは、当該検証の実施要領及び購買物品の供給者からの出荷の可否の決定の方法について、購買情報の中で明確にしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、前二項の検証の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>第39条（購買物品の検証）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485：2003の「7.4.3 Verification of purchased product」に相当するものであること。</p> <p>(2) 購買物品の試験検査の方法、頻度等を明確にし、第6条第3項に規定される事項については、製品標準書において規定しておくこと。</p> <p>(3) この条は、購買物品を受領するに当たり金銭の支払いがなされるか否かにかかわらず、製造販売業者等の品質管理監督システムの外部から受け取られる全ての購買物品に適用されるものであること。</p>

3.3.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第1項：

- ・ 製造販売業者等は、自ら実施する試験検査又は供給者が実施する試験検査その他の方法により、受領した物品が購買物品要求事項に適合していることを検証すること。
- ・ 製造販売業者等は、購買したサービスが購買物品要求事項に適合していることを、サービスの結果又はサービスに係わる作業報告書等にもとづいて検証すること。
- ・ 上記の購買物品要求事項への適合を検証する方法については、製品標準書、サービス購買に係わる手順書等に規定すること。受領した物品及びサービスが完全であり、適切に識別され、破損がないことを検証する方法が含まれること。
- ・ 検査の方法、サンプルの数又は頻度を決定する際には、過去の受入検査の履歴、その物品に起因する製品の不適合又は苦情の発生状況などを考慮することが望ましい。
- ・ 購買物品の検証の例
 - － 自ら実施する試験検査（実測、目視等）
試験検査は、全数検査と抜取（サンプリング）検査の両方があり得る
 - － 供給者が実施した試験検査結果（試験成績書）の確認
 - － 供給者から提供された書類（報告書、証明書等）の確認
 - － 識別と員数の確認（指定照合）
 - － 梱包状態の確認（目視）
- ・ 検証の方法を決定する際には、当該購買物品がその後の製品実現に係る工程又は最終製品に及ぼす影響に応じて定めること。（第37条参照）

第2項：

- ・ 製造販売業者等及び関連する顧客が供給者の施設において購買物品及びサービスの検証を行う場合には、その検証の方法（実施手順、判定基準を含む）については購買情報として明確にすること。この購買情報について事前に供給者に伝達し、実施に当たって支障が生じないようにし

ておくこと。

- ・ 供給者からの出荷にあつては、製造販売業者等及び関連する顧客が供給者の施設において実施する検証に合格することを条件等する場合、製造販売業者等及び関連する顧客が供給者の施設において実施する検証以外にも供給者が別に行う試験検査の合格が必要となる場合など様々なケースがあるうること。供給者からの出荷の可否の決定において必要とされる事項を明確にすること。
- ・ 意図しない使用に供されることが無いように、受領した製品が要求事項を満たさない場合に遅滞なく識別、隔離、文書化等を行うための取扱い方法を手順等に規定することが望ましい。

第3項：

- ・ 製造販売業者等が実施する試験検査その他の検証の記録を作成し、保管すること。これには検証の結果のみならず、関連する購買物品要求事項が含まれうること。

3.3.3. 指摘事例

実地調査におけるQMS省令第39条関連の指摘事項は表3.3.に示すとおりであった。検証の未実施、購買物品要求事項との不一致、検証業務の規定、検証結果の運用、検証事項の変更の順に指摘事項の件数が多い傾向が示唆された。

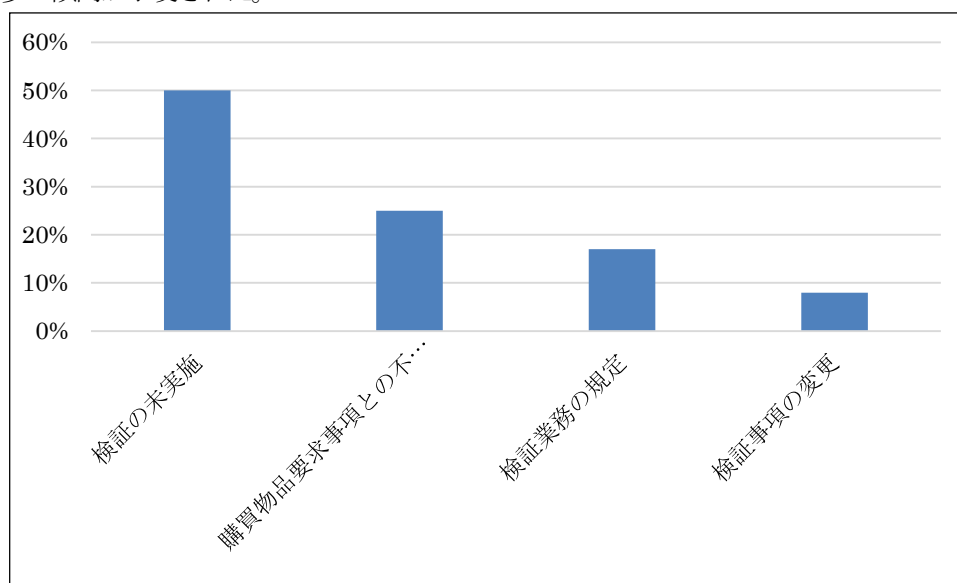


表 3.3 QMS 省令第 39 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

検証の未実施

- ・ 購買している部品について、品質確認の為、供給者に検査成績書を提出させているが、検査成績書の確認を行っていなかった。
- ・ A社から購入した部品aの図面には、初物と終物の検査を要求していたが、この図面をいつA社に支給したのか、管理していなかった。なお、A社からは検査成績書が送付されていなかった。
- ・ 組織の受入検査手順書では、A部品の重量を電子秤で測定することを定めていた。しかし、構成部品受入検査表では、電子秤で重量を測定した記録は確認できなかった。

- ・ 購買物品の検証に係る業務を手順書で定めたとおり実施していなかった。
- ・ 購買物品が購買物品要求事項に適合している状態を確保するための試験検査等の必要な業務を定めていることを確認できなかった。
- ・ 製造工程で使用している接着剤に係る検証記録を確認できなかった。

購買物品要求事項との不一致

- ・ 特定構成部品の検証記録と当該物品の設計図面で整合がとれていることが確認できなかった。
- ・ 購買物品の検証活動により購買物品が購買物品要求事項に適合している状態を確保していることが確認できなかった。特に、購入部品について、供給者に示した設計図面と納入品で規格等に相違が確認された。
- ・ 購買物品が購買物品要求事項（特に、規制要求事項）に適合している状態を確保するために必要な業務に関する手順が定められていなかった。さらに、製品①の原材料である製品②が、承認書に規定された仕様を満たしていることが確認できなかった。
- ・ 設計部門で指定し定めた購買物品の検査項目を購買部門単独で検査項目を減らして検査をしていた。

検証業務の規定

- ・ 部品の不具合による顧客クレームが発生し、供給者及び受入検査で、重点的に検査していたが、不具合箇所が明確に指示されていなかった。
- ・ 供給者が工程変更等の 4M 変更を実施した際、供給者からの情報に基づき、品質確認を行うことにしていたが、組織内でどのような項目を評価し、判断していくのかの手順が明確にされていなかった。

検証事項の変更

- ・ 受入検査において、目視検査から寸法測定に変更していたが、供給者からの検査成績書には、この変更が反映されていなかった。

3.3.4. このような指摘を受けないためには

検証の未実施

- ・ 購買物品が購買物品要求事項に適合しており、その後の工程及び最終製品に悪影響を及ぼさないことを確実にするために、どのような検証が必要であるか業務を定めて、実施すること。自ら試験検査を行う場合、供給者から入手した試験検査結果により要求事項に適合していることを検証する場合などが考えうる。検証を実施した記録を第 9 条に従って作成し、保管すること。
- ・ 製造販売業者等は、供給者から検査成績書を入手した場合であっても、検査成績書に記された内容が購買物品要求事項に適合していることなどの検証を行い、記録を作成すること。
- ・ 供給者から検査成績書を入手して検証するときは、供給者からの検査成績書を入手しないと検証が完了できないものであること。このような物品を使用する場合には、後に不適合となる可能性とその影響を認識し、適切な判断ができる者によって使用許可されるようにすること。また、購買物品及び製品の状態を第 50 条にもとづき適切に識別すること。

購買物品要求事項との不一致

- ・ 構成部品の検証に必要な業務は、第 8 条の要求事項に従って管理された製品標準書に定めること。設計開発の変更により部品の仕様が変更になった際には、検証の業務に反映されるように必要な管理を行うこと。
- ・ 購買物品要求事項と供給者の納入仕様に齟齬が生じたときは、原因が製造販売業者等と供給者のどちらにあるのかを突き止め、再発防止に必要な是正措置をとること。
- ・ 購買物品の検証は、逐条解説第 38 条 (3) の適用可能な号を含む購買物品要求事項に適合していることを確認すること。製造販売承認事項に規定した事項に影響を及ぼす物品の場合には、関連する内容を購買物品要求事項に含めて検証を行うこと。

検証業務の規定

- ・ 検証の業務は、計画とおりに実施するために、十分な程度に明確にすること。
- ・ 供給者からの変更の連絡を評価することは有用でありうること。供給者が行った購買物品の規格への影響を評価する、購買物品の規格が変更される際には製品設計に及ぼす影響の評価を行うなどの手順を定めておくことが望ましい。

検証事項の変更

- ・ 購買物品要求事項が変更された際には、供給者及び受領者（製造販売業者等）の必要な関係者に伝達されること。事前に変更内容を評価するため、供給者との取決めにより変更の通知手順を定めておくことが望ましい。変更した内容は、受入検査の方法及び規格を明確にした文書に反映する。規格に適合することを確認するために、必要な根拠を入手すること。

3.4 品質管理監督システムに係る要求事項（第5条）及び登録製造所の品質管理監督システム（第65条）

3.4.1. QMS 省令及び逐条解説の要求

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(品質管理監督システムに係る要求事項)</p> <p>第5条 (4, 5項)</p> <p>4 製造販売業者等は、製品に係る要求事項（法令の規定等を含む。以下「製品要求事項」という。）への適合性に影響を及ぼす工程を外部委託することとしたときは、当該工程が管理されているようにしなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項の工程の管理の在り方を、品質管理監督システムの中で明確に規定しなければならない。</p>	<p>第5条（品質管理監督システムに係る要求事項）関係</p> <p>(1) 第4項に基づき外部委託する事業所が登録製造所である場合、登録製造所を管理監督する製造業者は、当該製品の製造に係る製造業者の品質管理監督システムに関し、新法第23条の2の5第6項又は第11項の規定による調査、第23条の2の23第3項又は第6項の規定による調査（以下、「QMS調査」という）に対応しうるよう適切に準備をすること。</p> <p>(2) 第4項の「製品に係る要求事項（法令の規定等を含む。以下「製品要求事項」という。）への適合性に影響を及ぼす工程」とは、登録製造所で行われる工程の他、例えば外部試験検査機関等に係る工程、外部設計開発管理機関等に係る工程等が含まれるものであること。</p>
<p>(登録製造所の品質管理監督システム)</p> <p>第65条 製造販売業者等は、第五条第四項に規定する工程を外部委託する事業所又は購買物品の供給者の事業所が法第二十三条の二の三第一項又は法第二十三条の二の四第一項の規定による登録を受けた製造所（以下「登録製造所」という。）である場合にあっては、当該登録製造所に係る製造業者又は同項に規定する医療機器等外国製造業者（以下「登録製造所に係る製造業者等」という。）が適切な品質管理監督システムに基づき製造管理及び品質管理を行っていることについて、必要な確認を行わなければならない。</p>	<p>第65条（登録製造所の品質管理監督システム）関係</p> <p>(1) この条は、製品実現に影響を及ぼす工程を外部委託する事業所又は購買物品の供給者の事業所が、法で規定する登録製造所である場合には、第5条又は第37条の規定に基づく管理の他、当該登録製造所に係る製造業者等が適切な品質管理監督システムに基づき製造管理及び品質管理を行っていることについて、製造販売業者等が必要な確認を行うことを規定したものであること。</p> <p>(2) 製造販売業者等の確認の結果、製品の品質に重大な影響を与える恐れがある場合には、必要かつ適切な措置が採られるようにすること。</p> <p>(3) この条で定める必要な確認の実施時期は、製造開始前及び定期的に行うことが想定されるものであること。</p>

3.4.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第5条第4項：

- ・ 製造販売業者等は、製品に係わる要求事項に影響を及ぼす工程を委託している QMS 組織外の委託先を明確にして、管理すること。
- ・ 管理すべき外部委託先には、登録製造所の他に、試験検査、設計開発（臨床性能試験を含む）、表示包装、サービス（営業、学術等）などの委託が含まれること。

第5条第5項：

- ・ 外部委託先の管理の方法を、QMS の手順として規定すること。外部委託先の管理は、購買管理の一環としても含めうること。

第65条：

- ・ 外部委託先又は購買物品の事業所が登録製造所である場合、当該登録製造所に係る製造業者等には第83条にもとづき QMS 省令が準用されること。製造販売業者等は、製造業者が第83条で準用される QMS 省令を遵守していることを確認すること。
- ・ 確認の結果、製品の品質に重大な影響を及ぼす恐れのある欠陥が見つかった場合には、是正措置を採らせる等の必要な措置を実施すること。

関係条文

- ・ 第37条 購買工程
- ・ 第38条 購買情報
- ・ 第39条 購買物品の検証
- ・ 第62条 データの分析
- ・ 第65条 登録製造所の品質管理監督システム
- ・ 第72条 国内品質業務運営責任者
- ・ 第72条の2 その他の遵守事項
- ・ 第83条 登録製造所に係る製造業者当の製造管理及び品質管理
- ・ 第84条 製造販売業者等による確認

3.4.3. 指摘事例

実地調査における QMS 省令第5条第4項及び第5項関連の指摘事項では、外部委託先の管理の在り方が明確ではない事例、外部委託先としている対象が適切ではない事例が確認された。

第65条関連では、登録製造所の QMS の確認が実施されていない事例、確認の手順が明確に示されていない事例、QMS の適用される要求事項の一部が確認されていなかった事例が多かった。

なお、指摘事例は単独の要求事項に係るもののみであったため、グラフの作成は省略した。

主な指摘事例

第5条第4項及び第5項関連

- ・ 「品質マニュアル」4.1項では、外部委託した工程の管理の在り方を確認することができなかった。
- ・ 外部委託業務は「品質マニュアル」及び何れにおいても管理の在り方が明確に示されていないかった。
- ・ 設計プロセスの外部委託の管理が品質管理監督システムの中で明確にされておらず、またそ

の管理方法が明確に定められていなかった。

- ・ 「品質マニュアル」4.1項において外部委託について規定されているが、登録製造所への外部委託についてのみ規定されており、非登録製造所であるA社への外部委託については規定されていなかった。
- ・ 外部委託先であるA社に対する管理の一環として手順書を配付しているとのことであったが、当該手順書は配付管理の手順に基づく管理がされていなかった。
- ・ 「品質マニュアル」で示された以下の工程について、外部委託の管理の在り方が明確に規定されていなかった。
 - ① 顧客関連プロセス（マーケティング：製品企画に関する事項）
 - ② 製造及びサービスプロセス（技術支援・C社：修理に係る附帯サービス業務）
- ・ 製品受領者から情報の収集、汚染された可能性のある返却品の識別等の一部の工程を QMS 適用外である営業部が実施しているが、当該工程の管理の在り方が明確ではなかった。

第65条関連

- ・ 登録製造所に関する QMS 確認の記録においては、外部委託されている要求事項の一部が確認されていないものがあった。（例えば、第23条、第24条、第50条、第52条など）
- ・ 設計開発を外部委託している A 社に対して、適切な品質管理監督システムに基づき製造管理及び品質管理を行っていることについて、必要な確認をしていることの証拠が提示されなかった。
- ・ 品質マニュアルに QMS 省令第65条に係る記述がなく、登録製造所に対する必要な確認をどの手順に従って実施するのかが明確ではなかった。
- ・ 外国登録製造所に対する確認が実施されていなかった。
- ・ 「購買管理基準書」では、登録製造所の QMS の実施状況の確認として、「ISO13485 等の証明書等により確認し、QMS 省令に必要な追加の確認も実施する」ことが規定されていたが、「追加の確認」は実施されていなかった。
- ・ 調査対象品目の登録製造所である A 社の品質文書や品質記録の保管期間が、QMS 省令を満足していることを確認していることが確認できなかった。
- ・ 登録製造所の管理について品質マニュアルの 7.4.1.1 項に、定期的に実地又は書面（関連書類、ISO 等の認証書）により確認することが定められていたが、ISO 等の認証書等の書面で確認する場合に QMS 省令第3章に係る要求事項をどのように確認するのかが明確でなかった。
- ・ 国内登録製造所に対して実地の監査により製造管理及び品質管理を確認していたが、その際に使用していたチェックリストが QMS 省令の要求事項を網羅しておらず、QMS 省令への適合性を確認できているのか明確ではなかった。
- ・ 調査対象品目の滅菌を行う登録製造所に対し、必要な確認を実施していることが確認できなかった。
- ・ 手順書に規定している製造販売業者による製造所に対する定期的な確認についての取り決めが、滅菌を行う登録製造所との取決め書で確認できなかった。

3.4.4. このような指摘を受けないためには

第5条第4項及び第5項関連

- ・ 外部委託先の管理は、別に管理方法を定めない場合には、購買管理に含めて考えることが望ましい。QMS 省令の規定の一部の工程を請け負うものであるため、製造販売業者等の QMS の他の工程との整合性がとれるように、役務の範囲、プロセスの相互作用についても明確にしておくことが望ましい。これらの事項が適切で有効に作用していることを、実地監査又は書面審査など

により監視測定すること。

- ・ 外部委託先には、登録製造所その他の QMS に係わるプロセスの委託が含まれることに留意すること。該当する場合には、製品の設計開発を委託した先も含めること。
- ・ 社内の組織であっても、QMS の範囲に含めていない組織であれば外部となるため、外部委託の管理が必要となることに留意すること。

第 65 条関連

- ・ 第 5 条関連と同様に、外部委託先の登録製造所に係わる製造業者の QMS の確認は、購買管理に含めて実施しうるものであること。対象となる登録製造所はリスト化し、確認の時期を計画するなど、抜け漏れが発生しないように管理すること。確認は、製造の開始前及び定期的実施することが考えうること。なお、第 65 条の要求事項ではないが、登録製造所が製造販売業者等と同一の QMS にある場合には、登録製造所の QMS の確認は内部監査として実施することでも差し支えない。
- ・ 登録製造所の QMS が適切であることを確認するために、その登録製造所に適用される QMS 省令要求事項のすべてについて確認すること。確認の方法としては、実地監査による確認、内部又は外部監査報告書の入手による確認などが考えられること。なお、ISO13485 に係る Certification のみの確認では QMS 省令に適合していることを確認できないため、例えば監査報告書を確認することで、日本独自の要求事項を遵守していることを確認するための手段を構築すること。
- ・ チェックリストにより確認項目を決める際は、適用されるすべての要求事項が含まれていることを確実にすること。
- ・ 確認を行った結果は記録し、QMS の不備があれば改善を要求すること。
- ・ 確認の円滑な実施のために、確認の方法及び時期について、登録製造所との取決め其他文書に、定めて合意することが望ましい。

4. 内部監査（第 56 条）

4.1. QMS 省令及び逐条解説の要求事項

厚生労働省令第 169 号 (平成 26 年 7 月 30 日付省令第 87 号：一部改正)	薬食監麻発 0827 第 4 号 (平成 26 年 8 月 27 日付：逐条解説)
<p>(内部監査)</p> <p>第 56 条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが次に掲げる要件に適合しているかどうかを明確にするために、あらかじめ定めた間隔で内部監査を実施しなければならない。</p> <p>一 製品実現計画に、この省令の規定及び当該品質管理監督システム（限定一般医療機器に係る製品にあっては、製品実現計画を除く。）に係る要求事項に適合していること。</p> <p>二 効果的に実施され、かつ維持されていること。</p> <p>2 製造販売業者等は、内部監査の対象となる工程及び領域の状態及び重要性並びに従前の監査の結果を考慮して、内部監査実施計画を策定しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法を定めなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、内部監査を行う構成員（以下「内部監査員」という。）の選定及び内部監査の実施においては、客観性及び公平性を確保しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等（限定第 3 種医療機器製造販売業者を除く。）は、内部監査員に自らの業務を内部監査させてはならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、内部監査実施計画の策定及び実施並びに内部監査結果の報告及び記録の保管について、その責任及び要求事項を定めた手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、内部監査された領域に責任を有する責任者に、発見された不適合及び当該不適合の原因を除去するための措置を遅滞なく採らせるとともに、当該措置の検証を行わせ、その結果を報告させなければならない。</p>	<p>第 56 条（内部監査）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003 の「8.2.2 Internal audit」に相当するものであること。</p> <p>(2) 内部監査は、当該製造販売業者等において製品の製造管理及び品質管理が適切に行われているかを評価するために、その実効性も含め定期的かつ効果的に実施されていなければならないものであること。また、以下のような場合にあつては、特別な内部監査を必要に応じて実施すること。</p> <p>ア. 組織変更や手順の改訂など重大な変更がなされたとき</p> <p>イ. 製品が不適合となる可能性が認められたとき</p> <p>ウ. 是正措置が採られ、それが有効であったか検証の必要性があるとき</p> <p>(3) 第 6 項の「内部監査結果の報告」は、発見された不適合と、それらに対する必要な是正措置等を指摘する文書であること。また、原則として内部監査での指摘事項への回答及び対応には適切な期限を設けること。</p> <p>(4) 内部監査の結果は、適切に伝達がなされ、必要なものについて適切に管理監督者照査に付されるようにすること。</p>

4.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第 1 項：内部監査の実施

- 製品実現計画に、QMS 省令の規定及び自ら構築した品質管理監督システムに係る要求事項に適合していることを明確にするため、定期的（あらかじめ定められた間隔）かつ効果的に内部監査を実施することが求められるものであること。
- 定期的とは、手順書においてあらかじめ定めた間隔で、品質管理監督システム全体の効果的な

運用を評価、実証することが内部監査の目的であることから、システムの変更等大きな変更が生じた場合や、1年ないし半年に1度内部監査を実施するなどおりスクに応じた内部監査の実施頻度の設定が重要となりうること。

品質管理監督システムの効果的な運用、かつ維持されていることを評価、実証するため、組織変更、手順の改訂など重大な変更が行われたとき、製品が不適合となる可能性が認められたとき、是正措置の有効性の検証が必要なとき、に特別な内部監査を必要に応じて実施することが望ましい。

第2項：内部監査実施計画

- ・ 内部監査実施計画を策定することが求められるものであること。内部監査実施計画は、対象となる工程及び領域について前回までの内部・外部監査から品質管理監督システム、手順書、組織等に何らかの変更が行われているか等の状態及びその重要性、前回の内部監査の結果を考慮して策定することが求められるものであること。
- ・ 内部監査実施計画は、監査中に得られた知見及び客観的証拠に基づいて着眼点を変更できるように柔軟性を持たせることが望ましい。計画の立案にあたっては、対象となる工程及び領域の前後の工程との関連性、不適合事象、品質目標の測定方法を含む達成状況、前回の内部監査の結果等を考慮することが望ましい。

第3項：内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法

- ・ 内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法を定めることが求められるものであること。
- ・ 内部監査の判定基準については、例えば重大な不適合、軽微な不適合、推奨事項、要観察事項などのレベルに応じた基準を明確にすることで、監査者側、被監査者側の認識のズレ、誤解を回避することができると考えられるため、予め判定基準を明確にすることが望ましい。
- ・ 内部監査の範囲を明確に特定することで監査者側の事前準備も充実し、品質管理監督システムが効果的に実施され、かつ維持されることに寄与するものと考えられるため、予め内部監査の範囲を明確にすることが望ましい。

第4項：内部監査の客観性及び公平性

- ・ 内部監査員の選定及び内部監査の実施においては、客観性及び公平性を確保することが求められるものであること。
- ・ 内部監査員の質にもつながるが、監査中に内部監査員が主観的、個人的見解を示すことで客観性及び公平性を損ねる結果につながりかねず、品質管理監督システムの効果的な実施に障害をもたらす可能性を考慮し、内部監査員を選定することが望ましい。
- ・ 内部監査員の客観性及び公平性を確保するために、被監査部門の対応者から圧力を受けたり、不利益を被ったりすることがないように、内部監査員、被監査部門の双方に対して、周知徹底することが望ましい。

第5項：内部監査員の選任

- ・ 内部監査員は自らの業務の内部監査をさせてはならないものであること。
- ・ 第4項の規定にもつながるが、内部監査の客観性及び公平性を確保するため、内部監査員に自らの業務について内部監査させてはならないことが求められていること。
- ・ 内部監査は自己点検とは異なるため、適切な内部監査員の選任、内部監査の実施体制の構築が肝要となりうること。

第6項：内部監査に係る手順の文書化

- ・ 内部監査実施計画の策定及び実施並びに内部監査結果の報告及び記録の保管について、その責任及び要求事項を定めた手順を確立し、文書化する必要があること。
- ・ 内部監査結果の報告は、発見された不適合と、それらに対する必要な是正措置等を指摘する内容が含まれており、原則として指摘事項への回答及び対応には適切な期限を設けること。
- ・ 内部監査で発見された不適合に対して、対応の期限を設けることで不当な遅延を防止しうること。
- ・ 発見された不適合については、内部監査のクロージングミーティング等で監査者側、被監査者側双方で合意した上で、それらに対する必要な是正措置等について議論し、指摘することが望ましい。監査者側、被監査者側のどちらかが納得のいかないまま是正措置等を実施しても、品質管理監督システムの効果的な実施に寄与しないと考えられること。
- ・ 発見された不適合に対する是正は、是正措置・予防措置（CAPA）システムで対処することが望ましい。

第7項：内部監査結果の内部情報伝達

- ・ 内部監査の対象となる工程及び領域に責任を有する責任者に、発見された不適合及び当該不適合の原因を除去するための措置（是正措置等）を遅滞なく採らせること。また、責任者に原因を除去するための措置の検証を行わせ、その結果を報告させる必要があること。
- ・ 内部監査の結果は適切に伝達がなされ、必要なものについて適切に管理監督者照査に付すこと。
- ・ 内部監査で発見された不適合の重篤度にも依存するが、不適合の原因を除去し、遅滞なく是正措置等を行うため、対応期限を設けることが望ましい。
- ・ 内部監査結果が適切に内部情報伝達され、発見された不適合のうち必要なものについて適切に管理監督者照査に付すことで、対象となる工程の有効性を維持するために必要な改善の機会へとつなげることとなることから望ましい。

関係条文

- ・ 第5条 品質管理監督システムに係る要求事項
- ・ 第8条 品質管理監督文書の管理
- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第14条 品質管理監督システムの計画の策定
- ・ 第18条～第20条 管理監督者照査
- ・ 第57条 工程の監視測定
- ・ 第63条 是正措置

4.3. 指摘事例

実地調査における QMS 省令第 56 条関連の指摘事項は表 4.1. に示すとおりであった。内部監査プロセス、内部監査計画、内部監査の範囲、是正措置、内部監査員の選任の順に指摘事項の件数が多い傾向が示唆された。

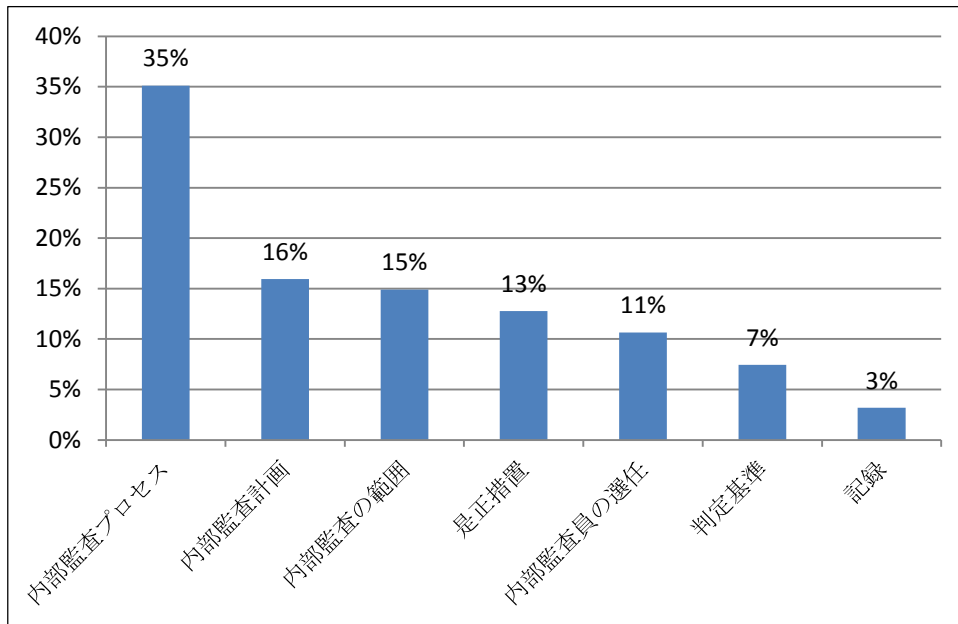


表 4. 1. QMS 省令第 56 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

内部監査プロセス

- ・ QMS 省令第 56 条では、「製造販売業者は、品質管理監督システムが次に掲げる要件に適合しているかどうか明確にするために、あらかじめ定めた間隔で内部監査を実施しなければならない。」と規定されている。しかしながら、薬機法施行後、改正 QMS 省令に基づく内部監査が実施されていない。あるいは、内部監査を実施したことを示す客観的証拠の提示がない。
- ・ 内部監査計画書、内部監査チェックリスト、内部監査報告書等は、GQP、ISO13485 についての範囲であり、QMS 省令が含まれておらず、薬機法に変更されてからの QMS 省令への適合確認文書が確認できなかった。
- ・ 内部監査チェックリストのチェック項目が旧 QMS 省令のまま、改正 QMS 省令すべての条項を含むものになっていない。
- ・ 内部監査の基準として、旧 QMS 省令第 3 章を用いており、現行の QMS 省令の規定に係る要求事項に適合していることを確認していなかった。
- ・ 「内部監査チェックリスト」を確認したところ、監査の基準として QMS 省令ではなく QMS 体制省令が用いられており、QMS 省令への適合性が確認されない計画となっていた。
- ・ 内部監査計画は製造販売業のプロセスを対象としておらず、製造販売業のプロセスには旧 GQP 省令に基づく自己点検が実施され、内部監査としては実施していなかった。

内部監査計画

- ・ 内部監査手順書において「年間計画の作成」を要求しているが、当該計画書が作成されていなかった。
- ・ 内部監査手順書において作成し、保管すると定めている「内部監査実施計画書兼通知書」、「内部監査チェックリスト」が作成されていない。

内部監査の範囲

- ・ 「内部監査年間計画書」を確認したところ、内部監査の対象に総括製造販売責任者の業務が含まれておらず、当該責任者に係る要求事項への適合性が確認されない計画となっていた。
- ・ 内部監査手順において、内部監査の対象となる部署が明確ではなかった。
- ・ QMS の対象部門が QMS 省令や品質マニュアルのどの要求事項に関与しているか明確でないため、内部監査の対象に含まれていない QMS 省令の要求事項及び部門が確認された。

不適合・是正措置

- ・ 内部監査手順書において「内部監査報告書に基づいて是正報告の必要な内容を是正項目にして回答希望日を記入して被監査部門の部門長に渡して是正措置を依頼する。」と規定されているが、回答希望日を記入した是正措置依頼書がなかった。
- ・ 内部監査で発見された不適合に対する是正措置においては、不適合の原因および是正措置の実効性の照査結果等が記録されない仕組みとなっていた。

4.4. このような指摘を受けないためには

内部監査プロセス

内部監査プロセスの指摘事項事例として、法改正による規制要求事項の変化への対応が不完全である、内部監査の対象が不明確である、内部監査手順で規定したとおりに内部監査が実施できていない等、内部監査プロセスの根幹にかかわる指摘事項が多く見受けられた。

QMS 省令第 56 条の要求事項に適合するため、内部監査手順、内部監査計画書、内部監査チェックリスト、内部監査報告書等の手順並びに様式を事前に準備するとよい。内部監査手順には、例えば QMS 省令、ISO 13485 などの適用される規制要求事項、内部監査の実施頻度、内部監査の実施範囲、判定基準をあらかじめ定めることで、第三者に対して内部監査の体制等を説明しやすくなると考えられる。また、薬事法から医薬品医療機器法への改正、QMS 省令の改正等、規制要求事項の変更に際し、内部監査を実施することで規制要求事項の変化への対応、社内関係者への周知、QMS 体制の整備、管理監督者照査へのインプット等につながることから内部監査を実施するとよい。

内部監査計画・内部監査の範囲

内部監査の計画、内部監査の範囲について、抜け、漏れが生じないように星取表を作成することは効果的であると考えられる。(別紙 1 参照)

例示では QMS 省令条項ごとに関連する部門等を明確化することで、内部監査の計画において要求事項に対する適合性の確認漏れ、抜けを防ぐことができると考えられる。

また、部門ごとに内部監査を行うのであれば縦軸の部門に該当する QMS 省令条項に対する適合性を確認する内部監査計画を立案する。プロセスごとに内部監査を行うのであれば横軸の QMS 条項の組合せにより、内部監査計画を立案する。例えば、設計開発プロセスの内部監査計画を立案するにあたり、QMS 省令第 30 条から第 36 条に対して開発部を主管部門として、関係部門である品質保証部、薬事部、製造部、業務部、購買部の設計開発プロセスに関連する手順書、構成員に対して内部監査を行うことで設計開発プロセスを一貫的に内部監査することができると考えられる。

このように QMS 省令の要求事項を網羅的に内部監査を行うと共にプロセスの繋がりを意識して内部監査計画を立案し、実施することで、品質管理監督システムの効果的な検証に寄与するものとする。

なお、内部監査計画では QMS が効果的に運用されているかを評価することと定めているにも関わらず、内部監査報告書ではその結果についての記述がない場合等がある。当該事例の場合等、内部監査の有効性について再検討する必要がある場合があるので、留意すること。

別紙1

星取表 (例) : ◎ 主管者/主管部門、○ 關係者/關係部門

QMS 省令条項	管理監督者	管理責任者 (兼 総括)	品質保証部 (国内品質)	安全管理部 (安責)	内部監査室	薬事部	開発部	製造部	(顧客・施設 連)	購買部	(教育訓練担当 人事部)
4	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
5	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
6	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
7	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
8	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
9	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
.....											
26			○					◎	○	○	
.....											
30			○			○	◎	○	○	○	
31			○			○	◎	○	○	○	
32			○			○	◎	○	○	○	
33			○			○	◎	○	○	○	
34			○			○	◎	○	○	○	
35			○			○	◎	○	○	○	
36			○			○	◎	○	○	○	
37			○				○	○	○	◎	
.....											
54			◎				○	○	○	○	
55			○	○			○	○	◎		
56	○	○	○	○	◎	○	○	○	○	○	○
57	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
58			○				○	◎	○	○	
59			◎					○			
60			◎				○	○	○	○	
61			◎				○	○	○	○	
62			◎	○			○	○	○	○	
63	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
64	○	○	◎	○	○	○	○	○	○	○	○
65			○							◎	
.....											

5. 改善、データ分析、是正措置及び予防措置

5.1. データの分析（第61条）

5.1.1. QMS 省令及び逐条解説の要求事項

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(データの分析)</p> <p>第61条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが適切かつ実効性のあるものであることを実証するために、及びその品質管理監督システムの改善を図る措置が採られた場合に当該措置の改善に係る実効性を評価するために、適切なデータ（監視及び測定の結果から得られたデータ並びにそれ以外の関連情報源からのデータを含む。）を明確にし、収集し、分析するための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項のデータの分析により、次に掲げる事項（限定一般医療機器に係る製品にあつては、第一号に掲げる事項に限る。）に係る情報を得なければならない。</p> <p>一 第五十五条第三項の規定により作成した手順書に基づき収集する製品受領者の意見</p> <p>二 製品要求事項への適合性</p> <p>三 工程及び製品の特性及び傾向（予防措置を行う端緒となるものを含む。）</p> <p>四 購買物品の供給者等</p> <p>3 製造販売業者等は、前二項のデータの分析の結果に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>第61条（データの分析）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003の「8.4 Analysis of data」に相当するものであること。</p> <p>(2) この条に基づくデータ分析の結果は、管理監督者照査に付された際に適切な判断と措置を導くために、適切に整理すること。</p>

5.1.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第1項：手順の文書化

- ・ 品質管理監督システムの適切性及び実効性を実証するために、また、品質管理監督システムの改善のための措置の実効性を評価するために、適切なデータを明確にし、収集し、分析するための手順を確立し、それを文書化すること。
- ・ 適切なデータとしては、監視及び測定の結果から得られたデータ及びそれ以外の関連する情報源からのデータが含まれること。

第2項：データ分析結果の収集

- ・ データの分析の結果、以下の情報を収集すること
 - ア. 製品受領者の意見
 - イ. 製品要求事項への適合性

ウ. 工程及び製品の特性及び傾向（予防措置の端緒となるものを含む）

エ. 購買物品の供給者等

第3項：記録の作成

- ・ データの分析の結果の記録を作成し保管すること。

関係条文

- ・ 第5条 品質管理監督システムに係る要求事項
- ・ 第8条 品質管理監督文書の管理
- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第18条～第20条 管理監督者照査
- ・ 第37条～第39条 購買管理
- ・ 第55条 製品受領者の意見
- ・ 第57条 工程の監視及び測定
- ・ 第60条 不適合製品の管理
- ・ 第62条 改善
- ・ 第63条 是正措置
- ・ 第64条 予防措置
- ・ 第72条 国内品質業務運営責任者
- ・ 第72条の2 その他の遵守事項
- ・ その他（製品実現等）

5.1.3. 指摘事例

実地調査におけるQMS省令第61条関連の指摘事項の傾向は、表5.1.に示すとおりであった。指摘事項は、「記録の不備」と「手順書の不備」の2点に分けられた。

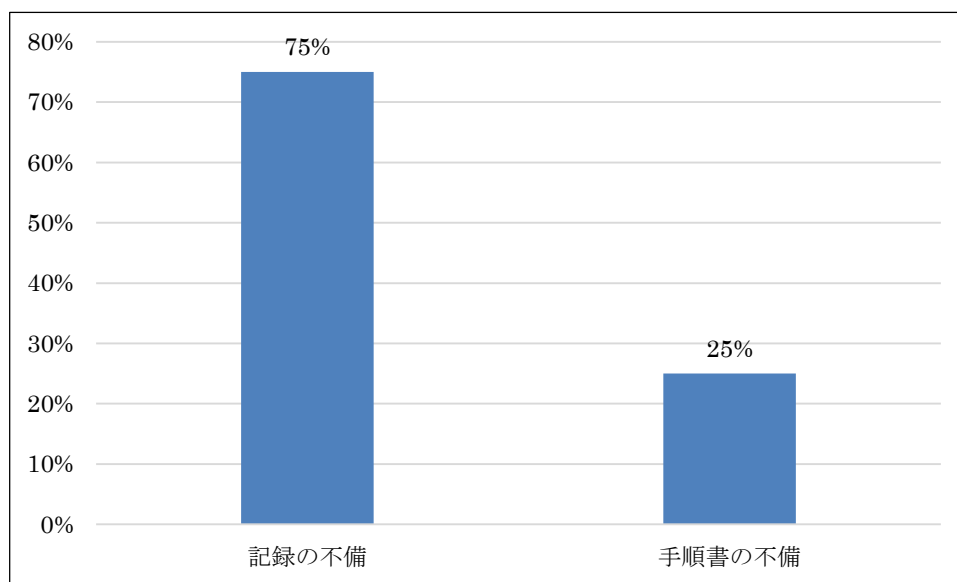


表 5. 1. QMS 省令第 61 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

記録の不備

- ・ 「データ分析規定」では、『フィードバック』、『製品要求事項への適合性』、『予防処置の機会を得ることを含む、プロセスと製品の特長(特性)及び傾向』の分析の時期を毎月と定めている。しかしながら、これまでデータ分析が実施されたことを確認できなかった。
- ・ 「データ分析規定」では、『データ分析の結果に係る記録は、「データ分析記録」を作成し、品質記録管理規定に従い保管維持する。』と規定されている。しかしながら、「データ分析記録」を確認することができなかった。
- ・ A 工場では、「製品苦情累積要因別パレート図」、「製品苦情要因別グラフ 年度」について、2013年6月までは実施されていたが、2013年7月以降、そのようなデータ分析が実施された結果の記録がファイルされていなかった。品質管理部では、2015年7月以降の苦情をデータ分析対象としていたが、結果的に、2013年7月～2015年6月までの2年間分のデータ分析結果の記録が維持されていなかった。
- ・ データ分析の結果に係る記録が作成されていることを確認できなかった。具体的には、データ分析に係る手順「データ分析規定」では、「製品要求事項への適合性」や「購買物品の供給者等」に関するデータ分析を実施することが定められていたが、実施した結果に係る記録を確認できなかった。
- ・ データ分析がデータ分析手順書に従って実施されていなかった。
- ・ 手順書で規定された様式に、データの分析の結果に係る記録を作成していなかった。
- ・ データ分析手順に規定された供給者の不適合数、納期状況を集計した結果が確認できなかった。
- ・ 品質管理監督システムが適切かつ実効性のあるものであることを実証するために適切なデータを明確にし、収集し、分析し、その結果に係る記録が作成されているということを確認できなかった。具体的には、購買物品の供給者に係る分析結果の記録を確認できなかった。

手順書の不備

- ・ 品質管理監督システムの適切性及び有効性を実証するため、また、品質マネジメントシステムの有効性の改善を評価するために適切なデータを明確にし、収集し、分析するための手順が文書化されていなかった。
- ・ データ分析について、「製品要求事項への適合性」、「工程及び製品の特性及び傾向」及び「購買物品の供給者等」に係る情報を得るために必要なデータの明確化、収集、分析のための手順が文書化されていることが確認できなかった。
- ・ データを収集し、分析するための手順が文書化されていることが確認できなかった。

手順書及び記録の不備

- ・ 適切なデータを明確にし、収集し、分析するための手順が確立されておらず、また当該分析結果が作成されていなかった。

5.1.4. このような指摘を受けないためには

本 61 条を理解するにあたっては、本条の目的を理解した上で、その目的を達成するための手段を確立する必要がある。

まず、本条の目的は、以下の2点である。

- (1) 品質管理監督システムが適切かつ実効性のあるものであることを実証すること
- (2) 品質管理監督システムの改善を図る措置が採られた場合に当該措置の改善に係る実効性を評価すること

この目的を達成するための手段として、「データの分析」が求められている。
その分析に際しては、適切なデータとして、監視及び測定の結果から得られたデータ並びにそれ以外の関連情報源からのデータを選ぶことが求められている。

- さらに、その分析の結果、以下の項目に関する情報を得ることが求められている。
- 一 第五十五条第三項の規定により作成した手順書に基づき収集する製品受領者の意見
 - 二 製品要求事項への適合性
 - 三 工程及び製品の特性及び傾向（予防措置を行う端緒となるものを含む。）
 - 四 購買物品の供給者等

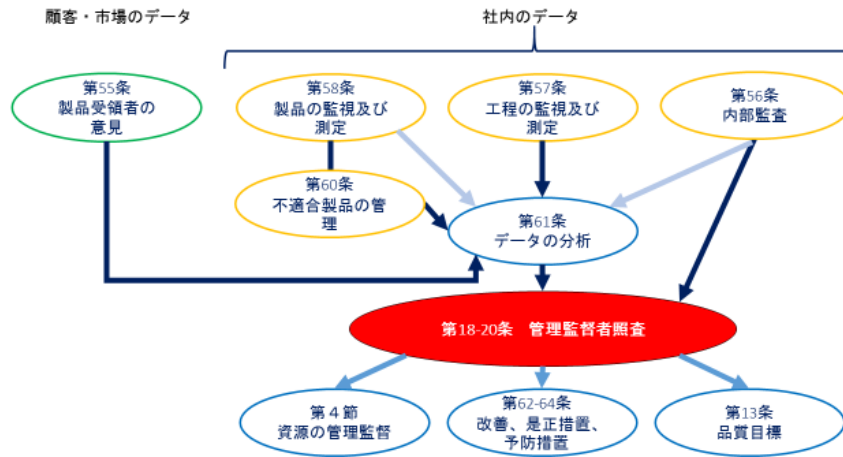
そして、その分析にかかる文書化された手順（手順書）を確立し、その記録を維持することが求められている。

具体的には、「いつ（頻度）」「誰（どの部門が）」「何を」「どのように」分析するかを、製造販売業者の品質管理監督システムの複雑さと、製品の特性を踏まえて、手順を確立することが必要となる。以下、分析のポイントを事例として上げる。

得たい情報	分析の対象・データ(例)	分析方法(例)
製品受領者の意見	製品受領者の意見（第 55 条第 1 項） 苦情記録（第 62 条第 3 項） 医療機器の適正な使用のために必要な情報（第 55 条第 4 項）	製品、苦情等の内容、発生時期、情報源などによる層別をして、グラフ化し分析する
製品要求事項への適合性	完成品検査の結果（第 58 条） 苦情、修理等の記録	製品、不適合品の内容、発生工程などによる層別をして、グラフ化し分析する
工程及び製品の特性及び傾向	工程の監視・測定の結果（第 57 条）	工程の実施及び管理の実効性の確保に必要な判定基準及び方法（第 5 条第 2 項）に従って、判定する
	製品の工程内検査の結果（第 58 条）	工程ごとにグラフ化し分析する
購買物品の供給者等	受入検査の記録（第 39 条） 納期実績 供給者評価の結果	必要に応じて層別し、分析する

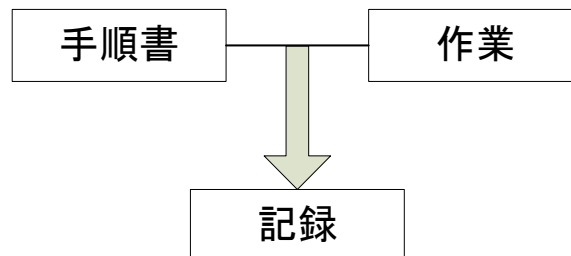
※ 工程とは、「品質管理監督システムに必要な工程」をいい、製造工程だけを指しているものではないことに注意すること。

さらに、分析の結果、定義した判断基準を元に、必要に応じて、マネジメントレビューにて措置の要否の確認あるいは決定をすることとなる。関連する条項の図を念頭において、当該条項の運用を行うことを推奨する。



図：管理監督者照査の概念図

指摘事項の件数でも分かるように、「記録の不備」が多く見受けられた。要求事項を落とし込み、手順書に「何を分析するかを決める」ことと、作業として「決めたことに従って実施する」ことまでは、ある程度対応が可能であるが、それを「記録」として整理することで、初めて要求事項を実現していることの根拠となることに注意を頂きたい。どのような手順書にするか、どのような様式にて記録を取るかは、各製造販売業者の判断となるが、本条に限らず、以下のモデルを常に念頭に置いて、品質マネジメントシステムの運用に当たるとよい。



5.2. 改善（第62条）

5.2.1. QMS 省令及び逐条解説の要求事項

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(改善)</p> <p>第62条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、その品質方針、品質目標、監査の結果、データの分析、是正措置、予防措置及び管理監督者照査を通じて、継続的に品質管理監督システムの妥当性及び実効性を維持するために変更が必要な事項を全て明らかにするとともに、当該変更を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、通知書の発行及び実施に係る手順を確立し、これを文書化するとともに、当該手順を随時実施できるものとしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつ、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、前項の調査の結果、当該製造販売業者等を含む品質管理監督システムに必要な工程に関与する全ての者以外の者による業務が製品受領者の苦情の一因であることが明らかになった場合においては、関連情報を関係する当該者との間で相互に伝達しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、ある製品受領者の苦情について、それに基づく是正措置又は予防措置（限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、是正措置に限る。）を行わないこととするときは、その理由について承認し、記録しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。）に関し、施行規則第二百二十八条の二十第二項 各号の事項を知った場合において同項の規定に基づき厚生労働大臣に報告するための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>	<p>第62条（改善）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003の「8.5.1 Improvement - General」に相当するものであること。</p> <p>(2) 第2項の「通知書」とは、第2条第25項に規定されているとおりであり、例えば回収を行う際に関係者に通知する文書が含まれるものであること。また、「通知書の発行及び実施に係る手順書」においては、次に掲げる手順を含めるべきものであること。</p> <p>ア. 当該工程の責任者が不在でもその手順が実施できるような管理体制</p> <p>イ. 是正措置の開始を決定する管理者の階層及び影響を受ける製品の特定方法</p> <p>ウ. 返品の処分。例えば手直し、再包装及び廃棄を決定する仕組み</p> <p>エ. 連絡の仕組み</p> <p>(3) 通知書への記載事項には、次に掲げる事項が含まれるものであること。</p> <p>ア. 当該製品に係る医療機器等の名称</p> <p>イ. 当該製品に係る医療機器等のロット番号又は製造番号</p> <p>ウ. 通知書を発行する理由</p> <p>エ. 予想される危害</p> <p>オ. 講ずべき処置</p> <p>(4) 第3項の製品受領者の苦情についての調査は、第55条の規定も踏まえ適時適切に行うべきものであること。</p> <p>(5) 第6項の規定を踏まえ、製造販売業者等は不具合に関する事項を知った場合において、当該事項を厚生労働大臣に通知するための手順書を作成し、適正に実施することが求められていること。また、併せて回収の必要性についても検討し、必要な措置を行うこと。なお、製造販売後安全管理に関する業務を行う場合にあつては、第69条の規定に留意すること。</p>

5.2.2. QMS 省令の要求事項

第1項：必要な変更の実施

- ・ 品質方針、品質目標、監査の結果、データの分析、是正措置、予防措置及び管理監督者照査を通じて、継続的に品質管理監督システムの妥当性及び実効性を維持するために必要な変更を明確にし、実施すること。

第2項：通知書

- ・ 通知書の発行及び実施の手順を確立し、文書化すること。また、その手順を常に実施できるようにすること。

第3項、第4項及び第5項：必要な記録の作成

(苦情調査)

- ・ 製品受領者の苦情について、実施したすべての調査について、その記録を作成し保管すること。
- ・ 当該調査の結果、組織外の活動が苦情の一因であることが明らかになった場合は、その関連情報を、関係する当該者との間で共有すること。

(是正措置及び予防措置)

- ・ 苦情については是正措置又は予防措置を行わない場合には、その理由について承認し、記録すること。

第6項：不具合報告

- ・ 施行規則で規定する不具合報告が必要な事項を知った場合には、施行規則の当該規定に基づき厚生労働大臣への不具合報告を行うための手順を確立し、文書化すること。

関係条文

- ・ 第5条 品質管理監督システム
- ・ 第8条 品質管理監督文書の管理
- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第18条～第20条 管理監督者照査
- ・ 第29条 製品受領者との間の情報等の交換
- ・ 第55条 製品受領者の意見
- ・ 第57条 工程の監視測定
- ・ 第61条 データの分析
- ・ 第63条 是正措置
- ・ 第64条 予防措置
- ・ 第69条 不具合等報告
- ・ 第70条 製造販売後安全管理基準との関係
- ・ 第72条 国内品質業務運営責任者
- ・ 第72条の2 その他の遵守事項

5.2.3. 指摘事例

実地調査における QMS 省令第 62 条関連の指摘事項は表 5.2. に示すとおりであった。是正措置不要の判断の記録／承認、不具合報告の手順、苦情記録の管理についての指摘事項が多い傾向が示唆された。

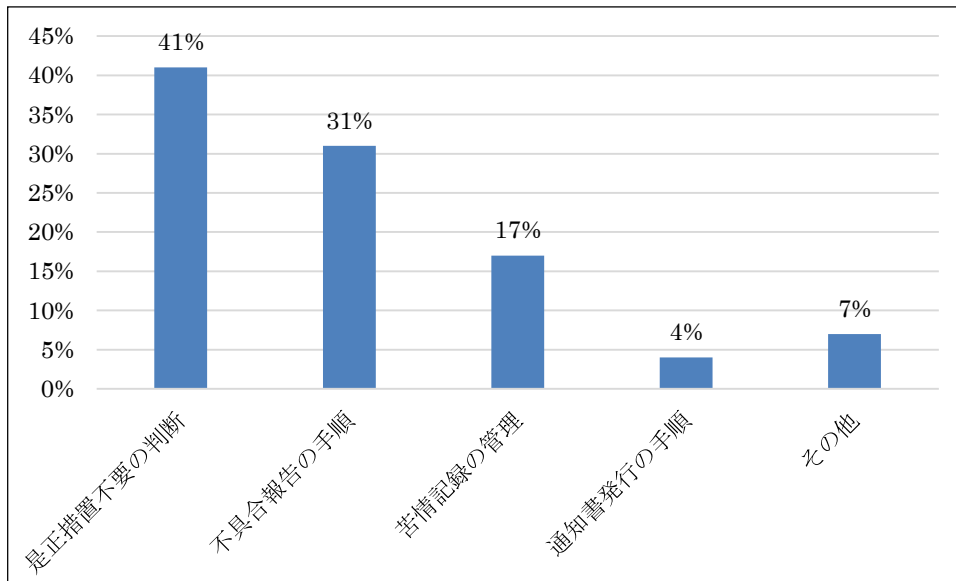


表 5.2. QMS 省令第 62 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

是正措置不要の判断

- ・ 誤出荷の件に関する物流クレーム処理票において、是正・予防措置が「否」と判断されていたが、是正措置を実施しない理由について、記録がなかった。
- ・ 顧客からの苦情について記録された「付帯サービス記録」(病院 a) では、是正を行わなかった理由や、それを誰が承認したのかが明らかではなかった。
- ・ 製品受領者の苦情について、それに基づく是正措置又は予防措置を行わないこととするときは、その理由について承認し、記録する手順がなかった。
- ・ 品質管理監督システム基準書では、是正措置又は予防措置を行わないこととするときは、修理業責任技術者がその理由について承認することになっていた。
- ・ 製品受領者の苦情について、是正措置を実施しない場合の「理由とその承認」に関し記録されていなかった。
- ・ 全ての製品受領者からの苦情の記録はシステム内に適切に維持されていたが、是正措置又は予防措置を行わないとする理由が承認及び記録されていなかった。
- ・ 製品受領者の苦情について、是正措置又は予防措置が必要かどうかを検討していなかった。また、製品受領者の苦情について、是正措置又は予防措置が必要か検討する手順を確認出来なかった。

不具合報告の手順

- ・ (不具合等報告) 第 62 条 : 省令 169 号 第 62 条 第 6 項で要求されている「不具合報告手順書」がなかった。
- ・ 「品質情報・不良等処理手順」では、製品受領者の苦情の調査をすべて製造販売業者が実施する手順となっていたが、実際は登録製造所で実施しており、手順書の内容と実運用に違いがあった。
- ・ 手順書において、施行規則第 228 条の 20 第 2 項各号の事項及びこれに類する事項を知った場合には、事実を知った時点から 15 日以内に、厚生労働大臣へ報告することが定められている

が、誰がどのように報告を実施するのか、具体的な手順は定められていなかった。

- ・ 「医療機器の品質管理及び製品後安全管理業務に関する手順の総則」は、改正された施行規則や関連する「薬食発 1002 第 20 号平成 26 年 10 月 2 日医薬品等の副作用等の報告について」に対応していなかった。

苦情記録の管理

- ・ 「改善」では「製造販売業者等は、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつ、これを保管しなければならない。」を要求している。製品に関するクレームを、データベースである調査票で管理していた。クレームの原因を調査し、その結果を顧客にフィードバックしていたが、調査結果が記録されていなかった。
- ・ 「改善」では、「製造販売業者等は、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつ、これを保管しなければならない。」を要求している。しかし、記録の作成に関し、その詳細が明確にされていなかった。
- ・ 「改善」では「製造販売業者等は、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつ、これを保管しなければならない。」を要求している。しかし、部品の弁の絞りが悪く血液が漏れるクレーム（H27 年〇月〇日）に関し、クレームの原因を調査し、その結果を顧客にフィードバックしていたが、調査結果が記録されていなかった。
- ・ 製品受領者からの苦情の取扱いについて、以下の不備が認められた。
 - ① 不具合返却品に対して行われた原因調査について、どのような調査が行われたのか記録を確認することができなかった。
 - ② 製造元に対する是正要求について、製造元の調査報告書を評価したことを示す記録を確認できなかった。
- ・ 製品受領者からの苦情を受ける構成員が、適切な判断基準に従い苦情に該当するかどうかを判断していることを確認出来なかった。また、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつこれを保管していることを確認出来なかった。
- ・ 苦情に係る調査を実施した場合に、当該調査に係る結果の一部しか記録されていなかった。
- ・ 苦情に係る調査に関する記録が作成されていなかった。具体的には、A社から報告書を受領しているものの、苦情処理書が作成されていなかった。

通知書発行の手順

- ・ 通知書の発行手順が確認できない。

5.2.4. このような指摘を受けないためには

本 62 条を理解するにあたっては、まず、本条に相当する ISO13485:2003 の「8.5.1 Improvement - General」の条項と、当該 ISO13485:2003 のベースとなった ISO9001:2000 の「8.5.1 Continual improvement」の条項との違いを理解する必要がある。

ISO9001 では、本条において、継続的な改善を行うことが要求事項となっているが、ISO13485 では、本条において、必要な改善を行うことが要求事項となっている。これは、ISO13485 が規制目的に使用されるという背景から、「継続的な改善」が抽象的かつ主観的になり得ることを考慮した上で、法規制の目的にそぐわないことを鑑みて、ISO13485 が、「品質マネジメントシステムの維持管理」を目的として、「必要な改善」が行われているかどうか焦点をあてているためである。

つまり、手作業をコンピュータシステム導入によって自動管理することとした場合、より効率的なプロセスの管理を目的としている場合には、「継続的な改善」となるが、手作業による不具合に対す

る是正措置として対応した場合には、「必要な改善」となる。

この場合、前者については、本条において要求されている変更が必要な事項には当たらないが、後者の場合には、変更が必要な事項に該当することとなる。

以上を踏まえて、品質管理監督システムの妥当性及び実効性を維持するために必要な変更事項を明確にし、その上で、当該変更を実施し、実施した内容についての記録を適切に保管するということが、本条で求められている要求事項となる。

その必要な変更は、品質方針、品質目標、監査の結果、データの分析、是正措置、予防措置を通して明確にされ実行されるものもあれば、それらを含めた各プロセスからのインプットを管理監督者照査（マネジメントレビュー）において精査した上で、明確にされ、実行に移されるものもある。

もし、不適合に対する是正措置として立案した変更にかかる対応の承認を、マネジメントレビューにおいて行う規定としているのであれば、マネジメントレビューにおける承認を以て変更が実行されることとなる。一方、不適合に対する是正措置として立案した変更にかかる対応の承認を、是正措置プロセスにおいて当該担当部門の責任者が行う規定としているのであれば、マネジメントレビューでは、是正措置に関わるインプットのみで、実際の変更の実行は、マネジメントレビューを待たずに進められるということとなる。

つまり、どのような手順にするかは、各企業の判断によることとなり、各企業が進めやすい手順を規定することが、実効性の維持の点で、一番のポイントとなり、決してコンサルタントの提供する手順書を鵜呑みにすることが無いように、十分留意をして頂きたい。

本条2項には、「通知書」の発行手順の文書化が求められている。通知書は、第2条25項に以下の定義がある。

この省令で「通知書」とは、製品の受渡し時に提供した情報を補足し、又は製品の使用、改造、返却及び破棄において採るべき措置について助言するために、製品の受渡しの後に発行される文書をいう。

つまり、通知書は、製品の回収に関わる、いわゆる「回収レター」を念頭においているが、製品の回収を伴わない、製品の安全使用上の注意喚起としての「お知らせレター」も、通知書に該当することに留意すること。

スムーズな運用のためのキーポイントとしては、「何を通知書として定義するか?」「どのように通知書を発行するか?」の2点を手順書に明記することがあげられる。なお、通知書は、第29条（製品受領者との間の情報等の交換）においても引用されているので、参照頂きたい。

次に、本条3項には、「製品受領者の苦情に係る全ての調査記録」の維持管理が求められている。省令では「苦情」について定義されていないが、ISO13485では、

市販された医療機器の識別、品質、耐久性、信頼性、安全性又は性能の不具合を指摘するための、文書、電子媒体、又は口頭によるコミュニケーション

と定義されている。

医療機器が一般消費財と異なる最大のポイントは、人の健康に関わるということである。従って、当該医療機器を使用した製品受領者の製品使用情報は、広く適切に収集出来る仕組みを持つことが必要となる。情報がなければ、適切な措置をとることが出来ないため、まずは情報収集の仕組みを構築することが重要となる。その上で、その情報を調査し、措置が必要かどうかの判断につなげること

なる。その措置として、市場での措置（回収等）が必要なケースもあれば、製品そのものやプロセスに対する是正措置・予防措置が必要なケースもある。

スムーズな運用のためのキーポイントとしては、「何を苦情として収集するか?」「苦情の調査として何を行い、何を記録するか?」の2点を手順書に明記することがあげられる。

さらに、本条4項においては、前項の苦情の調査の結果、組織外の活動が苦情の一因であることが明らかになった場合には、さらなる調査のために必要な情報を、関係する組織外の当該者へ報告することが求められている。例えば、アウトソース先の活動が苦情の一因であると示唆される場合には、当該アウトソース先における苦情調査活動のための情報報告が求められている。

加えて、本条5項においては、製品受領者の苦情について、是正措置又は予防措置を行わないと判断した場合には、その理由の明記と、その理由についての承認を、それぞれ記録することが求められている。苦情調査の結果、必ず是正措置又は予防措置を実施することが求められているわけではなく、不要と判断した場合には、その理由を記録として残し、承認することが求められていることに留意すること。また、この承認をする責任と権限については、第15条に従って文書化する必要があることに留意すること。

医療機器では、製品が規格とおりに作られていたとしても、不可避免的に不具合が生じる場合がある。これは、医薬品との大きな違いで、その理由は、「医療機器は医薬品と異なり使用者と患者の関与が大きい」ことがあげられる。例えば、大きく蛇行し石灰化が激しい大動脈内に、大動脈バルーンカテーテル（IAB）を挿入した際に、挿入時にカテーテルが挿入出来ないケースもあれば、挿入後の大動脈内バルーンポンピング（IABP）中に、バルーンが石灰化部位に当たりリークが生じるケースもある。このようなケースは、製品の広く具合が悪い状態ではあるが、製品が規格とおりに製造されていた場合には、必ずしも何らかの是正措置が必要とはならないと考えられる。製品の仕様と規格を踏まえて、また、添付文書等で予見されている不具合かどうかを鑑み、さらには、製品の不具合の発生頻度等を総合的に判断し、是正措置の要否を判断することが必要となる。

ある苦情に対して既に是正措置に着手しており、同じ内容の苦情が別の施設で発生した場合などは、既に是正措置に着手済みであることが不要とする理由となり得る。

また、1回目の苦情に対しては、是正措置不要と判断したとしても、同様の苦情が繰り返し発生した場合などは、以前の判断を見直すことが望ましい。このような状況は、データの分析（第61条）によって顕在化することがある。

なお、是正措置は実際に起きた事象に対する措置であり、予防措置は実際には起きていないが、今後顕在化する可能性が高い場合に取りうる措置であることに注意すること。

スムーズな運用のためのキーポイントとしては、「製品ごとに、どのような顕在化した不具合であれば是正措置が不要なのか?どのような顕在化していない不具合にかかる情報については予防措置が必要なのか?」を把握し、「それを苦情ごとに記録し承認する」手順を確立することがあげられる。製品を一番熟知しているのは、当該製造販売業者であるからこそ、是正措置や予防措置の要否の判断も、製造販売業者が行うことが出来る。決してコンサルタントが提供した手順書をそのまま流用することはせず、製造販売業者として「考える」ことを念頭に置くこと。

最後に、本条第6項では、施行規則における報告基準に該当する不具合の当局への報告手順の文書化が求められている。スムーズな運用のためのキーポイントとしては、「何が不具合報告の対象とな

るのかの判断基準を明確にすること」に加えて、「誰が不具合報告を行うことを判断し、決定し、報告するのか？」の手順を確立することがあげられる。

是正措置不要の判断

指摘をまとめると、以下の2点がポイントとなる。

- ・ 是正措置不要の判断記録が無い。
- ・ 是正措置不要の判断記録の承認が無い。

このような不適合を防ぎ、スムーズに運用するためのキーポイントとしては、繰り返しになるが、「製品ごとに、どのような顕在化した不具合であれば是正措置が不要なのか？どのような顕在化していない不具合にかかる情報については予防措置が必要なのか？」を把握し、「それを苦情ごとに記録し承認する」手順を確立することがあげられる。

製品を一番熟知しているのは、当該製造販売業者であるからこそ、是正措置や予防措置の要否の判断も、製造販売業者が行うことが出来る。決してコンサルタントが提供した手順書をそのまま流用することはせず、製造販売業者として「考える」ことを念頭に置いて頂くことを期待する。

不具合報告の手順

指摘をまとめると、以下の2点がポイントとなる。

- ・ 不具合報告に関わる手順書が無い。
- ・ 不具合報告に関わる手順が、法令要求事項を満たしていない。

このような不適合を防ぎ、スムーズに運用するためのキーポイントとしては、繰り返しになるが、「何が不具合報告の対象となるのかの判断基準を明確にすること」に加えて、「誰が不具合報告を行うことを判断し、決定し、いつまでに報告するのか？」の手順を確立することがあげられる。

苦情記録の管理

指摘をまとめると、以下の2点がポイントとなる。

- ・ 苦情に係る全ての調査記録が無い。
- ・ 苦情に係る全ての調査記録が保管されていない。

このような不適合を防ぎ、スムーズに運用するためのキーポイントとしては、繰り返しになるが、「何を苦情として収集するか？」「苦情の調査として何をを行い、何を記録するか？」の2点を手順書に明記することがあげられる。

なお、不具合報告の判断基準については、「一般社団法人 日本医療機器産業連合会」が販売している「医療機器安全管理情報 不具合報告書等の手引書（第6版）：平成28年7月発行」を適宜ご参照頂くことを推奨する。

5.3. 是正措置（第 63 条）

5.3.1. QMS 省令の要求事項及び逐条解説

厚生労働省令第 169 号 (平成 26 年 7 月 30 日付省令第 87 号：一部改正)	薬食監麻発 0827 第 4 号 (平成 26 年 8 月 27 日付：逐条解説)
<p>(是正措置)</p> <p>第 63 条 製造販売業者等は、発見された不適合による影響に応じて、当該不適合の再発を防ぐために適切な是正措置を採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた是正措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 不適合（製品受領者の苦情を含む。）の照査</p> <p>二 不適合の原因の特定</p> <p>三 不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価</p> <p>四 所要の是正措置（文書の更新を含む。）の明確化及び実施</p> <p>五 是正措置に関し調査を行った場合には、その結果及び当該結果に基づき採った是正措置の結果の記録</p> <p>六 採った是正措置及びその実効性についての照査</p>	<p>第 63 条（是正措置）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003 の「8.5.2 Corrective action」に相当するものであること。</p> <p>(2) 第 2 項第 4 号の「所要の是正措置」には、是正措置の実施責任者の特定、是正措置の実施時期と実施方法、実効性の検証方法が含まれるものであること。</p> <p>(3) 第 2 項第 6 号の是正措置の実効性についての照査には、採られた是正措置により新たなリスクがもたらされないかについての検証が含まれるものであること。</p> <p>(4) 是正措置を行う場合においては、可能な限り効果的なものとするために、問題となる製品の製品受領者の特定、影響を受ける可能性のある他の製品、工程等の調査、不適合の根本的な原因の把握等に努めるべきものであること。</p>

5.3.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第 1 項：是正措置の目的

- ・ 不適合が発見された場合には、不適合の影響に応じて、再発防止のために、適切な是正措置を採ること。
- ・ なお、「不適合」には、製品に対する不適合と、品質管理監督システムに対する不適合があり、次の条項と深く関連している。
 - ア. 設備及び器具の管理（第 53 条）
 - イ. 内部監査（第 56 条）
 - ウ. 不適合製品の管理（第 60 条）
 - エ. 苦情（第 62 条 第 3 項）

第 2 項：手順の文書化

- ・ 以下の事項に関する要求事項を定めた是正措置の手順を確立し、文書化すること。
 - ア. 不適合の照査（内容の確認）
 - イ. 不適合の原因の特定
 - ウ. 不適合の再発防止を確実にするための措置の必要性の評価
 - エ. 必要な是正措置の明確化及び実施
 - オ. 是正措置に関する調査の結果と、その結果に基づき採った措置の結果の記録
 - カ. 採った是正措置及びその実効性に関する照査

関係条文

- ・ 第8条 品質管理監督文書の管理
- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第18条～第20条 管理監督者照査
- ・ 第26条 製品実現計画
- ・ 第37条～第39条 購買管理
- ・ 第56条 内部監査
- ・ 第57条 工程の監視及び測定
- ・ 第60条 不適合製品の管理
- ・ 第61条 データの分析
- ・ 第62条 改善
- ・ 第72条 国内品質業務運営責任者

5.3.3. 指摘事例

実地調査におけるQMS省令第63条関連の指摘事項は表5.3.に示すとおりであった。措置の実効性の照査、手順の運用、手順の確立、不適合原因の特定、措置の記録についての指摘事項が多い傾向が示唆された。

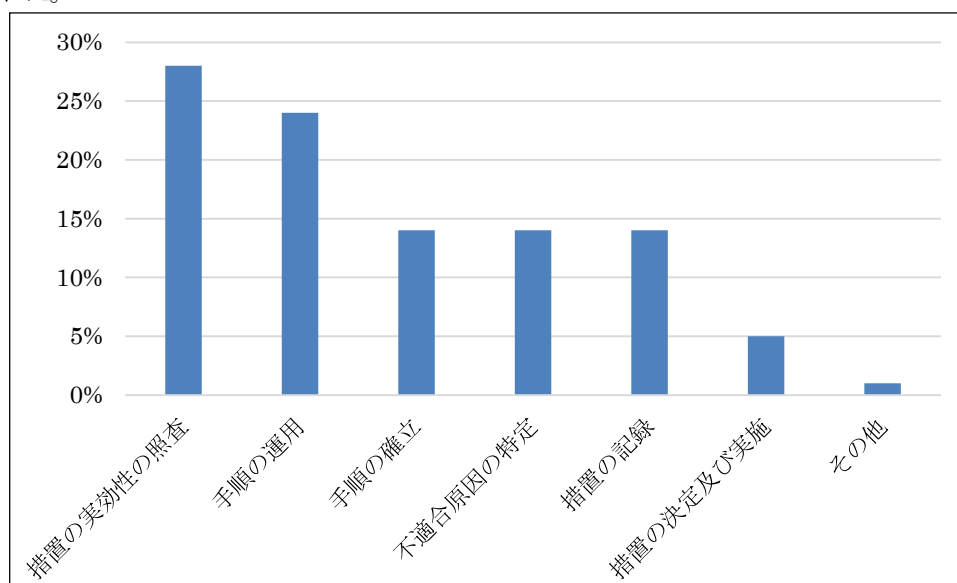


表 5.3. QMS 省令第 63 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

措置の実効性の照査

- ・ 「是正措置」では「採った是正措置及びその実効性についての照査」を要求している。部品加工に関わる顧客クレームの対策として、「部品の特定箇所に確認の赤マーク」を実施していた。対策後の3ロットについて工程パトロールし、問題無しとして記録していた。しかし、その根拠となる記録には、再発前の「確認箇所」の記載はああったが、今回の対策である「部品の特定箇所に確認の赤マーク」を確認したことが記載されていなかった。
- ・ 是正処置の実施効果の確認は管理責任者により実施されており、手順で規定された責任者による活動が行われていなかった。

- ・ 採った是正措置の実効性についての照査を記録することが手順書で規定されていなかった。
- ・ 是正措置に係る手順の一部が文書化されていることが確認できなかった。具体的には、苦情に基づき採られた是正措置の実効性の照査について、手順が文書化されておらず、結果を記録する様式も作成されていなかった。
- ・ 登録製造業者及び販売業者起因で発生した不適合に対する是正措置の有効性を確認するための仕組みが具体的に規定されていなかった。
- ・ 是正措置の実施記録を確認したところ是正措置の実効性の照査に係る記録が確認できなかった。

手順の運用

- ・ 手順に従い是正措置を実施していなかった。
- ・ 是正措置及び予防措置の実施要否の判断は、総括製造販売責任者により行なわれることと「是正及び予防措置手順書」に規定されていた。しかし、発見された全ての不適合が総括製造販売責任者へ報告される仕組みが確立されておらず、不適合に対する是正措置及び予防措置の実施要否の判断が確実になされるか不明確であった。
- ・ 管理監督者照査の結果、所要の措置を採っていることが不明確だった。特に、是正処置及び予防処置規程に従い所要の措置を決定する自社の手順に従い措置を採っていることを確認できなかった。
- ・ 是正・予防措置について、規定された手順に基づき実施されていなかった。
- ・ 発見された不適合による影響に応じて、当該不適合の再発を防止するために必要な是正措置を採っていることを確認出来なかった。特に、不適合の照査、原因の特定の結果、不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価を行い、所要の措置の決定及び措置を実施していない事例を複数例確認した。

手順の確立

- ・ 是正措置及び予防措置に関して、以下の不備が認められた。
 - (1) 外部監査による不適合に対して是正措置が採られる仕組みになっていなかった。
 - (2) 不適合製品に対する是正措置について、不適合製品管理手順書と是正措置・予防措置手順書という重複した手順となっており、内容も整合していなかった。
- ・ 発見された不適合による影響に応じて適切な是正措置が採られる仕組みになっていなかった。
- ・ 不適合製品の発生について、不適合の原因を特定し、不適合が再発しないことを確保する措置がとられる手順が確立していなかった。

不適合原因の特定

- ・ 「是正措置」では「不適合の原因の特定」を要求している。調査・修理依頼票では、温熱シートに係る顧客クレームについて、2015年〇〇月〇〇日に顧客へ調査する旨回答していたが、2016年〇〇月〇〇日現在においても、製造工程である協力会社での調査を実施していなかった。
- ・ 「是正措置」では「不適合の原因の特定に関して必要な要求事項を定めた是正措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。」を要求しています。原因調査報告に関し、是正処置手順書と品質情報不良処理手順書において、整合していない点があり、且つ、具体的な手順が明確にされていなかった。
- ・ 是正措置プロセスが効果的ではなかった。特に、不適合報告書の事例で、不適合の原因特定がされていなかった。

措置の記録

- ・ 外部機関による二者監査で受けた指摘について、実施した措置が展開されていなかった。また措置の記録が品質記録として管理されていなかった。
- ・ 取られた是正処置の記録が是正処置・予防処置報告書に記載されていなかった。
- ・ 是正措置に関し調査を行った結果を適切に記録できない状態であった。

措置の決定及び実施

- ・ 「是正措置」は、「所要の是正措置の決定及び実施」を要求している。2015年〇〇月に、供給者からの製品に納期遅れがあり、製造ラインが停止した際、供給者に改善要求を行っていた。しかし、原因調査までの対応で止まっており、恒久対策の回答は未記入だった。

5.3.4. このような指摘を受けないためには

本63条の目的は、発見された不適合について、原因を除去し、再発を防止することであり、そのための手順を確立し、文書化することが求められている。

この目的を実現するために、具体的には以下の対応が求められている。なお、是正措置及び予防措置のガイダンス文書として GHTF/SG3/N:18:2010 がある。是正措置及び予防措置の各段階（計画、測定・分析、改善、管理監督者照査への工程入力等）における活動等について記載されているので、併せて参考にするとうい。

(1) 不適合の特定

問題を正しく特定することが、適切な是正措置を取るための最初のステップであり、問題を正しく特定できれば、是正措置プロセスはほぼ対応出来たとと言っても過言ではない。

例えば、最終製品を保管する製造所において、「顧客へ間違った製品を送ってしまった」という問題が発生したとする。

この時、不適合の内容は、果たして「誤出荷」で良いのか、詳細な確認が必要となる。

もし、出荷担当者が、顧客から依頼のあった製品と異なった製品を梱包して出荷準備をしていたとすれば、それは、「顧客の依頼と異なった製品が梱包されていた」ことが不適合となる。

しかしながら、顧客から依頼のあった製品の製品番号と同じ製品ラベルが当該製品に貼られており、出荷担当者はそのラベルを確認した上で当該製品を梱包して出荷準備をしていたが、顧客先に届いた製品が、依頼した製品と全く異なる製品であったとなれば、不適合の内容は、「誤った製品ラベルが貼付されていた」こととなる。

不適合の内容によって、その後の原因究明と是正措置の立案のプロセスが大きく変わってくることを、前述の事例でイメージして頂ければ幸いである。

繰り返しになるが、「問題を正しく特定すること」が、是正措置プロセスの最大のポイントとなる。

なお、是正措置及び予防措置のインプットとなる不適合に関する情報は、GHTF/SG3/N:18:2010 の Annex B 「Examples of Data Sources and Data Elements」を参考にするとうい。

(2) 不適合の原因究明

特定した問題に対して、その原因を究明するため、品質管理における問題解決のための手法を使うことが効果的となる場合がある。

前述の①における「誤った製品ラベルが貼付されていた」事例で言えば、例えば、5 Why 分析により、以下の様な分析が出来る。

質問1) なぜ誤った製品ラベルが貼付されていたのか？

答え1) 担当者が、間違った製品ラベルを準備し、ラベル貼付作業を行った。

質問2-1) なぜ間違った製品ラベルを準備したのか？

答え2-2) 製品ラベル保管庫において、各製品ラベルが明確に区分けされておらず、間違ったラベルを取りだしてしまった。

=>各製品ラベルが、明確に区分けされていれば、間違ったラベルを取りだす可能性は少ないと考えられる。従って、「製品ラベルが明確に区分けされていなかった」ことが不適合の原因と考えられる。

質問2-2) なぜ間違った製品ラベルを使って、ラベル貼付作業を行ったのか？

答え2-2) ラベル貼付作業前に、製品ラベルを確認する手順が無かったため、間違いに気づくことが出来なかった。

=>ラベル貼付作業前に、製品ラベルを確認する手順があれば、間違ったラベルを準備したことには気付いた可能性が高いと考えられる。従って、「ラベル貼付作業前に、製品ラベルを確認する手順が無かった」ことが不適合の原因と考えられる。

問題の内容によって、どのような手法を使えば良いかは、経験にもよるところが大きいですが、当該製品と当該プロセスを一番周知しているのは、品質管理監督システムの主体となる組織自身であるので、その組織の中で、時間をかけて考え抜くことが、原因特定の近道に他ならない。なお、品質管理のための問題解決手法としては、「QC7つ道具」「新QC7つ道具」「シックスシグマ」等が考えられる。各社の実態に応じ、適切な手法を選択すること。

(3) 不適合の再発防止のための是正措置の必要性の評価

発生した問題に対して、措置の要否判断を行う。簡単に言えば、重大な問題については措置を行い、そうでない問題のうち、苦情について措置を取らないと決めた場合には、62条の要求事項のとおり、その理由を明確にすることが必要となる。

何が重大かについては、各組織での判断が求められるが、判断の根拠の例としては、以下を参考にして頂きたい；

*発生頻度：不適合の異常な発生頻度が見られるか？

*品質・有効性・安全性：重大な懸念があるか？

*法的要求事項への対応：重大な逸脱があるか？

(4) 是正措置の決定と実施

前述の③において、是正措置が必要と判断された場合には、前述の②で特定された原因に対して是正措置を取る事となる。

必要な是正措置は、起きた問題の程度に見合うものとするのがポイントで、やみくもな投資をして再発防止をすることが求められているわけではないことに十分留意を頂きたい。

あくまでも、特定された不適合の原因に対して、組織内で十分議論をした上で、妥当な是正措置を立案することが必要である。

(5) 是正措置の記録

調査の記録並びに実施の記録を残すことが求められている。記録は、あらかじめ用意した様式に記載する。

(6) 是正措置の実効性の評価

実施した措置については、その措置が有効であったかどうかの検証をすることが必要である。もし、有効でなかった場合には、再度是正措置の立案を行う必要がある。措置の実効性の評価の方法としては、例えば、措置を実施してから一定期間、当該不適合が発生しないことを確認することが考えられる。あるいは、統計的に妥当な標本を抽出し、サンプリング評価によって、措置の実効性を評価することが考えられる。また、その実効性の評価についても、記録として残すことが必要となる。

参考：実効性の評価を行う適切な時期、評価者、評価の判断基準をあらかじめ決めておき、当

概是正処置様式内等に記載をすることでより有効な実効性の評価につながる場合がある。

措置の実効性の照査

指摘をまとめると、以下の2点がポイントとなる。

- ・ 措置の実効性を照査することが文書化されていない。
- ・ 措置の実効性の照査の記録に不備がある。

このような不適合を防ぐためには、手順書において実効性の照査に関わる要求事項を明記した上で、それぞれの是正措置において、照査の記録が担保されるような様式を作成することが求められる。

手順の運用

指摘をまとめると、「手順書には手順が記載されていたが、その手順とおりに運用されていない」ことが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、「確立した手順は、実際に運用する」ことを、組織内で徹底することが重要である。あるいは、「運用が困難な手順は、見直す」ことを、組織内で検討することが必要となる。

手順の確立

指摘をまとめると、「手順が確立されていない」ことが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、まずは運用可能な手順書を準備することから始めることが必要となる。

不適合原因の特定

指摘をまとめると、「不適合の原因の特定が不十分」であることが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、前述の【考え方】の項目で記載したとおり、品質管理における問題解決のための手法を使うことで、改善につながることを期待する。

措置の記録

指摘をまとめると、「記録の不備」であることが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、記録をするための様式をあらかじめ準備することが必要である。

5.4. 予防措置（第64条）

5.4.1. QMS 省令及び逐条解説の要求事項

厚生労働省令第169号 (平成26年7月30日付省令第87号：一部改正)	薬食監麻発0827第4号 (平成26年8月27日付：逐条解説)
<p>(予防措置)</p> <p>第64条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条及び次条において同じ。）は、起こり得る問題の影響に照らし、当該問題の発生を防止するために適切な予防措置を明確にし、採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた予防措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 起こり得る不適合及びその原因の特定</p> <p>二 予防措置の必要性の評価</p> <p>三 所要の予防措置の決定及び実施</p> <p>四 予防措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った予防措置の結果の記録</p> <p>五 採った予防措置及びその実効性についての照査</p>	<p>第64条（予防措置）関係</p> <p>(1) この条は、ISO13485:2003の「8.5.3 Preventive action」に相当するものであること。</p>

5.4.2. QMS 省令の要求事項の考え方

第1項：予防措置の目的

- ・ 起こりうる不適合の影響に応じて、未然防止のために、適切な予防措置を採ること。

第2項：手順の文書化

- ・ 以下の事項に関する要求事項を定めた是正措置の手順を確立し、文書化すること。
 - ア. 起こりうる不適合及びその原因の特定
 - イ. 予防措置の必要性の評価
 - ウ. 必要な予防措置の決定化及び実施
 - エ. 予防措置に関する調査の結果と、その結果に基づき採った措置の結果の記録
 - オ. 採った予防措置及びその実効性に関する照査

関係条文

- ・ 第8条 品質管理監督文書の管理
- ・ 第9条 記録の管理
- ・ 第18条～第20条 管理監督者照査
- ・ 第26条 製品実現計画
- ・ 第37条～第39条 購買管理
- ・ 第56条 内部監査
- ・ 第57条 工程の監視及び測定
- ・ 第60条 不適合製品の管理

- ・ 第61条 データの分析
- ・ 第62条 改善
- ・ 第72条 国内品質業務運営責任者

5.4.3. 指摘事例

実地調査におけるQMS省令第64条関連の指摘事項は表5.4.に示すとおりであった。手順書の不備、措置の実効性の照査、実施の不備、手順の運用において、指摘事項が見られた。

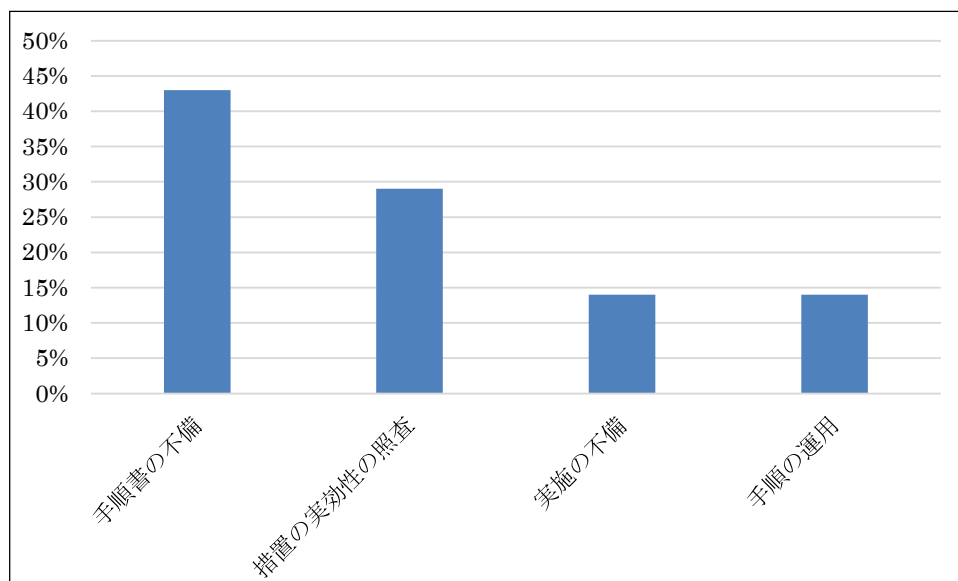


表 5.4. . QMS 省令第 64 条関連指摘事項の傾向

主な指摘事例

手順書の不備

- ・ 「品質マニュアル」8.5.3 (2) 2では、『予防措置は、是正措置 (8.5.2) の手順を準用する。』と規定されていたが、その後の文書には『① データの分析』、『② 問題及び起こりうる不適合の明確化』及び『③ 予防措置の要求 (予防措置の要否の評価を含む)』と規定されており、予防処置の手順を確認できなかった。
- ・ 品質マニュアルでは、予防措置に係る要求事項を適用除外としていたが、適用することが適当でないとは認められない、手順を文書化する必要がある。
- ・ 予防措置手順書 (■■■) は作成されていたが、品質管理監督システムで定めた要求事項が網羅されていなかった。手順書は要求事項をすべて含めたものとする。

措置の実効性の評価

- ・ 是正措置・予防措置手順書の措置の照査者は、実際に照査を行うものと異なっており、手順と不整合である。
- ・ 予防措置に係る手順に「採った予防措置及びその実効性についての照査」とあるが、その実効性についての照査の記録がなかった。

実施の不備

- ・ 「予防措置」では、起こり得る問題の影響に照らし、当該問題の発生を防止するために適切な予防措置を明確にし、採らなければならない。」を要求している。顧客クレームや出荷検査不合格の予防処置として、水平展開活動を実施していたが、
 - 1) 2015年〇〇月に部品aの不具合クレームが発生し、対策を社内に水平展開していたが、製造委託先であるA社には、2015年〇〇月まで水平展開していなかった。
 - 2) 2015年〇〇月に出荷検査で、Cラインで製造した製品の付属品（構成部品の現品違いが検出されていたが、Bラインには失敗事例の掲示が水平展開されていなかった。

手順の運用

- ・ 是正予防処置規定に関して、予防処置票を起票する際は不適合原因を記載する手順になっています。しかしながら不適合原因が記載されていない事例が見受けられました。

5.4.4. このような指摘を受けないためには

本64条の目的は、まだ不適合は発見されていないが、今後顕在化することが予見される場合に、あらかじめそれを予防できる対策を講じることにある。そのための手順を確立し、文書化することが求められている。

この目的を実現するために、具体的には以下の対応が求められている。

(1) 起こり得る不適合及びその原因の特定

予見できる問題は様々であるが、例えば、ある製品において、材質起因の苦情が発生した場合、当該製品と同様の材質を使用した別の製品があった場合、その別の製品ではまだ苦情は発生していないが、今後同様の苦情が発生する恐れがあると判断し、予防措置を取るというケースが考えられる。第61条で要求するデータ分析と密接に関連することに留意すること。なお、予防措置を開始するための情報源は、ISO/TR 14969:2004の8.5.3に記載されている。以下に記載するので、データ分析の情報収集源とも併せて参考にするとよい。

- ア. 受入れ時に不合格になった購買製品
- イ. 製品の適合性に影響を及ぼす、先に行った決定が誤りであったという証拠
- ウ. 手直しを要求される製品
- エ. プロセス内の問題、損失レベル
- オ. 最終検査の不具合
- カ. 顧客からのフィードバック
- キ. 保証の要求
- ク. プロセス測定
- ケ. 統計的プロセス管理の文書
- コ. 傾向から外れているが仕様には入っている結果の明確化
- サ. 供給者に関する困難
- シ. サービス報告書
- ス. 特別採用の必要性

(2) 起こり得る不適合の発生防止のための予防措置の必要性の評価

上記①で特定された、起こり得る不適合に対して、措置の要否判断を行う。是正措置と同様、簡単に言えば、重大な問題については措置を行い、そうでない問題については措置を取らないと決めた場合には、62条の要求事項のとおり、その理由を明確にすることが必要となる。

何が重大かについては、各組織での判断が求められるが、判断の根拠の例としては、以下を参考にしていきたい；

- *発生頻度：不適合の異常な発生頻度が予見されるか？
- *品質・有効性・安全性：不適合が発生した場合に重大な懸念があるか？
- *法的要求事項への対応：不適合が発生した場合に重大な逸脱があるか？

(3) 予防措置の決定と実施

前述の②において、予防措置が必要と判断された場合には、特定された原因に対して予防措置を取る事となる。

必要な予防措置は、起きた問題の程度に見合うものとするのがポイントで、是正措置と同様、やみくもな投資をして不適合の発生防止をすることが求められているわけではないことに十分留意を頂きたい。

あくまでも、予見される不適合の原因に対して、組織内で十分議論をした上で、妥当な予防措置を立案することが必要である。

(4) 予防措置の記録

調査の記録並びに実施の記録を残すことが求められている。記録は、あらかじめ用意した様式に記載する。

(5) 予防措置の実効性の評価

実施した措置については、その措置が有効であったかどうかの検証をすることが必要である。もし、有効でなかった場合には、再度予防措置の立案を行う必要がある。措置の実効性の評価の方法としては、例えば、措置を実施してから一定期間、予見された不適合が発生しないことを確認することが考えられる。あるいは、統計的に妥当な標本を抽出し、サンプリング評価によって、措置の実効性を評価することが考えられる。また、その実効性の評価についても、記録として残すことが必要となる。

是正措置と予防措置は、並列で議論されることが多いが、実情としては、予防措置は実態の薄い活動に終わってしまっていることが多い。組織の体制が、まだ見ぬ不適合を予見できるだけのレベルにあり、また、「損失判断」や「改善」という考え方を持っただけの成熟したレベルにあれば、効果的な予防措置を実施すること。

手順書の不備

指摘をまとめると、「要求事項が手順書に正しく落とし込まれていない」ことが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、是正措置と予防措置が異なる目的であることに留意した上で、運用可能な手順書を準備することから始めることが必要となる。

措置の実効性の評価

指摘をまとめると、「適切な照査」がなされていなかったことが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、手順書において実効性の照査に関わる要求事項を明記した上で、それぞれの予防措置において、照査の記録が担保されるような様式を作成することが求められる。

実施の不備

指摘をまとめると、「適切な実施」がなされていなかったことが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、「決めたことは実施する」ことを組織内で徹底することが必要と思われる。

手順の運用

指摘をまとめると、「手順書には手順が記載されていたが、その手順とおりに運用されていなかった」ことが見受けられる。

このような不適合を防ぐためには、「確立した手順は、実際に運用する」ことを、組織内で徹底することが重要である。あるいは、「運用が困難な手順は、見直す」ことを、組織内で検討することが必要となる。

輸入販売業者向け品質管理監督システム基準書

(品質マニュアル) 作成事例

2015年1月初版

2017年2月改正

本品質管理監督システム基準書（以下、「品質マニュアル」という。）の適用にあたっての注意事項

1. 一般的事項

- 本品質マニュアル構築事例は、平成16年12月17日厚生労働省令第169号（改正：平成26年7月30日省令第87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」（以下、「QMS省令」という。）の改正により新たに製造販売業者にQMS省令への適合が求められることを受けて、既存の製造販売業者における品質マニュアル事例を示すことを意図したものである。
- 本品質マニュアル事例は、2の作成条件に合致する製造販売業者を想定して作成されたものであり、当該想定された事例についてのみ適用可能なものとなっている。本品質マニュアルを参考にして品質管理監督システムを構築する場合は、取扱い品目、ビジネス形態、事業規模等の各社の実態に応じて必要な変更を加えてしかるべきものであり、本事例を「雛形」としてそのまま使用するようなことは推奨されない。
- 平成16年9月22日厚生労働省令第136号「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」（以下、「GQP省令」という。）からQMS省令第3章に継承されている要求事項については、本品質マニュアルの他、「医療機器GQPガイダンス」（日本医療機器産業連合会）等を参考にして必要な読み替えを行う等を行い、必要な手順書の整備を図る必要がある。
- 本事例中に示された名称等は、架空のものであり、実在するものではなく、実在するものを暗示するものでもない。

2. 作成条件：

- 本品質マニュアルにおいて製造販売業者は、輸入のみ（海外で製造されている製品を仕入れて国内で製造販売する。）を行うことを想定している。（図1のとおり。）
- 設計開発及び主な組立は海外の他社の登録製造所が実施する。
- 国内の最終製品の保管を行う登録製造所は、包装・表示の行為を実施しない。（主な組立に該当する行為も実施しない。）また、上記登録製造所は、製造販売業者とは独立した品質システムを構築している。
- 市場への出荷の可否の判定は上記最終製品の保管を行う登録製造所に委託する。
- 当該製造販売業者は、特定生物由来医療機器、細胞組織医療機器、生物由来医療機器等及び放射性体外診断用医薬品を取り扱っていない。
- 本事例で取り扱う製品は特定保守管理医療機器を想定しているが、設置管理医療機器ではない。修理は国内の修理業者が実施する。

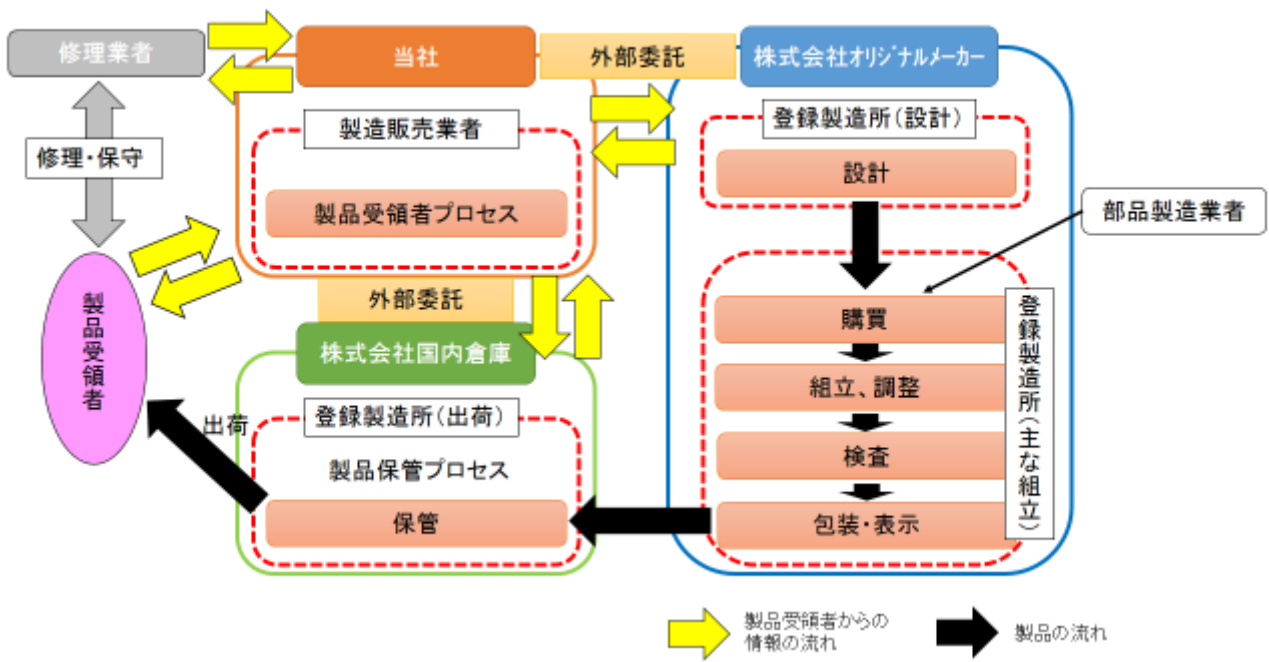


図 1. 本事例における製造販売業者と登録製造所の関係 (例)

品質管理監督システム基準書
(品質マニュアル)

株式会社 厚科研

文書番号：QM001/02

制定 20〇〇年〇〇月〇〇日

改訂 20〇〇年〇〇月〇〇日

作成者 品質保証部 ○○○○ 印
20○○年○○月○○日

承認者 社長 △△△△ 印
20○○年○○月○○日

改訂履歴

00 版 (20○○/○○/○○) 初版制定

01 版 第 1 回改訂 (20○○/○○/○○)

○○ 項を改訂して、XXXX を行う手順を追記した。

02 版 第 2 回改定 (20○○/○○/○○)

○○ 項を改訂した。

目 次

1	目的	6
2	適用範囲	6
2.1	適用	6
2.2	非適用	6
2.3	外部委託	7
3	定義	8
4	品質管理監督システム	8
4.1	一般（第5条）	8
4.2	品質管理監督システムの文書化	9
4.2.1	一般（第6条）	9
4.2.2	品質管理監督システムの基準書（第7条）	12
4.2.3	品質管理監督文書の管理（第8条）（第67条）	13
4.2.4	記録の管理（第9条）（第68条）	13
5	管理監督者の責任	16
5.1	管理監督者の関与（第10条）	16
5.2	製品受領者の重視（第11条）	16
5.3	品質方針（第12条）	16
5.4	計画	17
5.4.1	品質目標（第13条）	17
5.4.2	品質管理監督システム計画の策定（第14条）	17
5.5	責任、権限及び情報伝達	17
5.5.1	責任及び権限（第15条）	17
5.5.2	総括製造販売責任者、国内品質業務運営責任者（第71条、第72条）	18
5.5.3	管理責任者（第16条）	19
5.5.4	内部情報伝達（第17条）	20
5.6	管理監督者照査	20
5.6.1	一般（第18条）	20
5.6.2	管理監督者照査に係る工程入力情報（第19条）	21
5.6.3	管理監督者照査に係る工程出力情報（第20条）	21
6	資源の管理監督	22
6.1	資源の確保（第21条）	22
6.2	人的資源	22
6.2.1	品質業務従事者の能力（第22条）	22
6.2.2	能力、認識及び教育訓練（第23条）	22
6.3	業務運営基盤（第24条）	22
6.4	作業環境（第25条）	23
7	製品実現	23
7.1	製品実現計画（第26条）	23
7.2	製品受領者関連の工程	24

7.2.1.	製品要求事項の明確化（第 27 条）	24
7.2.2.	製品要求事項の照査（第 28 条）	25
7.2.3.	製品受領者との間の情報等の交換（第 29 条）	25
7.2.4.	中古品の販売業者等からの通知の処理（第 72 条の 2）	26
7.3	設計開発	26
7.4	購買	27
7.4.1.	購買工程（第 37 条、第 65 条、第 72 条の 2）	27
7.4.2.	購買情報（第 38 条）	29
7.4.3.	購買物品の検証（第 39 条）	29
7.5	製造及びサービスの提供	30
7.5.1.	製造及びサービス提供の管理（第 40 条～第 44 条、第 72 条の 2）	30
7.5.2.	製造およびサービス提供に関する工程のバリデーション（第 45 条、第 46 条）	31
7.5.3.	識別及び追跡可能性（第 47 条～第 50 条）	32
7.5.4.	製品受領者（顧客）の物品（第 51 条）	33
7.5.5.	製品の保持（第 52 条、第 72 条の 2）	33
7.6	設備及び器具の管理（第 53 条）	34
8	測定、分析及び改善	34
8.1	一般（第 54 条）	34
8.2	監視及び測定	35
8.2.1.	製品受領者の意見（第 55 条）	35
8.2.2.	内部監査（第 56 条）	35
8.2.3.	工程の監視及び測定（第 57 条）	36
8.2.4.	製品の監視及び測定（第 58 条、第 72 条第 2 項第 3 号、第 3 項及び第 4 項）	36
8.3	不適合製品の管理（第 60 条）	38
8.3.1.	回収管理（第 72 条第 2 項 6 号）	39
8.4	データの分析（第 61 条）	39
8.5	改善	40
8.5.1.	一般（第 62 条、第 69 条、第 70 条、第 72 条第 2 項第 4 号及び第 9 号）	40
8.5.2.	是正措置（第 63 条）	41
8.5.3.	予防措置（第 64 条）	41

1. 目的

本品質管理監督システム基準書（以下、「品質マニュアル」という。）は、平成 16 年厚生労働省令第 169 号（改正：平成 26 年厚生労働省令第 87 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」（以下、「QMS 省令」という）に従って、効果的な品質管理監督システムを確立し、その運用と維持、並びにその有効性の維持により、株式会社 厚科研の品質管理監督システム活動を的確かつ効果的に推進することを目的とする。

解説

- ・ 本品質マニュアル事例においては QMS 省令のみを適用法規としているが、必要により、適用法規・規格等の項を設けて、適用する法令要求事項、規格を記載するとよい。
 - ・ 本事例においては QMS 省令に対する基準書としているが、各社の考えに基づき GVP 省令等の他の医薬品医療機器等法関連の要求事項を品質管理監督システムの中に組み込むとよい。
-

2. 適用範囲

2. 1. 適用

本品質マニュアルは、以下の組織・範囲に適用する。

【適用組織】

- ・ 株式会社 厚科研
（本社）〇〇県 〇〇市 〇〇町 〇-〇-〇
組織図を附図 1 に示す。

【適用範囲】

- ・ 当社の製造販売する医療機器の製造販売業務
業務工程を 4.1 項の「図 4.1 当社の工程図」に示す。
-

解説

- ・ 品質マニュアルの中で、品質管理監督システムの適用組織及び適用範囲を明確にする必要がある。品質管理監督システムの適用範囲については、製造販売業務のみならず、修理業務、保守業務、販売業務等各組織の要求に従って決めてよい。
 - ・ 本品質マニュアル事例においては、製造販売業務に対してのみ品質管理監督システムを適用させることとする。
-

2. 2. 非適用

当社では、滅菌製品及び特定医療機器は取り扱わないため、以下の項目を適用しないものとする。

7.5.1.3 滅菌工程の製造管理に係る特別要求事項（QMS 省令第 44 条）

7.5.2.2 滅菌工程のバリデーション (QMS 省令第 46 条)

7.5.3.2.2 特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保 (QMS 省令第 49 条)

8.2.4.2: 特定医療機器固有の要求事項 (QMS 省令第 59 条)

.....
解説

- ・ QMS 省令第 7 条第 1 項の規定により、適用を除外する事項又は非適用とする事項がある場合においては、その詳細及びそれを正当とする理由を品質マニュアルに記載する必要がある。
- ・ QMS 省令第 4 条の規定により、以下の場合には要求事項の適用を除外もしくは非適用とすることができる。

(適用除外)

法令で要求事項の適用を除外することが認められている場合 (QMS 省令第 4 条第 1 項根拠)

例：設計管理対象外の医療機器のみ取り扱っている場合、設計管理関連の要求事項の適用除外が可能

(非適用)

取り扱う医療機器等の特性により、QMS 省令第 2 章第 5 節のいずれかの規定を適用することができない場合 (QMS 省令第 4 条第 1 項根拠)

例 1：滅菌医療機器を取り扱っていない場合、滅菌関連の要求事項を非適用とすることができる。

例 2：特定医療機器を取り扱っていない場合、滅菌関連の要求事項を非適用とすることができる。

例 3：据付が必要な医療機器を取り扱っていない場合、設置管理関連の要求事項を非適用とすることができる。

例 4：付帯サービスが必要な医療機器を取り扱っていない場合、付帯サービス関連の要求事項を非適用とすることができる。

- ・ 本事例においては、滅菌機器及び特定医療機器を取り扱っていないが、据付・付帯サービスを行っているものとする。
-

2. 3. 外部委託

当社は医療機器等の製造販売業務のみを行っており、設計・製造・最終製品の保管工程を他社に外部委託している。外部委託した工程については、外部委託先を 7. 4. 購買管理に従って管理することによってその適切な実施を確実にするものとする。

.....
解説

- ・ 製造販売業者が実際に実施していない業務については、外部委託することになるが、製品要求事項への適合性に影響を及ぼす工程を外部委託することとしたときは、製造販売業者は当該工程が管理されているようにしなければならない。(QMS 省令第 5 条)
 - ・ 外部委託した工程については、例えば附属書 2 のような方法によりその詳細を明らかにするとよい。
 - ・ 本事例においては、購買管理により外部委託先の管理を行うものとする。
-

3. 定義

本品質マニュアルで用いる用語については、QMS 省令の定義による用語を用いる。

.....

解説

- ・ 用語については、ISO 13483:2003(JIS Q 13485:2005)、ISO 9000:2005 (JIS Q 9000:2006) 等の QMS 省令以外の他の QMS 規格で使用されているものを使用する場合は、QMS 省令第 2 条で規定されている用語との差分に留意する必要がある。読替え表を作成するなど、必要な対応を行うとよい。
 - ・ 上記の他、必要に応じて自社で使っている用語を本項で規定してもよい。
-

4. 品質管理監督システム

4. 1. 一般 (第 5 条)

- (1) 当社は、QMS 省令の要求事項に従って、品質管理監督システムを確立し、その基本事項を本品質マニュアル、組織図 (附図 1)、及び「図 4.1 当社の工程図」に規定する。当社は品質管理監督システムを実施し、その実効性を維持するために、次の事項を実施する。
 - a) 品質管理監督システムに必要な工程の内容 (当該工程により達成される結果を含む) を明らかにするとともに、当該工程のそれぞれについて、当社の関与の態様を明らかにする。
 - b) これらの工程の順序及び相互の関係を明確にする。(図 4.1 参照)
 - c) これらの工程の実施及び管理の実効性の確保に必要な判定基準及び方法を明確にする。
 - d) これらの工程の実施、監視及び測定に必要な資源及び情報が利用できるようにする。
 - e) これらの工程を監視し、測定し、及び分析する。
 - f) これらの工程について、計画どおりの結果が得られるように、かつ、これらの工程の実効性を維持するために必要な措置をとる。
- (2) 当社は、これらの工程を QMS 省令及び本品質マニュアルに従って運営、管理監督する。
- (3) 当社は、法令の規定等を含む製品に係る要求事項への適合性に影響を及ぼす以下の工程を昭和 35 年 8 月 10 日法律第 145 号「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(以下、「医薬品医療機器等法」という。)により規定されている登録製造所へ外部委託している。具体的には、以下の工程を外部委託する。
 - a) 「設計工程」、「製造工程」における製品の設計・製造
 - b) 「製品保管工程」における最終製品の保管
- (4) 当社の外部委託した工程 (外部委託した工程を含む) の順序と相互関係を下記の工程図に示す。

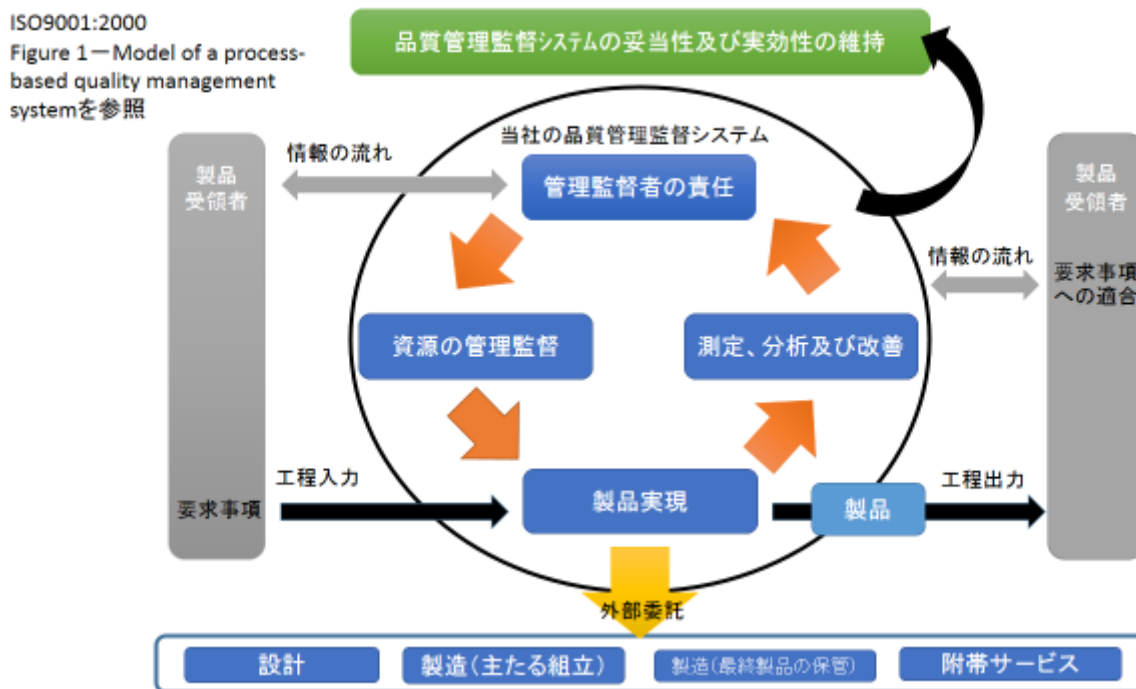


図 4.1 工程図

.....

解説

- ・ QMS 省令第 7 条第 1 項の規定により、品質マニュアルに各工程の相互関係を記載する必要がある。図 4.1 は、本事例における品質管理監督システムの工程を示すための仮想のものであり、各社の実態に従ったものとする。
-

4. 2. 品質管理監督システムの文書化

4. 2. 1. 一般 (第 6 条)

- (1) 品質管理監督システムの文書化には、次の事項を含める。
 - a) 品質方針及び品質目標
 - b) 品質管理監督システムの基準 (4.2.2 品質マニュアル参照)
 - c) 各組織における工程について、実効性のある計画的な実施及び管理がなされるようにするために必要な事項
 - d) QMS 省令が規定する手順及び記録
 - e) その他薬事に関する法令の規定により文書化することが求められる事項
- (2) 当社は、製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定し、又はこれらの内容を明確にした製品標準書を作成し、保管する。
- (3) 当社は、製品標準書において、各組織における当該製品に係る製造工程の全てを定める。

参照文書： 品質方針
品質目標
製品標準書

.....
解説

【手順書】

- ・ QMS 省令において手順書の作成が求められている項目は以下のとおり。これら要求項目に対して、この事例におけるの可否を右欄に示す。(条項及び項目は逐条解説第 8 条をもとに記載)

条項	項目	本事例での可否
第 8 条第 2 項	ア. 文書の管理	◎
第 9 条第 2 項	イ. 記録の管理	◎
第 25 条第 3 項	ウ. 作業環境	外部委託
第 30 条第 1 項	エ. 製品の設計開発	外部委託
第 37 条第 1 項	オ. 購買工程	◎
第 40 条第 1 項	カ. 製造及びサービス提供の管理	外部委託
第 43 条第 1 項	キ. 付帯サービス業務	外部委託
第 45 条第 4 項	ク. ソフトウェアの適用のバリデーション	外部委託
第 46 条第 1 項	ケ. 滅菌工程のバリデーション	非適用
第 47 条第 2 項	コ. 製品の識別	◎
第 47 条第 3 項	サ. 返却製品の識別	◎
第 48 条第 1 項	シ. 追跡可能性の確保	◎
第 52 条第 1 項	ス. 製品の保持	◎
第 52 条第 2 項	セ. 使用の期限が限定された製品等の管理	◎
第 53 条第 2 項	ソ. 監視及び測定	外部委託
第 55 条第 3 項	タ. 製品受領者の意見収集等	◎
第 56 条第 6 項	チ. 内部監査実施計画の策定及び実施等	◎
第 60 条第 2 項	ツ. 不適合製品の処理に係る管理等	◎
第 61 条第 1 項	テ. データの分析等	◎
第 62 条第 2 項	ト. 通知書の発行及び実施	◎
第 62 条第 6 項	ナ. 不具合等の厚生労働大臣への報告	◎
第 63 条第 2 項	ニ. 是正措置	◎
第 64 条第 2 項	ヌ. 予防措置	◎

用例：◎：必要、 非適用：不要、外部委託：外部委託先で管理

注：製造販売業又は外部委託した登録製造所における要求項目の遵守状況について、内部監査や外部監査等により確認できるようにする必要がある。実際に輸入の場合の製造販売業へ QMS 省令を適用するにあたっての適用の考え方は、各条項及び解説を参照し判断すること。

- ・ 手順書の作成が求められている要求事項に対して、品質マニュアルに具体的な手順を記載している場合は、別途手順書を作成する必要はない。

【文書】

- QMS 省令文書化が求められている項目は以下のとおり。これら要求項目に対して、この事例においての可否を右欄に示す。(条項及び項目は逐条解説第 8 条及び第 67 条をもとに記載)

文書化 要求事項		本事例での可否
第 6 条第 1 項第 1 号	ア. 品質方針の表明	◎
第 6 条第 1 項第 1 号	イ. 品質目標の表明	◎
第 6 条第 1 項	ウ. 品質マニュアル	◎
第 6 条第 1 項第 4 号	エ. 手順を規定する文書 (以下を参照。)	◎
第 6 条第 1 項第 5 号	オ. 薬事に関する法令の規定により文書化することが求められる事項	◎
第 6 条第 2 項	カ. 製品標準書	◎
第 15 条第 1 項	キ. 業務に従事する部門及び構成員の責任及び権限	◎
第 24 条第 2 項	ク. 業務運営基盤の保守に係る要求事項	外部委託
第 25 条第 2 項	ケ. 構成員の健康状態、清浄の程度等に係る要求事項	外部委託
第 25 条第 3 項	コ. 作業環境の条件に係る要求事項	外部委託
第 25 条第 5 項	サ. 汚染された製品等の管理に関する実施要領	外部委託
第 25 条第 5 項	シ. 製品のリスク管理監督に係る要求事項	◎
第 28 条第 2 項	ス. 製品要求事項に係る文書	◎
第 30 条第 5 項	セ. 設計開発計画に係る文書	外部委託
第 38 条第 3 項	ソ. 購買情報が記載された文書	◎
第 40 条第 1 項	タ. 製造及びサービス提供に係る要求事項	外部委託
第 40 条第 1 項	チ. 製造及びサービス提供に係る作業指図書	外部委託
第 41 条	ツ. 製品の清浄に係る要求事項	外部委託
第 42 条第 1 項	テ. 設置業務に係る要求事項	非適用
第 43 条第 1 項	ト. 附帯サービス業務の実施等に係る作業指図に係る体系	◎
第 52 条第 1 項	ナ. 製品の保持に係る作業指図に係る体系	◎
第 52 条第 2 項	ニ. 使用の期限が限定された製品等の管理に係る作業指図に係る体系	◎
第 60 条第 9 項	ヌ. 製造し直しに係る手順	◎
第 60 条第 10 項	ネ. 製造し直しに係る悪影響	◎
第 62 条第 2 項	ノ. 通知書	◎
第 66 条	・品質管理監督システムを文書化したもの	◎
第 69 条	・組織及び関連する登録製造所に対し、当該組織等が製品に関して施行規則第 228 条の 20 第 2 項各号に掲げる事項を知った場合に当該事項を当該製造販売業者等に通知させるための手順	◎
第 72 条第 2 項	・国内品質業務運営責任者の業務を規定した文書	◎
第 72 条の 2	・製造販売業者と関係する施設及び登録製造所との間の取決め	◎
第 72 条の 2 第 2 項第 1 号	・修理業者からの通知の処理に関する手順	◎
第 72 条の 2 第 2 項第 2 号	・販売業者又は貸与業者における品質の確保に関する手順	◎
第 72 条の 2 第 2 項第 3 号	・中古の販売業者又は貸与業者からの通知の処理に関する手順	◎

用例：◎：必要、非適用：不要、外部委託：外部委託先で管理

注：製造販売業又は外部委託した登録製造所における要求事項の遵守状況について、内部監査や外部監査等により確認できるようにする必要がある。実際に輸入の場合の製造販売業へ QMS 省令を適用す

るにあたっての適用の考え方は、各条項及び解説を参照し判断すること。

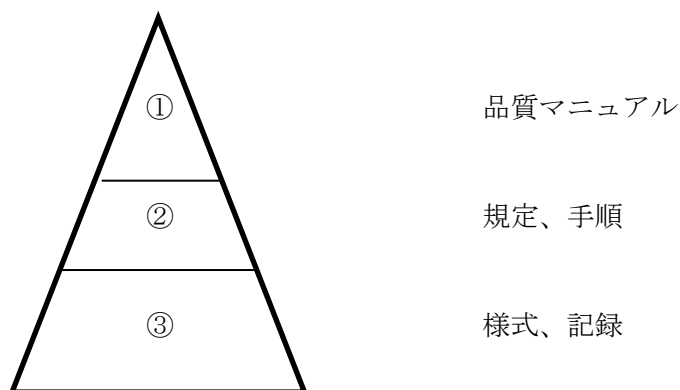
- ・ 文書の作成が求められている要求事項に対しても、品質マニュアルに具体的な手順を記載している場合は、別途文書を作成する必要はない。
- ・ 第 69 条で要求する手順は登録製造所が作成する義務がある。製造販売業者等は、第 69 条で要求する手順を作成する必要はないが、登録製造所が当該手順を確立し、文書化することを求めているため、上記表では◎とした。

【製品標準書】

- ・ 製品標準書には、逐条解説第 6 条 (5) のアからトの項目が含まれるものであること。
- ・ 製品標準書は、関連する文書を直接綴ってもよいし、関連する文書の所在（文書名及び文書番号の記載等）を記載することでもよい。

4. 2. 2. 品質マニュアル (第 7 条)

- (1) 当社は、次の事項を記載した本品質マニュアルを作成し、維持する。
- a) 品質管理監督システムの範囲。適用を除外する事項又は非適用とする事項がある場合は、その詳細及びそれを正当とする理由
 - b) 品質管理監督システムについての確立された文書化した手順、又はその文書番号等参照のための情報
 - c) 各工程の相互の関係 (図 4.1)
- (2) 品質管理監督システムの文書の体系を下図に示す。



(注：品質管理監督システムの運用に必要な製品標準書、図面等は、規定・手順書に含む。)

解説

- ・ QMS 省令 7 条では、「品質管理監督システムについて確立された文書化された手順又はそれらを参照できる情報」を品質マニュアルに記載することを求めていることから、本品質マニュアルにおいては、各条項に関連する手順書の名称を記載している。一方で記録帳票（様式）については、QMS 省令において品質マニュアルに記載することは要求されていないが、使用者（構成員）の理解を助けるために記載することが望ましい。なお、本品質マニュアルでは、解説の目的で引用している。

- ・ 品質マニュアルには QMS 省令第 7 条第 2 項に規定に基づき、品質管理監督システムに係る文書の体系を記載する必要がある。
 - ・ 一般に文書の体系は、②の規定、手順の階層を規定と手順書の 2 階層に分け合計 4 階層とする場合が多いが、小規模企業では、その必要がないと考え、合計 3 階層とした。
 - ・ 手順書の作成が求められている要求事項に対しても、品質マニュアルに具体的な手順を記載している場合は、別途手順書を作成する必要はない。
-

4. 2. 3. 文書の管理（第 8 条、第 67 条）

- (1) 当社は、品質管理監督システムで必要とする文書を管理文書として管理する。
- (2) 次に掲げる文書の管理業務に関する手順書を確立し、実施する。
 - a) 品質管理監督システム文書を発行前に、その文書の妥当性を照査し、発行を承認する。
 - b) 品質管理監督システム文書を照査し、必要に応じて更新し、更新を承認する。
 - c) 品質管理監督システム文書の変更内容及び最新の改訂版を明確にする。
 - d) 品質管理監督システム文書の有効な版が、必要なときに、必要なところで利用できるようにする。
 - e) 品質管理監督システム文書が読みやすく、容易に内容を把握することができる状態であることを確実にする。
 - f) 外部で作成された品質管理監督システム文書を識別し、その配布を管理する。
 - g) 廃止した品質管理監督システム文書が意図に反して使用されることを防止する。廃止した文書を保持する場合、廃止されたものであることが適切に識別できるようにする。
- (3) 品質管理監督システム文書の変更に当たっては、当該決定の根拠となる情報を入手できる立場にある、当該文書を最初に承認した部門又はその他のあらかじめ指定した部門がその変更を照査し、その部門の承認を得る。
- (4) 廃止した品質管理監督システム文書は、その原本又は写しの少なくとも 1 部を、廃止の日から以下の期間保管する。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた品質管理監督文書については、以下に規定する期間、当該品質管理監督文書が利用できるように保管する。

特定保守管理医療機器に係るもの	15 年間
(但し、有効期間に 1 年を加算した期間が 15 年より長いものは、当該有効期間に 1 年を加算した期間)	
上記以外の医療機器に係るもの	5 年間
(但し、有効期間に 1 年を加算した期間が 5 年より長いものは、当該有効期間に 1 年を加算した期間)	
教育訓練に係るもの	5 年間

適用手順書：SOP401 文書管理規定

4. 2. 4. 記録の管理（第 9 条、第 68 条）

- (1) 当社は、QMS 省令への適合及び品質管理監督システムの実効性のある実施を実証するため、読みやす

く容易に内容を把握することができ、かつ検索ができるように品質管理監督システムに係る記録（以下、「品質記録」という。）を作成し、保管する。

(2) 当社は、品質記録の識別、保管、保護、検索、保管期間及び廃棄についての必要な管理を規定するために、文書化した手順を確立する。

(3) 品質記録は、作成の日から以下の期間保管する。

特定保守管理医療機器に係るもの 15 年間

(但し、有効期間に 1 年を加算した期間が 15 年より長いものは、当該有効期間に 1 年を加算した期間)

上記以外の医療機器に係るもの 5 年間

(但し、有効期間に 1 年を加算した期間が 5 年より長いものは、当該有効期間に 1 年を加算した期間)

教育訓練に係るもの 5 年間

適用手順書：SOP402 品質記録管理規定

.....

解説

・ QMS 省令が求めている記録の作成が求められている項目は以下のとおり。これら要求項目に対して、この事例においての要否を右欄に示す。(条項及び項目は逐条解説第 9 条を基に記載)

条項	項目	本事例での要否
第 18 条第 2 項	ア. 管理監督照査の結果	◎
第 23 条第 5 号	イ. 構成員の教育訓練、技能及び経験	◎
第 24 条第 4 項	ウ. 業務運営基盤の保守業務	◎
第 26 条第 6 項	エ. リスク管理監督	◎
第 28 条第 3 項	カ. 製品要求事項の照査の結果及びこれに基づき採った措置	◎
第 31 条第 1 項	キ. 設計開発に係る工程入力情報	外部委託
第 32 条第 4 項	ク. 設計開発に係る工程出力情報	外部委託
第 33 条第 3 項	ケ. 設計開発照査の結果等	外部委託
第 34 条第 2 項	コ. 設計開発の検証の結果及びこれに基づき採った措置	外部委託
第 35 条第 3 項	サ. 設計開発バリデーションの結果等	外部委託
第 36 条第 1 項	シ. 設計開発の変更	外部委託
第 36 条第 4 項	ス. 設計開発の変更の照査の結果等	外部委託
第 37 条第 5 項	セ. 購買物品の供給者の評価の結果等	◎
第 38 条第 3 項	ソ. 購買情報	◎
第 39 条第 3 項	タ. 購買物品の検証	◎
第 40 条第 2 項	チ. 製品の各ロットについての記録	外部委託
第 42 条 3 項	ツ. 医療機器の設置及び検証	◎
第 43 条第 2 項	テ. 実施した附帯サービス業務	外部委託
第 44 条第 1 項	ト. 各滅菌ロットについての工程指標値	非適用
第 45 条第 6 項	ナ. 製造工程等のバリデーション	外部委託
第 46 条第 3 項	ニ. 滅菌工程のバリデーションの結果	非適用
第 48 条第 3 項	ヌ. 追跡可能性の確保のための識別	◎
第 49 条第 4 項	ネ. 特定医療機器に係る製品の荷受人の氏名及び住所	非適用
第 51 条第 2 項	ノ. 製品受領者の物品等の紛失、損傷等の内容	◎
第 52 条第 3 項	ハ. 特別な保管条件	◎
第 53 条第 3 項第 1 号	ヒ. 計量の標準が存在しない場合の校正又は検証	外部委託

第 53 条第 4 項	フ. 従前の監視及び測定結果の妥当性の評価	外部委託
第 53 条第 6 項	ヘ. 監視及び測定のための設備及び器具の校正及び検証の結果	外部委託
第 56 条第 6 項	ホ. 内部監査結果	◎
第 58 条第 3 項	マ. 製品の監視及び測定結果	◎
第 58 条第 4 項	ミ. 出荷可否決定等を行った者	◎
第 59 条	ム. 特定医療機器に係る製品の試験検査業務を行った構成員	非適用
第 60 条第 5 項	メ. 不適合製品の特別採用を許可した構成員	◎
第 60 条第 6 項	モ. 不適合の内容等	◎
第 61 条第 3 項	ヤ. データの分析の結果	◎
第 62 条第 3 項	ユ. 製品受領者の苦情についての調査	◎
第 62 条第 5 項	ヨ. 是正措置又は予防措置を行わない理由	◎
第 63 条第 5 号	ワ. 是正措置に関する調査結果等	◎
第 64 条第 2 項	ヅ. 予防措置に関する調査結果等	◎
第 71 条第 1 項第 2 号	ア. 製造販売業者、管理監督者その他の当該業務に関して責任を有する者に対し必要な意見を述べた文書の写し	◎
第 72 条第 2 項第 3 号	イ. 国内に流通させる製品について、市場への出荷の決定をロットごとに行った結果及び出荷先等市場への出荷の記録	◎
第 72 条第 2 項第 4 号	ウ. 国内に流通する製品について、製造方法等の変更により製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合に管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に報告した文書	◎
第 72 条第 2 項第 5 号	エ. 国内に流通する製品について、当該製品の品質等に関する情報（品質不良又はそのおそれに係る情報を含む。）を得たときに、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して報告した記録	◎
第 72 条第 2 項第 6 号ロ	オ. 国内に流通する製品の回収の内容を記載した記録及び当該記録を管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して報告した記録	◎
第 72 条第 2 項第 7 号	カ. 第 72 条第 2 項第 3 号から第 6 号に掲げるもののほか、国内の品質管理業務の遂行のために必要があると認めたときに管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に報告した文書	◎
第 72 条第 2 項第 8 号	キ. 国内の品質管理業務の実施に当たり、必要に応じ、関係する登録製造所に係る製造業者又は医療機器等外国製造業者、販売業者、薬局開設者、病院及び診療所の開設者その他関係する者に対し実施した連絡又は指示の文書	◎
第 72 条第 2 項第 9 号	ク. GVP 省令第 2 条第 2 項に規定する安全確保措置に関する情報を、安全管理統括部門（安全確保業務の統括に係る部門）へ報告した文書	◎
第 72 条第 4 項	ケ. 国内品質業務運営責任者があらかじめ指定した者が行った市場への出荷の可否の決定に関する記録及び当該記録を国内品質業務運営責任者に対して報告した文書	◎

用例：◎：必要、非適用：不要、外部委託：外部委託先で管理

注：製造販売業又は外部委託した登録製造所において、監査等によって確認できるようにする必要がある。実際に輸入の場合の製造販売業へ QMS 省令を適用するにあたっての適用の考え方は、各条項及び解説を参照し判断すること。

- ・ 文書及び記録の保管期間は、製品の有効期間にあわせて適切な期間を定めること。複数の品目を取り扱っている場合は、各製品に特有の文書及び記録を除き、有効期間が最も長い品目にあわせて管

理を行うなど、QMS 省令で要求された期間がすべての製品について確保されるようにすること。

- ・ 例えば、設計開発に係る記録など、廃棄することができない記録については、関係する記録毎に別途保管期間を設定し、管理をすることが望ましい。

5. 管理監督者の責任

5. 1. 管理監督者の関与（第 10 条）

社長は、品質管理監督システムの確立及び実施並びにその実効性の維持に責任をもって関与していることを次の業務を行うことにより実証する。

- a) 品質方針を定める。
- b) 品質目標が定められているようにする。
- c) 管理監督者照査を実施する。
- d) 資源が利用できる体制を確保する。
- e) 法令の規定等及び製品要求事項のうち製品受領者が要求する事項（以下、製品受領者要求事項）に適合することの重要性を、組織に周知する。

解説

- ・ 管理監督者は、社長や、事業部長等の経営に責任と権限を持つ経営層から、管理監督者を規定することが求められる。本品質マニュアルにおいては、社長としている。品質管理監督システムを運営していく上で支障がないように各社の実態に合わせること。

5. 2. 製品受領者の重視（第 11 条）

社長は、製品受領者要求事項が明確にされ、かつ、製品が当該製品受領者要求事項に適合していることを確実にする。

5. 3. 品質方針（第 12 条）

社長は、以下の要件に合致する品質方針を定める。

- a) 製品の品質に係る当社の意図に照らし適切なものである。
- b) 要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性の維持に対して、責任をもって関与すること。
- c) 品質目標の策定及び照査のための枠組みとなる。
- d) 組織に周知され、理解されている。
- e) 妥当性を維持するために照査する。

参照文書：品質方針

.....
解説

- ・ 例示に馴染まないため、本品質マニュアル事例では添付していないが、各社の事業理念、将来的なビジョン等に即した品質方針を定め文書化しておくこと。
-

5. 4. 計画

5. 4. 1. 品質目標（第 13 条）

- (1) 社長は、組織内の各部門及び階層に応じた品質目標（製品要求事項への適合のために必要な目標を含む）が定められているようにする。
- (2) 品質目標は、その達成状況を評価しうるものであり、かつ、品質方針と整合性のとれたものとする。

参照文書：品質目標

.....
解説

- ・ 品質目標は、例示に馴染まないため、本品質マニュアルでは添付していないが、各社が設定した品質方針に従い、現実的で、結果の測定及び達成状況の評価が可能な内容を目標として定め、文書化しておくこと。
-

5. 4. 2. 品質管理監督システムの計画（第 14 条）

社長は、次の事項を確実にする。

- a) 品質管理監督システムが 4.1 の規定及び品質目標に適合するよう、その実施に当たっての計画が策定されている。
- b) 品質管理監督システムの変更が計画され、実施される場合には、品質管理監督システムが不備のないものであることを維持する。

.....
解説

- ・ a) は、新たに QMS を構築する場合、QMS を変更する場合、規制要求事項が変更される場合、該当する規格が変更される場合等を含んだ QMS の変更にあたっては計画を策定することを要求している。
 - ・ b) の変更にあたっては、段階的（経時的）に変更する場合もあるかもしれないが、その場合でも、なんらかの不備が発生してはならないことを要求している。
-

5. 5. 責任、権限及び情報伝達

5. 5. 1. 責任及び権限（第 15 条）

- (1) 社長は、各部門及び当該部門の構成員に係る責任及び権限が定められ、文書化され、組織全体に周

知されていることを確実にする。

- (2) 社長は、品質に影響を及ぼす業務を管理監督し、実施し、又は検証する者全てについて、相互の関係を定め、当該職務を行うために必要な独立性を確保し、必要な責任及び権限が与えられているようにする。

参照文書：附属書 1 「(株) 厚科研組織図／業務分掌書」

5. 5. 2. 法的責任者

(1) 管理監督者

当社における管理監督者は社長である。

(2) 総括製造販売責任者（第 71 条）

社長は、医薬品・医療機器等法に定める総括製造販売責任者を有資格者の中から任命し、次の業務を行わせる。

- a) 製品の出荷の決定その他の製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、その責任を負う。
- b) 業務を公正かつ適性に行うために必要があると認めるときは、当社、社長その他の当該業務に関して責任をもつ者に対し文書により必要な意見を述べ、その写しを 5 年間保管する。
- c) 国内品質業務運営責任者を監督する。
- d) 管理責任者、国内品質業務運営責任者及び安全管理責任者の意見を尊重する。
- e) 製造管理又は品質管理に係る部門と安全管理統括部門との密接な連携を図らせる。

(3) 国内品質業務運営責任者（第 72 条）

品質保証部門の責任者は、QMS 省令の定める国内品質業務運営責任者として次の業務を行う。

- a) 国内の品質管理業務を統括する。
- b) 国内の品質管理業務が適切かつ円滑に行われていることを確認する。
- c) 国内に流通させる製品について、市場への出荷の決定を行い、その結果及び出荷先等市場への出荷の記録を作成する。

なお、この業務は品質保証部門又は登録製造所のあらかじめ指定した出荷判定を行う力量のある者に行わせ、文書で報告させることができる。この場合、その結果及び出荷先等市場への出荷に関する記録を作成するとともに、国内品質業務運営責任者に対して文書により報告させ、国内品質業務運営責任者は適切にその状況を把握する。

- d) 国内に流通する製品について当該製品の品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更がなされる場合、当該変更に係る情報を国内外から収集・把握するとともに、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、速やかに管理責任者及び総括製造販売責任者に対して文書で報告し、必要かつ適切な措置が採られるようにする。
- e) 国内に流通する製品について、当該製品の品質等に関する情報を国内外から収集・把握し、その情報が品質不良又はそのおそれのある場合には、速やかに管理責任者及び総括製造販売責任者に対して文書で報告し、記録し、必要かつ適切な措置が採られるようにする。
- f) 国内に流通する製品の回収を行う場合、回収した製品の一時保管及び適正な処理、回収の記録

作成及び管理責任者並びに総括製造販売責任者への報告を行う。

- g) 国内の品質管理業務遂行のために必要な場合は、管理責任者及び総括製造販売責任者に文書により報告する。
- h) 必要に応じ関係する登録製造所、販売業者、薬局開設者、病院及び診療所その他関係者に文書による連絡又は指示を行う。
- i) 安全確保処置に関する情報を知ったときは、安全管理統括部門に遅滞なく文書で提供する。

.....

解説

- ・ 国内品質業務運営責任者は QMS 省令第 72 条第 1 項に示される要件を満たしている必要がある。
 - ・ QMS 省令第 71 条第 2 項には、総括製造販売責任者、管理責任者、国内品質業務運営責任者が兼任することができる旨示されている。
 - ・ 総括製造販売責任者から、必要と認められる場合は、管理監督者等や当該業務に関して責任をもつ者に対し文書により必要な意見を述べ、その写しを 5 年間保管することが求められている。管理責任者から管理監督者照査等を通じて管理監督者へは報告されるので、この報告は多くは発生しないと考えられるので、この例示としては、定型書式の様式例は作成していない。 定型様式を作成しない場合でも、管理できている状態を確実にするため少なくともファイリング等は用意しておくことよい。当該文書の原本を授受関係が分かるような管理をするとよい。
-

(4) 安全管理責任者

安全管理部門の責任者は、安全管理責任者として、平成 16 年 9 月 22 日厚生労働省令第 135 号「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の製造販売後安全管理の基準に関する省令」（以下、「GVP 省令」という。）に従って規定した手順書に規定する業務を実施する。

適用手順書：SOP806 品質情報、不具合等の報告、回収管理規定

.....

解説

- ・ QMS 省令第 70 条においては、製品の製造販売後安全管理業務を行う場合、QMS 省令の規定のほか GVP 省令の規定に従って行う旨規定しており、また QMS 省令 71 条において医療機器等総括製造販売責任者は安全管理統括部門との連携を図る旨規定している。品質マニュアルにおいて、GVP 関連の要求事項を全て盛り込む必要はないが、QMS・GVP の連携のために必要な事項を規定しておくことよい。
 - ・ 旧 GQP 省令で使用していた記録様式を使用する場合は、QMS 省令と旧 GQP 省令で要求する報告者が異なることに留意し、必要な修正を行った上で使用すること。
-

5. 5. 3. 管理責任者（第 16 条）

社長は、当社の管理層のなかから、製造販売業者における品質管理監督システムの実施及び維持の責任者として、次の責任及び権限をもつ管理責任者を任命する。

- a) 工程が確立され、実施されるとともに、その実効性が維持されているようにする。

- b) 品質管理監督システムの実施状況及びその改善の必要性について社長に報告する。
- c) 組織全体にわたって、法令の規定等及び製品受領者要求事項についての認識が向上するようにする。

5. 5. 4. 内部情報伝達（第 17 条）

社長は、組織内において、適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立するとともに、品質管理監督システムの実効性に関わる情報交換が確実に行われるようにする。

解説

- ・ 内部情報伝達として、適切な情報伝達及び情報交換を求めている条項には次のものが含まれること。
(逐条解説第 17 条 (3))

ア. 製品受領者要求事項等への適合の重要性の周知（第 10 条第 5 号）

イ. 品質方針の周知（第 12 条第 4 項）

- ・ 内部情報伝達として実施している活動を明記することが望ましい。以下に例を記載する。

会議名	出席者	頻度	内容
品質会議	管理監督者、管理責任者、 総括、品責、安責、他	毎週	品質情報、安全情報の検討及び措置の状況
管理監督者照査	管理監督者、管理責任者、 各部門長	年 1 回 (10 月)	QMS 省令第 19 条で要求する事項

5. 6. 管理監督者照査

5. 6. 1. 一般（第 18 条）

- (1) 社長は、品質管理監督システムについて、その妥当性及び実効性の維持を確認するための照査を下記のあらかじめ定めた間隔で行う。
- (2) 管理監督者照査には、社長、品質保証部長、総務部長、営業部長、業務部長、安全管理室長及び各部門長が指名した者が出席し、品質保証部長が会議を進行し、社長が決定する。管理監督者照査は、少なくとも年 1 回、または社長又は品質保証部長が必要と判断した場合に開催する。
- (3) 管理監督者照査の工程入力情報及び工程出力情報の記録は維持する。

解説

- ・ 本品質マニュアル事例では、管理監督者照査を会議体で実施するとしているが、QMS 省令で会議体での実施を要求しているわけではない。組織の規模に応じて適した実施方法を記載するとよい。
- ・ 管理監督者照査には、品質方針及び品質目標を含む品質管理監督システムの改善又は変更の必要性の評価を含むとよい。(5.3、5.4.1 参照。)
- ・ 本品質マニュアルでは本文中に管理監督者照査の出席者、頻度等を規定しているが、別途管理監督者照査に係る手順書を作成することでもよい。

- ・ 本文中の管理監督者照査の出席者は、本品質マニュアルを適用する組織における例示であり、各社の規模、組織形態に応じて適切な出席者を設定すること。
-

5. 6. 2. 管理監督者照査への工程入力情報（第 19 条）

管理監督者照査への工程入力情報には、次の情報を必ず含むこととし、関連する部門長はその情報を提供する。

- a) 監査の結果
 - b) 製品受領者からの意見
 - c) 工程の実施状況及び製品要求事項への適合性
 - d) 是正処置及び予防処置の状況
 - e) 以前の管理監督者照査の結果に対するフォローアップ
 - f) 品質管理監督システムに影響を及ぼす可能性のある変更
 - g) 改善のための提案
 - h) 新しい又は改訂された薬事に関する法令の規定
-

解説

- ・ a)の「監査の結果」とは、逐条解説第 19 条 (3) で規定するとおり、内部監査の結果の他、外部からの監査の結果についても含まれるものであること。
 - ・ c)の「工程の実施状況」については、本品質マニュアル事例の 4.1 項と 8.2.3 項について確認することとなる。4.1 項と 8.2.3 項が整合していない、連動していない場合が多く見受けられるので、確認すること。
 - ・ 管理監督者照査への工程入力情報は、5.6.2 の a)から h)の全項目を網羅する必要がある。該当しない項目がある場合、記録には、「該当なし」等の記録をするとよい。また、どのような情報（文書、記録等）を検討したかトレースできるように記録を作成することが望ましい。
-

5. 6. 3. 管理監督者照査からの工程出力情報（第 20 条）

管理監督者照査の結果には、次の事項に関する決定及び処置を含める。

- a) 品質管理監督システム及び工程の実効性の維持に必要な改善
- b) 製品受領者要求事項に関連した製品の改善
- c) 資源の必要性

記録：様式 SOP500-01 管理監督者照査記録

6. 資源の管理監督

6. 1. 資源の確保（第 21 条）

当社は、次の業務に必要な資源を明確にし、確保する。

- a) 品質管理監督システムを実施するとともに、その実効性を維持する。
- b) 法令の規定等及び製品受領者要求事項に適合する。

6. 2. 人的資源

6. 2. 1. 品質業務従事者の能力（第 22 条）

当社は、製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する全ての者について、関連する教育訓練、技能及び経験に基づき、業務に必要な能力を有することを担保する。

6. 2. 2. 能力、認識及び教育訓練（第 23 条）

当社は、次の業務を行う。

- a) 製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する者にどのような能力が必要かを明確にする。
- b) 必要な能力を取得させるために教育訓練の実施その他の措置を採る。
- c) 採った措置の実効性を評価する。
- d) 全ての構成員が、自らの業務の関連性及び重要性を認識するとともに、品質目標の達成に向けて自らの貢献の方途を認識しているようにする。
- e) 構成員の教育訓練、技能及び経験について適切な記録を作成し、保管する。

記録：様式 SOP600-01 スキルマップ

様式 SOP600-02 技能・教育記録（個人別）

.....

解説

- ・ 教育訓練では、製品に影響を及ぼす業務がどのような業務かを特定し、当該業務に従事する構成員に必要な力量を明確にする必要がある。内部監査（第 56 条）の構成員等、自社の業務と照らし合わせ、力量が必要な業務を明確にすること。なお、本品質マニュアル事例では力量の明確化にスキルマップを活用しているが、スキルマップの作成は QMS 省令で求められているものではない。自社の業務に照らし合わせて適切な管理を行うこと。
 - ・ 「教育訓練の実施その他の措置」を行った場合は、採った措置の実効性を評価し、記録すること。これは、OJT 教育を実施した場合でも例外ではない。
-

6. 3. 業務運営基盤（第 24 条）

当社においては、「設計開発工程」、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

.....

解説

- ・ 本事例において、製造販売業者は、設計、製造、最終製品の保管等の製品実現に係る業務を外部委託しており、製品の品質に影響を及ぼす業務運営基盤を自ら保有していないが、購買管理によって外部委託先の業務運営基盤の適切性を確認している。
 - ・ 製品の品質に影響を及ぼすおそれのある業務運営基盤がない場合は、手順書・記録類を作成する必要はない。本品質マニュアルでは、製造販売業者は製造、試験検査行為を行わず、保守管理が必要な備品を業務上使用していないことを想定しており、記録様式例は作成していない。
-

6. 4. 作業環境（第 25 条）

当社においては、「設計開発工程」、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

.....

解説

- ・ 本事例において、製造販売業者は、製造、最終製品の保管等の製品実現に係る業務を外部委託している。また、製品受領者からの返却品を製造販売業者で直接取り扱わず、かつ構成品や他の製品に悪影響を与えないような医療機器を想定し、QMS 省令第 25 条第 5 項で要求される「汚染された製品等の管理に関する実施要領」については作成しない例として、本品質マニュアル事例を作成している。
 - ・ 構成員や他の製品に悪影響を与えるような製品（例：血液等により汚染された医療機器）が返却される可能性がある場合は、隔離、防護具、洗浄、不活化処理、その他作業保護等を実施要領として文書化する必要がある。
-

7. 製品実現

7. 1. 製品実現計画（第 26 条）

- (1) 当社は、製品実現に必要な工程について、計画を策定するとともに、確立する。
- (2) 当社は、前項の計画（以下「製品実現計画」という）と、品質管理監督システムに係るその他の工程等に係る要求事項との整合性を確保する。
- (3) 当社は、製品実現計画の策定に当たっては、次に掲げる事項を、明確化する。
 - a) 当該製品に係る品質目標 及び 製品要求事項
 - b) 当該製品に固有の工程、当該工程に係る文書の策定及び所要の資源の確保の必要性
 - c) 所要の検証、バリデーション、監視、測定及び試験検査に係る業務であって当該製品に固有のもの並びに製品の出荷の可否を決定するための基準（以下「出荷可否決定基準」という。）
 - d) 製品実現に係る工程及びその結果としての製品が製品要求事項に適合していることを実証するために必要な記録
- (4) 当社は、製品実現に係る全ての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項を明確にし、

当該要求事項にリスクマネジメントに係る要求事項書を作成する。

(5) 当社は、リスクマネジメントに係る記録を作成し、これを保管する。

参照文書：リスクマネジメントに係る要求事項書

記録：様式 SOP700-01 リスク分析報告書

様式 SOP700-02 リスクマネジメント実施確認票

.....

解説

- ・ 製品実現計画の策定にあたって、製造販売業者等は製品実現に係る全ての工程における要求事項を明確化する必要があることに留意すること。
 - ・ リスクマネジメントは、基本的に、基本要件チェックシート及び承認・認証申請書の添付資料概要等 STED には、ISO14971 を適用したリスクマネジメントが求められている。輸入製造販売業者におけるリスクマネジメントの実施の範囲としては、STED にリスクマネジメントの概要を記載した内容の根拠を確認する範囲で、記録を作成することを意図している。この場合、製造販売業者としては、外部委託先の登録製造所において実施された ISO14971 に基づき作成された記録を精査し、製造販売業者として実施したリスクマネジメント（添付文書への記載、設計された意図による使用（手技・手法）の周知、厚生労働省から安全対策上の対応を求められたハザードへの措置、輸入後の国内工程（包装、表示、保管等）等の記録を作成すること。記録様式例としては、ISO14971 によるリスクマネジメントで多く用いられている形式を例示として示した。
 - ・ リスクマネジメントに係る業務を登録製造所に外部委託する場合は、リスクの受容可能性の判断基準やその判断に関する手順について、あらかじめ製造販売業と登録製造所間で合意をし、要求事項書にこれらを文書化しておくことよい。
 - ・ リスクマネジメントを実施する構成員については、適切な知識及び経験が必要となることから、6.2.2.（第 23 条）において必要な力量を明確化するとよい。
-

7. 2. 製品受領者関連の工程

7. 2. 1. 製品関連の要求事項の明確化（第 27 条）

当社は、次に掲げる事項を製品要求事項として明確にする。

- a) 当該製品に係る製品受領者要求事項（製品受領者への製品の送達及び製品受領者が製品を受領した後の業務に係る要求事項を含む。）
- b) 製品受領者が明示してはいないものの、製品受領者が当該製品についてあらかじめ指定し、又は意図した用途であって、製造販売業者等にとって既知のものに必要な要求事項
- c) 法令の規定等のうち、当該製品に関するもの
- d) その他製造販売業者等が必要と判断した当該製品に係る要求事項

7. 2. 2. 製品要求事項の照査（第 28 条）

- (1) 当社は、製品の供給に關与するに当たって、あらかじめ、製品要求事項の照査を実施する。
- (2) 当社は、前項の照査を実施するに当たっては、次に掲げる事項を確認する。
 - a) 当該製品に係る製品要求事項が定められ、文書化されていること。
 - b) 製品受領者との取決め又は製品受領者からの指示における要求事項が、以前に提示されたものと相違する場合においては、当該相違点について、製品受領者と合意していること。
 - c) 各組織が、あらかじめ定められた要求事項に適合する能力を有していること。
- (3) 当社は、前項の照査の結果に係る記録及び当該照査の結果に基づき採った措置に係る記録を作成し、これを保管する。
- (4) 当社は、製品受領者が要求事項を書面で示さない場合においては、当該要求事項を受諾するに当たり、あらかじめ、その製品受領者要求事項の内容を確認する。
- (5) 当社は、製品要求事項が変更された場合においては、関連する文書が改訂されるようにするとともに、関連する構成員に対し変更後の製品要求事項を確実に周知し、理解させる。

参照文書：製品要求事項に係る文書

参照記録：製品要求事項の照査の結果及びこれに基づき採った措置の記録

.....

解説

- ・ 輸入製造販売業者の場合、7.2.1 もしくは 7.2.2 の要求事項の実施の一部もしくは全てを海外の製造業者（本事例では、オリジナルメーカー）に外部委託してもよいが、法令要求事項等が製品要求事項に含まれ、適切に照査されていることを製造販売業者は購買管理等の外部委託先の管理の中で確実に実施する必要がある。特に、海外で製造される日本向け製品については、製品要求事項が承認申請書の記載内容を反映したものであるかどうか、適切に照査されるべきである。
 - ・ 製品要求事項に係る文書には、製品受領者からの要求に係る情報、製品受領者に提示するカタログ等の販売情報、製品受領者からの注文情報、契約等がある。
 - ・ 製品要求事項の照査の結果及びこれに基づき採った措置の記録には、注文情報、契約書等の確認の押印等が入ったものの記録や顧客との調整が必要な場合のそれらの情報の記録が該当する。
-

7. 2. 3. 製品受領者との間の情報等の交換（第 29 条）

当社は、次に掲げる事項に関する製品受領者との間の相互の情報又は意見の交換のための実効性のある方法を明確にし、これを実施する。

- a) 製品情報
- b) 問合せ、契約及び注文の取扱い（これらの変更を含む。）
- c) 製品受領者からの意見（苦情を含む。）
- d) 8.5.1 項に規定する通知書

.....

解説

- ・ 製造販売業者は、医療機関等の製品受領者との情報交換のための効果的な方法を明確にする必要がある。特に本項では、QMS 省令第 55 条に規定される製品受領者の意見や QMS 省令第 62 条に規定する通知書に関連する製品受領者との情報交換に関わる情報交換のための方法を明確にし、実施するよう求めている。
-

7. 2. 4. 中古品の販売業者等からの通知の処理（第 72 条の 2）

- (1) 当社は、販売業者又は貸与業者から使用された医療機器（中古品）を他に販売又は貸与するための通知を得た場合には、必要とされる製品の品質、有効性、安全性の保持のために必要な事項の指示を行う。
- (2) 当社は、中古品の販売業者又は貸与業者からの通知の処理に関する手順を確立し、これを文書化する。

適用手順書：SOP701 中古品の販売業者等からの通知の処理規定

解説

- ・ 本要求事項は GQP 省令第 23 条に規定されていたものであり、例示を省略する。
-

7. 3. 設計開発

当社においては、「設計開発工程」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

解説

- ・ 「設計開発工程」を外部委託している場合、設計開発管理に係る手順書・記録等の作成等を行う必要はないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理等で適切に実施する必要がある。
 - ・ 本事例では、QMS 省令第 35 条 4 項において臨床試験及び使用成績評価を設計開発のバリデーションの一部として実施することが求められている医療機器等を対象としていないものとする。上記に該当する医療機器を取り扱う場合には、製造販売業において当該臨床試験及び使用成績評価に係る資料の収集及び作成を、継続的な設計開発バリデーションの一部としてフィードバックすることも求められることもあるため、その場合は、手順を追加する必要がある。
 - ・ QMS 省令第 2 条第 2 項の「製品」、第 3 項の「構成部品」の定義で示されているとおり、製品には被包や表示物（添付文書を含む）とされている。輸入製造販売業者で製品の被包、法定表示、添付文書等の作成に責任を持つ場合は、設計開発又はこれに準じる方法で、文書化された手順に基づき検証し、その記録を作成すること。
-

7. 4. 購買

7. 4. 1. 購買工程（第 37 条）

- (1) 当社は、購買物品が自らの規定する購買物品に係る要求事項（以下「購買物品要求事項」という。）に適合するようにするための手順を確立し、これを文書化する。
- (2) 当社は、購買物品の供給者並びに購買物品に適用される管理の方法及び程度を、当該購買物品がその後の製品実現に係る工程又は最終製品（中間製品以外の製品を言う。）に及ぼす影響に応じて定める。
- (3) 当社は、購買物品要求事項に従って購買物品を供給する能力を根拠として、購買物品の供給者を評価し、選定する。
- (4) 当社は、購買物品の供給者の選定、評価及び再評価に係る判定基準を定める。
- (5) 当社は、(3) の評価の結果に係る記録（当該評価の結果に基づき所要の措置を採った場合においてはその記録を含む。）を作成し、これを保管する。

運用手順書：SOP702 購買管理規定

記録：様式 SOP702-01 供給者選定票

様式 SOP702-02 供給者年次評価表

解説

- ・ 「購買物品」には、購買した構成部品等、製造用物質、設備、器具、工程の外部委託並びにサービス等が含まれる。輸入販売を行う製造販売業者の場合、監視測定機器の校正、製品の輸送に関するサービス業務等が購買物品に含まれる。
-

7. 4. 1. 1. 登録製造者に対する購買管理（第 65 条）

- (1) 当社は、以下の場合、7. 4. 1 項に加えて本項を実施する。
 - a) 製品要求事項への適合性に影響を及ぼす工程（QMS 省令 第 5 条第 4 項）を外部委託する事業所が登録製造所の場合
 - b) 購買物品の供給者の事業所が登録製造所である場合
- (2) 当社は、当社若しくは他の登録製造所により外部委託を受けた登録製造所又は当社若しくは登録製造所に対して購買物品の供給を行う登録製造所の製造業者に QMS 省令第二章をから第五章まで（7. 5. 3. 1 並びに QMS 省令 第 69 条から第 72 条の 2 までを除く。）に従った適切な品質管理監督システムに基づき業務を行わせる。（第 65 条、第 66 条及び第 83 条）
- (3) 当該製品について当該登録製造所が行う工程に照らし、その品質管理監督システムに適用することが適当でないと認められる規定にあつては、当該規定をその品質管理監督システムに適用しないことができる。この場合において、当該登録製造所に係る製造業者等に対しては、当該製品に係る品質マニュアルにその旨を記載させる。（第 83 条）
- (4) 当社は、当該製造業者等が適切な品質管理監督システムに基づき製造管理及び品質管理を行っていることについて、必要な確認を行う。（第 65 条、第 84 条）

- (5) 当社は、当該製造業者に対し、製品に関する不具合報告を要すると思われる情報を知った場合において、当社に対し報告させるための手順を確立させ、文書化させる。(第 69 条)
- (6) 当社による当該製造業者等の定期的な確認の方法は、下記のいずれか又は複数の方法の組合せにより行う。
- a) 国内品質業務運営責任者又はあらかじめ指定した（外部委託を含む）者が実地に確認する。
 - b) 製造業者から関連する書類を入手し、当該書類により確認する。
 - c) 第三者機関による ISO13485 等の証明書（監査報告書を含む）あるいは相手先国の規制当局の査察レポートにより確認する。
- なお、確認の結果、不適合が見られた場合には、「購買管理規定」を準用する。

.....

解説

- ・ 登録製造所の管理については、上記に示すような管理手法が考えられる。定期的な確認の頻度についても明記しておくことが望ましい。
 - ・ ISO13485 の証明書だけでは、QMS 省令の全ての要求事項を確認できないため、差分に関する追加の確認が必要になる。
 - ・ 登録製造所の確認についても、評価の基準を明確にしておくこと。本品質マニュアル事例では「購買管理規定」を準用することとしているが、別に手順を作成して実施してもよい。自社にあわせて適切な管理の方法を検討すること。
 - ・ 実地での確認を外部委託する場合、当該外部委託先は当該確認を実施する能力を有するものであることを確認すること。
 - ・ (4) の「必要な確認」の例として、(6) に記載した。リスク評価に基づく判断を行った上で、必要な確認を行うこと。以下に例を記載する。
- ① 登録製造所が原因の回収が発生した場合：(6) a に従い実地で確認し、評価する。
 - ② 登録製造所を海外本社が管理している場合：(6) b に従い、海外本社が実施した監査報告書により評価する。
-

7. 4. 1. 2. 登録製造所等との取り決め (第 72 条の 2)

- (1) 当社は、品質管理及び安全管理に関する情報の収集が妨げられることのないよう、8.2.1 項の規定により行う業務との関係も踏まえ必要な体制を整備するとともに、登録製造所及び関係する組織との間で必要かつ十分な事項について取決め、これを文書化する。(第 72 条の 2 第 1 項)
- (2) 取り決めには、前項の情報の収集に関する事項に加え、外部委託する QMS 省令の要求事項の範囲及び当社と登録製造所及び関係する組織との責任の分担などを明確にする。

.....

解説

- ・ 本品質マニュアルにおいて、登録製造所との取り決めモデルは作成していない。参照となる情報が必要な場合は、「国内で最終製品の保管のみを行う製造所（倉庫業）の品質マニュアル」で示した「製

製造販売業者と保管の登録製造所と間で取り交わす取り決め書に規定する項目及び概要」、「製造販売業者と保管の登録製造所と間で取り交わす覚書に規定する項目及び概要」を参考にし、自社のビジネス形態に応じた取り決め書を作成するとよい。

7. 4. 2. 購買情報（第 38 条）

- (1) 当社は、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、購買物品に関する情報（以下「購買情報」という。）を明確にし、かつ、購買情報に次に掲げる購買物品要求事項を含める。
 - a) 購買物品の出荷の可否の決定、購買物品の供給者の事業所における手順、工程並びに設備及び器具に係る要求事項
 - b) 購買物品の供給者の構成員の適格性の確認に係る要求事項
 - c) 購買物品の供給者の品質管理監督システムに係る要求事項
- (2) 当社は、購買物品の供給者に対し購買物品要求事項を提示するに当たり、あらかじめ、当該購買物品要求事項の妥当性を確認する。
- (3) 当社は、7.5.3.2.1 項により求められる追跡可能性を確保した上で、関連する購買情報が記載された文書及び記録を作成し、これを保管する。

参照文書：購買仕様書

解説

- ・ 本項では製造販売業者に QMS 省令第 38 条に規定する購買物品要求事項を含む購買情報を明確にすることを求めている。
- ・ 購買情報は、購買物品の仕様書や注文書の中で規定するとよい。購買情報は各社の実態に合わせたものとするのが望ましいことから、例示をしていない。
- ・ 記録としては、供給者に対して購買品物品の仕様書等の購買情報を提示する前に、当該仕様書の検討、承認手続の記録を残すことが求められる。例えば、当該仕様書への検討印、承認印などが該当する。例示は省略している。

7. 4. 3. 購買物品の検証（第 39 条）

当社においては、「購買物品の検証」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

解説

- ・ 本事例の場合、海外製造所から輸入した製品、添付文書等の資材の検証については、最終製品の保管

を行う登録製造所等において実施され、その記録も当該組織において作成されるため、製造販売業者では記録が作成されない状況を想定している。但し、検証に必要な購買情報については製造販売業者が定めることになる。また、工程の外部委託先となる登録製造所の管理については、7.4.1.1の中で適切に実施される必要がある。

.....

7. 5. 製造及びサービス提供

7. 5. 1. 製造及びサービス提供の管理（第40条）

当社においては、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する（ただし、本事例においては、7.5.1.2.2項、7.5.1.2.4項については外部委託しない）。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

7. 5. 1. 2. 製造及びサービス提供の管理 — 固有要求事項

7. 5. 1. 2. 1. 製品の清浄管理（第41条）

当社においては、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する。（ただし、本事例においては、7.5.1.2.2項、7.5.1.2.4項については外部委託しない。）外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

.....

解説

- ・ 製造工程を外部委託している場合、製造管理に係る手順書・記録等の作成等を実施する必要はないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理工程等で適切に実施する必要がある。なお、している場合であっても、製造管理に係る手順書等は製品標準書で所在を明らかにしておくことが望ましいこと。
-

7. 5. 1. 2. 2. 設置業務（第42条）

設置管理医療機器を取り扱わないため非適用とする。

7. 5. 1. 2. 3. 附帯サービス業務（第43条）

当社においては、「附帯サービス業務」である保守及び修理業務を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令第43条に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

.....

解説

- ・ 逐条解説第43条において、「附帯サービス」とは、製品を製造し、供給することに伴い附帯するサービスをいうものであり、「修理業務、保守業務のほか、例えば技術的助言の提供、ユーザーへの教

育、予備部品の供給等が含まれるものであること」と言及している。逐条解説を参考に、取り扱う製品の附帯サービス業務に係る要求事項を確認すること。

- ・ 本品質マニュアル事例においては、附帯サービス業務を保守及び修理業務として想定している。当該事例における保守及び修理手順書は、取り扱う医療機器により異なるものであり、例示として示すことができないため記載を省略した。

.....

7. 5. 1. 2. 4. 医療機器の修理業者からの通知の処理 (第 72 条の 2)

- (1) 当社は、修理業者から製品の修理にあたっての通知を得た場合には、必要とされる製品の品質、有効性、安全性の保持のために必要な事項の指示を行う。
- (2) 当社は、医療機器の修理業者からの通知の処理に関する手順を確立し、これを文書化する。

適用手順書：SOP704 医療機器の修理業者からの通知の処理規定

7. 5. 1. 3. 滅菌製品の製造管理に係る特別要求事項 (第 44 条)

滅菌製品を取り扱っていないため非適用とする。

.....

解説

- ・ 滅菌製品を取り扱っていない場合は、当該項目を非適用とすることができる。
-

7. 5. 2. 製造およびサービス提供に関する工程の妥当性確認

当社においては、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

7. 5. 2. 1. 製造工程等のバリデーション (第 45 条)

当社においては、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

7. 5. 2. 2. 滅菌工程のバリデーション (第 46 条)

滅菌製品を取り扱っていないため非適用とする。

.....

解説

- ・ 製造工程を外部委託している場合、製造及びサービス提供に関する工程の妥当性確認に係る手順

書・記録等の作成等を行う必要はないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理等で適切に実施する必要がある。

- ・ 滅菌製品を取り扱っていない場合は、7.5.2.2を非適用とすることができる。

7. 5. 3. 識別及び追跡可能性

7. 5. 3. 1. 識別（第47条）

- (1) 当社は、製品実現に係る全ての工程において、適切な手段により製品を識別する。
- (2) 当社は、前項の識別に係る手順書を確立し、これを文書化する。ただし、最終製品の識別に関する手順書であり、製造及び最終製品の保管に係る工程での識別は、外部委託している登録製造所によるものである。

適用手順書：SOP705 製品の識別／トレーサビリティ管理規定

解説

- ・ 製品実現に係る全ての工程を外部委託している場合、7.5.3.1項の手順書・記録等の作成等を自ら実施する必要は必ずしもないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理等で適切に実施する必要がある。
- ・ 製造販売業の QMS の中で医療機関等からの回収品・返却品を取り扱う可能性がある場合、返却品の識別に係る手順を確立する必要がある。

7. 5. 3. 2. 追跡可能性の確保

7. 5. 3. 2. 1. 一般（第48条）

- (1) 当社は、製品の追跡可能性の確保に係る手順書を確立し、文書化する。
- (2) 当社は、上記手順を記載した手順書において、製品ごとに、追跡可能性の確保の程度及びそのために必要な記録に係る要件を定めなければならない。
- (3) 当社は、製品の追跡可能性の確保が製品要求事項である場合においては、当該製品について識別のための固有の表示等により管理するとともに、これを記録する。

適用手順書：SOP705 製品の識別／トレーサビリティ管理規定

解説

- ・ 製造工程を外部委託している場合、当該要求事項に係る手順書・記録等の作成等を自ら行う必要は必ずしもないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理等で適切に実施する必要がある。なお、追跡可能性の確保の範囲及び程度について、製造販売業者は登録製造所に必要な指示を行い、購買管理等で必要な事項を確認すること。

7. 5. 3. 2. 2. 特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保（第 49 条）

特定医療機器を取り扱わないため非適用とする。

.....
解説

- ・ 特定医療機器を取り扱っていない場合、当該要求事項を非適用とすることができる。
-

7. 5. 3. 3. 製品の状態の識別（第 50 条）

当社においては、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

.....
解説

- ・ 製造工程及び最終製品の保管を外部委託している場合、上記工程に係る手順書・記録等の作成等自ら行う必要は必ずしもないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理等で適切に実施する必要がある。
-

7. 5. 4. 製品受領者（顧客）の物品（第 51 条）

当社においては、製品受領者（顧客）の物品を取り扱わないため非適用とする。

.....
解説

- ・ 本品質マニュアル事例においては、「製品等に使用し、又は組み込むために提供された顧客の物品（製品受領者が所有権を有する知的財産及び情報を含む。）」を取り扱わないため、当該条項を非適用としている。
 - ・ 例えば、付帯サービスにおける修理品等を取り扱う場合は、QMS 省令第 51 条の要求に基づき適切な管理を行うこと。
-

7. 5. 5. 製品の保持（第 52 条）

当社においては、「製造工程」、「製品保管工程」を外部委託する。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

.....
解説

- ・ 製造工程及び最終製品の保管を外部委託している場合、上記工程に係る手順書・記録等の作成等自ら行う必要は必ずしもないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理等で適切に実施する必要がある。
-

- ・ 製品の特性により外部委託先で特別な保管条件が要求される場合、外部委託先にその条件に従った保管を行わせることを確実にする必要がある。製品標準書や購買情報等で当該条件を明確にし、購買管理等でその管理状況を確認すること。
-

7. 5. 5. 1. 医療機器の販売業者等における品質の確保（第72条の2）

当社は、出荷から最終の製品受領者に引き渡されるまでの間における製品の適合性の保持のために、医療機器の販売業者又は貸与業者における品質の確保に関する手順を確立し、これを文書化する。

解説

- ・ 医療機器の販売業者等における品質の確保に関しては、例えば添付文書等により製品の保管条件を周知することや、使用期限が限定された製品（滅菌製品等）の期限の管理について指示を行う等が考えられる。
 - ・ 製品毎に品質の確保に関する事例が異なるため、例示を省略した。
-

7. 6. 設備及び器具の管理（第53条）

当社においては、「製造工程」、「製品保管工程」、附帯サービス業務である「保守、修理業務」を外部委託しており、当社には該当する設備及び器具はないためこの条項は適用しない。外部委託先の管理は、購買管理により、QMS 省令に基づく管理が適切に行われていることを確認する。

解説

- ・ 製造工程及び最終製品の保管を外部委託しているおり、管理が必要な設備及び器具がない場合、当該工程に係る手順書・記録等の作成等を自ら実施する必要は必ずしもないが、製造販売業者は外部委託した工程の管理を購買管理等で適切に実施する必要がある。
 - ・ QMS の範囲に、医療機器修理業で行う修理業務が含まれる場合は、修理で使用する設備及び器具の管理（校正等）に関する手順を作成し、QMS 省令第53条で要求する事項を満たす管理を行うとよい。
-

8. 測定、分析及び改善

8. 1. 一般（第54条）

- (1) 当社は、次の業務に必要な監視、測定、分析及び改善（以下「監視等」という。）に係る工程について、計画を策定し、実施する。
 - a) 製品の適合性を実証する。
 - b) 品質管理監督システムの適合性を確保し、実効性を維持する。
- (2) 当社は、監視等の計画において、工程に適用可能な監視等の方法（統計学的方法を含む。）及びその方法の適用範囲について規定する。

.....
解説

- ・ 上記 a) 及び b) について、外部委託の範囲を決定して、その外部委託内容に応じた管理方法を設定し、実行する。
 - ・ 8 項全体を通し、製造販売業者自ら実施する事項と外部委託先が実施する事項を明確にして、品質マニュアル又は手順書に規定するとよい。
-

8. 2. 監視及び測定

8. 2. 1. 製品受領者の意見（第 55 条）

- (1) 当社は、品質管理監督システムの実施状況の測定の一環として、当社を含む組織が製品受領者要求事項に適合しているかどうかについての情報を監視する。
- (2) 当社は、その情報の入手及び活用に係る方法を明確にする。
- (3) 当社は、製品の品質に係る問題について、早期に警告を発するため、並びに是正措置及び予防措置に係る工程入力情報として活用するため、製品受領者からの意見収集の仕組みに係る手順を確立し、文書化する。
- (4) 当社は、収集された適正な使用のための必要な情報等製品の出荷後において得る知見の照査を、意見収集の仕組みの一部とする。

適用手順書：SOP801 製品受領者の意見収集等規定

8. 2. 2. 内部監査（第 56 条）

- (1) 当社は、品質管理監督システムが次の要件に適合しているかどうかを明確にするために、あらかじめ定めた間隔で内部監査を実施する。
 - a) 製品実現計画、QMS 省令の規定及びその品質管理監督システムに係る要求事項に適合している。
 - b) 効果的に実施され、かつ維持されている。
- (2) 当社は、内部監査の対象となる工程及び領域の状態及び重要性並びに従前の監査の結果を考慮して、内部監査実施計画を策定する。
- (3) 当社は、内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法を定める。
- (4) 当社は、内部監査を行う構成員（以下「内部監査員」という。）の選定及び内部監査の実施において、客観性及び公平性を確保する。
- (5) 当社は、内部監査員に自らの業務を内部監査させない。
- (6) 当社は、内部監査実施計画の策定及び実施並びに内部監査結果の報告及び記録の保管について、その責任及び要求事項を定めた手順を確立し、文書化する。
- (7) 当社は、内部監査された領域に責任を有する責任者に、発見された不適合及びその不適合の原因を除去するための措置を採らせるとともに、その措置の検証を行わせ、その結果を報告させる。

適用手順書：SOP802 内部監査規定

記録：様式 SOP802-01 内部監査計画書兼通知書

様式 SOP802-02 内部監査チェックリスト

様式 SOP802-03 内部監査報告書/是正措置要求書

様式 SOP802-04 内部監査是正措置報告書

8. 2. 3. 工程の監視及び測定 (第 57 条)

- (1) 当社は、品質管理監督システムに係るそれぞれの工程を適切な方法で監視するとともに、測定が可能な場合にあっては、併せて測定をする。
- (2) 当社は、その監視の方法について、工程が品質管理監督システムの計画に定めた結果を得ることができることを実証できるものとする。
- (3) 当社は、品質管理監督システムの計画に定めた結果を得ることができない場合においては、製品の適合性を確保するために、修正及び是正措置を適切に採る。

解説

- ・ 工程の監視・測定の結果は、5.6.2 管理監督者照査の工程入力情報の「工程の実施状況」として工程入力情報とする
- ・ この品質マニュアルの例示である輸入のみを行う製造販売業は、「設計開発工程」「製造工程」「製品保管工程」を外部委託しているが、「購買工程」「顧客関連工程」及び「監視測定工程」「品質方針の展開」は自ら実施主体となっている。輸入のみを行う製造販売業は、少なくとも、これら工程を品質目標や品質計画(5.4項参照)どおりに工程が実施されているか監視し、可能な場合測定する。以下のような事例が想定される。
 - 各工程中で作成することが規定されている業務手続き及び情報の処置の進み具合
 - 内部監査が計画どおりに実施されているか。
- ・ 工程の監視を内部監査と管理監督者照査のみで実施することも不可能ではないが、その頻度は多くの場合は年 1 回程度であり、それで適切に工程が監視し、測定できるのかを考え、企業の実情に合わせて、監視及び測定方法を勘案するとよい。

8. 2. 4. 製品の監視及び測定

8. 2. 4. 1. 一般要求事項 (第 58 条)

- (1) 当社は、製品が製品要求事項に適合していることを検証するために、製品の特性を監視し、かつ、測定する。
- (2) 当社は、その監視及び測定を、その製品に係る製品実現計画及び製造及びサービスの提供で規定する手順書に従って、製品実現に係る工程の適切な段階において実施する。
- (3) 当社は、製品実現計画に定めた全ての必要事項が支障なく完了するまでは、工程の次の段階に進むことの許可、出荷の決定及びサービス提供を行わない。

8. 2. 4. 1. 1. 出荷記録及び出荷権限の指定

(1) 出荷権限の指定（第 72 条第 3 項及び 4 項）

当社は、国内品質業務運営責任者が登録製造所との取り決めによりあらかじめ指定した者に出荷の可否の判定を行わせる。

(2) 出荷記録（第 72 条第 2 項第 3 号）

登録製造所は、取決めに従い、国内に流通させる製品について、市場への出荷の決定をロットごと（ロットを構成しない医療機器等にあつては、製造番号又は製造記号ごと）に行い、その結果及び出荷先等市場への出荷の記録を作成する。

この場合、市場への出荷の決定を行った者は、その結果及び出荷先等市場への出荷に関する記録を作成するとともに、国内品質業務運営責任者に対して文書により報告し、国内品質業務運営責任者が確認する。

附属手順：SOP808 登録製造所が実施する市場への出荷の可否に関する手順

記録：様式 5-5 登録製造所からの市場への出荷判定報告

様式 5-3 登録製造所からの市場への出荷判定報告の国内品質業務運営責任者の確認

解説

- ・ 市場への出荷の決定を行うあらかじめ指定した者の力量は、登録製造所の外部委託の内容、検査の内容や出荷可否判定の内容に応じた適切な力量が求められる。
- ・ 本品質マニュアルにおいては、市場への出荷の可否の判定を出荷の保管を行う登録製造所のあらかじめ指定した者に外部委託する場合について、規定した事例を示している。外部委託を行わない場合は、国内品質業務運営責任者が、製造販売業者内の品質保証部門等のあらかじめ指定した者に市場への出荷の可否の判定を行わせることをマニュアルに規定して実施することになる。
- ・ 市場への出荷の可否判定を外部委託した場合は、具体的な判定手順と国内品質業務運営責任者への報告の手順を別途規定しておくことよい。
- ・ 記録として、「製品の監視及び測定結果」が求められている。例えば、出荷後の品質状況の記録が該当する。企業の実情に合わせた記録となるため、例示を省略する。
- ・ 記録として、「出荷可否決定等を行った者」（第 58 条第 4 項）が求められている。本事例においては、製販自らが出荷判定せず、登録製造所へ外部委託しているため、製造販売業としては該当せず、非適用となる。このため例示省略する。
- ・ 記録として、様式 5-3 「登録製造所からの市場への出荷判定報告の国内品質業務運営責任者の確認」（第 72 条第 4 項第 3 号）の作成が求められている。これは、「登録製造所からの市場への出荷判定報告」を国内品質業務責任者が確認した記録である。GQP 省令からの要求事項の移行であり、例示は省略する。

8. 2. 4. 2. 特定医療機器固有の要求事項（第 59 条）

特定医療機器を取り扱わないため非適用とする。

.....

解説

- ・ 特定医療機器を取り扱っていない場合、当該要求事項を非適用とすることができる。
-

8. 3. 不適合製品の管理（第 60 条）

- (1) 当社は、製品要求事項に適合しない製品（以下「不適合製品」という。）について、意図に反した使用若しくは操作又は出荷を防ぐことを確実にするため、製品を取扱う国内の登録製造所が不適合製品を識別し、管理していることを購買管理で確認する。
- (2) 当社は、不適合製品の処理に係る管理及びそれに関する責任及び権限について手順を確立し、文書化する。
- (3) 当社は、次の方法のいずれかにより、不適合製品を処理する。
 - a) 発見された不適合を除去するための措置を採る。
 - b) 特別採用の下で、使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの許可又は出荷の決定を行う。
 - c) 本来の意図された使用若しくは操作又は適用ができないようにするための措置を採る。
- (4) 当社は、法令の規定等に適合しない場合には、特別採用による不適合製品の処理を行わせない。
- (5) 当社は、不適合製品の特別採用を行った場合においては、その特別採用を許可した構成員を特定する記録を作成し、保管する。
- (6) 当社は、不適合の内容の記録及びその不適合に対して採られた措置（特別採用を含む。）の記録を作成し、保管する。
- (7) 当社は、不適合製品に修正を行わせた場合においては、修正後の製品の製品要求事項への適合性を実証するための再検証を行わせる。
- (8) 当社は、製品受領者への製品の送達後又はその製品について使用者若しくは操作がなされた後に不適合製品を発見した場合においては、その不適合による影響又は起こり得る影響に対して適切な措置を採る。
- (9) 当社は、その製品について、手直し等製造し直すことが必要な場合においては、製造所においてその工程に係る手順について、文書化させる。この場合、当社は、その手順を記載した手順書の発行に当たっては、元の手順書と同様の承認手続を行わせる。
- (10) 当社は、認定及び承認に先立ち、手直しが製品に及ぼすすべての悪影響を判定し、文書化させる。

適用手順書：SOP803 不適合品処置規定

記録：様式 SOP803-01 不適合品処置票

.....

解説

- ・ 本品質マニュアル事例では、国内の登録製造所で不適合製品を取り扱い、製造販売業者は不適合製

品の処理に関する責任を有している。(2)で規定する手順では、製造販売業者と登録製造所の責任と権限を明確にし、手順を作成するとよい。また、製造販売業者は外部委託先における不適合製品の管理状況を購買管理等で適切に確認する必要がある。

- ・ 製品受領者への製品の送達後または当該製品について使用若しくは操作がなされた後に不適合製品を発見した場合においては、製造販売業者は、QMS 省令第 60 条第 8 項に基づき、適切な措置を採らなければならない。

8. 3. 1. 回収管理 (第 72 条第 2 項 6 号)

国内品質業務運営責任者は、国内に流通する製品の回収を行う場合に、次の業務を行う。

- a) 回収した医療機器等を区分して一定期間保管した後、適切に処理する。
- b) 回収の内容を記載した記録を作成し、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者ならびに管理監督者に対して文書により報告する。

適用手順書：SOP803 不適合製品処置規定

SOP806 品質情報、不具合等の報告、回収管理規定

記録：様式 SOP803-01 不適合製品処置票

様式 SOP800-02 回収記録

解説

- ・ 「様式 SOP800-02 回収記録」については、GQP 省令からの継続より例示を作成していない。

8. 4. データの分析 (第 61 条)

- (1) 当社は、品質管理監督システムが適切かつ実効性のあるものであることを実証するために、及びその品質管理監督システムの改善を図る措置が採られた場合にその措置の改善に係る実効性を評価するために、適切なデータ（監視及び測定の結果から得られたデータ並びにそれ以外の関連情報源からのデータを含む。）を明確にし、収集し、分析するための手順を確立し、文書化する。
- (2) 当社は、データ分析により、次の事項に係る情報を得なければならない。
 - a) 手順書に基づき収集する製品受領者からの意見
 - b) 製品要求事項への適合性
 - c) 工程及び製品の特性及び傾向（予防措置を行う端緒となるものを含む。）
 - d) 購買物品の供給者等
- (3) 当社は、データ分析の結果に係る記録を作成し、保管する。

適用手順書：SOP804 データ分析規定

記録：様式 SOP804-01 データ分析記録書

8. 5. 改善

8. 5. 1. 一般（第 62 条）

- (1) 当社は、その品質方針、品質目標、監査の結果、データの分析、是正措置、予防措置及び管理監督照査を通じて、継続的に品質管理監督システムの妥当性及び実効性を維持するために変更が必要な事項を全て明らかにするとともに、その変更を実施する。
- (2) 当社は、通知書の発行及び実施に係る手順を確立し、文書化するとともに、その手順を随時実施できるものとする。
- (3) 当社は、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつ、保管する。
- (4) 当社は、調査の結果、当社を含む品質管理監督システムに必要な工程に関与する全ての者以外の者による業務が製品受領者の苦情の一因であることが明らかになった場合においては、関連情報を関係する者との間で相互に伝達する。
- (5) 当社は、ある製品受領者の苦情について、それに基づく是正措置又は予防措置を行わないこととするときは、その理由について承認し、記録する。
- (6) 当社は、製品に関し、不具合等報告が必要な事項を知った場合において厚生労働大臣に報告するための手順を確立し、文書化する。

8. 5. 1. 1. 不具合報告他の管理

(1) 不具合報告（第 69 条）

当社は、組織及び関連する登録製造所に、その組織及び関連する登録製造所が製品に関して不具合等報告が必要な事項を知った場合にその事項を当社に通知させるための手順を確立させ、かつ、その手順を文書化させる。

(2) 製造販売後安全管理基準との関係（第 70 条）

当社は、製品の製造販売後安全管理に関する業務を行う場合にあっては、この品質マニュアルの規定のほか GVP 省令に従う手順書の規定に従って行う。

(3) 品質情報の管理（第 72 条第 2 項第 4 号）

国内品質業務運営管理者は、国内に流通する製品について、その製品の品質等に関する情報（品質不良又はそのおそれに係る情報を含む。）を国内外から収集するとともに、その情報を得たときは、速やかに管理責任者に対して文書により報告し、記録し、及び必要かつ適切な措置が採られるようにする。

(4) 安全確保措置の発生（第 72 条第 2 項第 9 号）

国内品質業務運営責任者は、安全確保措置に関する情報を知ったときは、安全管理統括部門に遅滞なく文書で提供する。

適用手順書：SOP805 通知書の発行及び実施規定

SOP806 品質情報、不具合等の報告、回収管理規定

SOP808 登録製造所等から製造販売業者への通知実施規定

- 記録：様式 SOP800-01 苦情記録書
- 様式 SOP500-02 国内品質業務運営責任者報告
- 様式 SOP500-03 安全管理統括部門への報告

.....

解説

- ・ 本事例では、保守・修理工程を修理業者に外部委託している。修理等に起因する品質情報等についても情報の収集とするよう、8.5.1 又は 8.5.1.1. で規定する手順の中で収集方法を明確に規定しておくことよ。
 - ・ 「様式 SOP500-02 国内品質業務運営責任者の月次報告」、「様式 SOP500-03 安全管理統括部門への報告」については、GQP 省令からの継続より例示を作成していない。
 - ・ 第 69 条に基づき登録製造所に不具合等報告に関する事項を通知させるために、当該製造所との取決めの中で該当する事項に関する通知について規定するとよい。
 - ・ 上記の他自社内における不具合等報告を実施する手順を別途定めておくこと。
-

8. 5. 2. 是正措置（第 63 条）

- (1) 当社は、発見された不適合による影響に応じて、その不適合の再発を防ぐために適切な是正措置を採る。
- (2) 当社は、次の事項に関して必要な要求事項を定めた是正措置に係る手順を確立し、文書化する。
 - a) 不適合（製品受領者の苦情を含む。）の照査
 - b) 不適合の原因の特定
 - c) 不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価
 - d) 所要の是正措置（文書の更新を含む。）の決定及び実施
 - e) 是正措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った是正措置の結果の記録
 - f) 採った是正措置及び実効性についての照査

適用手順書：SOP807 是正及び予防措置規定

記録：様式 SOP807-01 是正及び予防措置記録書

8. 5. 3. 予防措置（第 64 条）

- (1) 当社は、起こり得る問題の影響に照らし、その問題の発生を防止するために適切な予防措置を明確にし、採る。
- (2) 当社は、次の事項に関して必要な要求事項を定めた予防措置に係る手順を確立し、文書化する。
 - a) 起こり得る不適合及びその原因の特定
 - b) 予防措置の必要性の評価
 - c) 所要の予防措置の決定及び実施

- d) 予防措置に関し調査を行った場合においては、その結果及びその結果に基づき採った予防措置の結果の記録
- e) 採った予防措置及び実効性についての照査

適用手順書：SOP807 是正及び予防措置規定

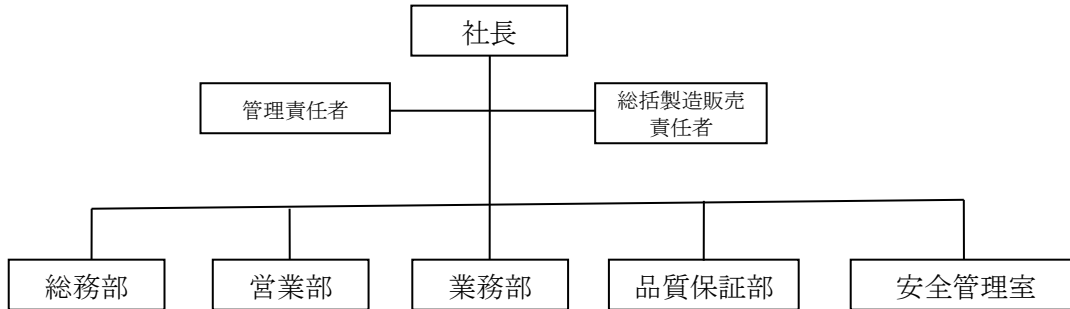
記録：様式 SOP807-01 是正及び予防措置記録書

QM 附属書 1

(株)厚科研 組織図／業務分掌書

QM001 附 01/00

1 組織図



2 業務分掌

総務部： 総務、経理、人事に関する事項

営業部： 営業、製品企画に関する事項

業務部： 購買、受注、出荷管理に関する事項

品質保証部： 品質保証、薬事に関する規制対応(申請を含む)、製品保証、サービスに関する事項

安全管理室： 安全管理に関する事項

3 法的責任者

管理監督者： 社長

管理責任者： 品質保証部長

総括製造販売責任者： 品質保証部長

国内品質管理業務責任者： 品質保証部長

安全管理責任者： 安全管理室長

QM 附属書 2 「当社及び外部委託先における QMS 要求事項の適用について」(例)

注意事項：自社と外部委託先の適用及び責任の範囲は、各社によって異なることから、実態に合わせて各社で作成すること。

IS013485	QMS 省令	本品質マニュアル事例の項目	当社への適用	委託先への適用
1		目的		
2		適用範囲		
3		定義		
4		品質管理監督システム		
4.1	5 条	一般		
4.2		品質管理監督システムの文書化		
4.2.1	6 条	一般		
4.2.2	7 条	品質マニュアル		
4.2.3	8 条、67 条	文書の管理		
4.2.4	9 条、68 条	記録の管理		
5		管理監督者の責任		
5.1	10 条	管理監督者の関与		
5.2	11 条	製品受領者の重視		
5.3	12 条	品質方針		
5.4		計画		
5.4.1	13 条	品質目標		
5.4.2	14 条	品質管理監督システムの計画		
5.5		責任、権限及び情報伝達		
5.5.1	15 条	責任及び権限		
5.5.2	71 条、72 条	法的責任者		
5.5.3	16 条	管理責任者		
5.5.4	17 条	内部情報伝達		
5.6		管理監督照査		
5.6.1	18 条	一般		
5.6.2	19 条	管理監督照査の工程入力情報		
5.6.3	20 条	管理監督照査からの工程出力情報		
6		資源の管理監督		
6.1	21 条	資源の確保		
6.2		人的資源		
6.2.1	22 条	品質業務従事者の能力		
6.2.2	23 条	能力、認識及び教育訓練		
6.3	24 条	業務運営基盤		
6.4	25 条	作業環境		

7		製品実現		
7.1	26 条	製品実現の計画		
7.2		製品受領者関連の工程		
7.2.1	27 条	製品関連の要求事項の明確化		
7.2.2	28 条	製品要求事項の照査		
7.2.3	29 条	製品受領者との間の情報等の交換		
★7.2.4	72 条の 2	中古品の販売業者等からの通知の処理		
7.3		設計開発		
7.3.1	30 条	設計開発の計画		
7.3.2	31 条	設計開発への工程入力情報		
7.3.3	32 条	設計開発からの工程出力情報		
7.3.4	33 条	設計開発照査		
7.3.5	34 条	設計開発の検証		
7.3.6	35 条	設計開発バリデーション		
7.3.7	36 条	設計開発の変更の管理		
7.4		購買		
7.4.1	37 条、65 条、 72 条の 2	購買工程		
7.4.2	38 条	購買情報		
7.4.3	39 条	購買物品の検証		
7.5		製造及びサービス提供		
7.5.1		製造及びサービス提供の管理		
7.5.1.1	40 条	一般要求事項		
7.5.1.2		固有要求事項		
7.5.1.2.1	41 条	製品の清浄管理		
7.5.1.2.2	42 条	設置管理		
7.5.1.2.3	43 条	付帯サービス業務		
★7.5.1.2.4	72 条の 2	修理業の事前通知		
7.5.1.3	44 条	滅菌製品の製造管理に係る特別要求事項		
7.5.2	45 条、46 条	製造及びサービス提供に関する工程の妥当性確認		
7.5.3		識別及び追跡可能性		
7.5.3.1	47 条	識別		
7.5.3.2		追跡可能性の確保		
7.5.3.2.1	48 条	一般		
7.5.3.2.2	49 条	特定医療機器に係る製品の識別可能性の確保		

7.5.3.3	50 条	製品の状態の識別		
7.5.4	51 条	製品受領者の物品		
7.5.5	52	製品の保持、		
★7.5.5.1	72 条の 2	医療機器の販売業者等における品質確保		
7.6	53 条	設備及び器具の管理		
8		測定、分析及び改善		
8.1	54 条	一般		
8.2		監視及び測定		
8.2.1	55 条	製品受領者の意見		
8.2.2	56 条	内部監査		
8.2.3	57 条	工程の監視及び測定		
8.2.4		製品の監視及び測定		
8.2.4.1	58 条	一般要求事項		
★8.2.4.1.1	72 条の 2	市場への出荷判定記録及び出荷判定責任者の権限		
8.2.4.2	59 条	特定医療機器固有の要求事項		
8.3	60 条	不適合製品の管理		
★8.3.1	72 条の 2	回収		
8.4	61 条	データの分析		
8.5		改善		
8.5.1	62 条	一般		
★8.5.1.1	69 条、70 条、 72 条	不具合報告等の管理		
8.5.2	63 条	是正措置		
8.5.3	64	予防措置		

適用：○、外部委託：委託、非適用：－

QMS 省令第 3 章で要求する事項（ISO13485:2003 との差分）：★

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
第 1 章 総則	
<p>(趣旨)</p> <p>第 1 条 この省令は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下「法」という。）第 23 条の 2 の 5 第 2 項第 4 号（第 23 条の 2 の 17 第 5 項において準用する場合を含む。以下同じ。）及び第 80 条第 2 項に規定する厚生労働省令で定める基準を定めるものとする。</p>	特になし。
<p>(定義)</p> <p>第 2 条 この省令で「製造販売業者等」とは、医療機器又は体外診断用医薬品（以下「医療機器等」という。）の製造販売業者（法第 23 条の 2 の 17 第四項に規定する選任外国製造医療機器等製造販売業者（以下「選任外国製造医療機器等製造販売業者」という。）及び法第 23 条の 3 第 1 項の規定により選任された指定高度管理医療機器等の製造販売業者（以下「選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」という。）を除く。）、法第 23 条の 2 の 17 第 4 項に規定する外国製造医療機器等特例承認取得者（以下「外国製造医療機器等特例承認取得者」という。）又は法第 23 条の 2 の 23 第一項に規定する外国指定高度管理医療機器製造等事業者（以下「外国指定高度管理医療機器製造等事業者」という。）をいう。</p> <p>2 この省令で「製品」とは、構成部品等からなり、製造所の製造工程を経た物（製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの（以下「中間製品」という。）を含む。以下同じ。）をいう。</p> <p>3 この省令で「構成部品等」とは、製造工程において使用される部品、組立品（製品に使用されるものに限る。）、原料、材料、容器、被包、表示物（添付文書を含む。以下同じ。）等であって、製品の一部となるもの及び製品のソフトウェア（法第 2 条第 13 項に規定する医療機器プログラムを除く。）をいう。</p> <p>4 この省令で「製造用物質」とは、製造工程において中間製品に使用される物（製品の一部となるものを除く。）をいう。</p> <p>5 この省令で「ロット」とは、一の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品、製造用物質及び構成部品等（以下「製品等」という。）の一群をいう。</p> <p>6 この省令で「滅菌製品」とは、製造工程において滅菌される医療機器等をいう。</p> <p>7 この省令で「施設」とは、品質管理監督システムに含まれる製品実現に係る施設（製造所を含む。）をいう。</p> <p>8 この省令で「バリデーション」とは、施設の構造設備並びに手順、工程その他の製造管理及び品質管理の方法（以下「製造手順等」という。）が期待される結果を与えることを検証し、これを文書とすることをいう。</p> <p>9 この省令で「清浄区域」とは、製造作業を行う場所（以下「作業所」という。）のうち、構成部品等の秤量及び調製作業を行う場所並びに洗浄後の容器が作業所内の空気に触れる場所をいう。</p> <p>10 この省令で「無菌区域」とは、作業所のうち、無菌化された製品若しくは構成部品等又は滅菌された容器が作業所内の空気に触れる場所、容器の閉塞作業を行う場所及び無菌試験等の無菌操作を行う場所をいう。</p> <p>11 この省令で「細胞組織医療機器」とは、人又は動物の細胞又は組織から構成された医療機器をいう。</p> <p>12 この省令で「ドナー」とは、細胞組織医療機器の材料となる細胞又は組織を提供する人（臓器の移植に関する法律（平成 9 年法律第 104 号）第 6 条第 2 項に規定する脳死した者の身体に係るものを除く。）をいう。</p> <p>13 この省令で「ドナー動物」とは、細胞組織医療機器の材料となる細胞又は組織を提供する動物をいう。</p> <p>14 この省令で「工程入力情報」とは、ある工程を実施するに当たって提供される、製造管理及び品質管理のために必要な情報等をいう。</p>	特になし。

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>15 この省令で「工程出力情報」とは、ある工程を実施した結果得られる情報等をいう。</p> <p>16 この省令で「管理監督者」とは、製造販売業者等の品質管理監督システムに係る業務を最上位で管理監督する役員等をいう。ただし、第82条及び第83条において読み替えて準用する第2章から第5章までにおいては、製造業者の品質管理監督システムに係る業務を最上位で管理監督する役員等をいう。</p> <p>17 この省令で「製品受領者」とは、製品の市場出荷後に当該製品を取り扱う全ての者をいう。ただし、第82条及び第83条において読み替えて準用する第2章から第5章までにおいては、製品の製造業者からの出荷後に当該製品を取り扱う全ての者をいう。</p> <p>18 この省令で「品質方針」とは、製品の品質を確保するために管理監督者が定め、表明する基本的な方針をいう。</p> <p>19 この省令で「品質管理監督システム」とは、製造販売業者等が品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。ただし、第82条において読み替えて準用する第2章から第5章までにおいては、製造業者が品質に関して製造所の管理監督を行うためのシステムを、第83条において読み替えて準用する第2章から第5章までにおいては、製造業者が品質に関して管理監督を行うためのシステムをいう。</p> <p>20 この省令で「照査」とは、設定された目標を達成する上での妥当性及び有効性を判定することをいう。</p> <p>21 この省令で「資源」とは、個人の有する知識及び技能並びに技術、設備その他の施設における業務に活用される資源をいう。</p> <p>22 この省令で「業務運営基盤」とは、施設における業務に必要な施設、設備及びサービスの体系をいう。</p> <p>23 この省令で「製品実現」とは、開発の段階から製品の出荷及びこれに附帯するサービスの提供に至るまでに行われる一連の業務をいう。</p> <p>24 この省令で「追跡可能性」とは、履歴、適用又は所在を追跡できる状態にあることをいう。</p> <p>25 この省令で「通知書」とは、製品の受渡し時に提供した情報を補足し、又は製品の使用、改造、返却及び破棄において採るべき措置について助言するために、製品の受渡しの後に発行される文書をいう。</p> <p>26 この省令で「特別採用」とは、製品に係る要求事項に適合していない製品について、その製品の製造管理及び品質管理に支障がなく、薬事に関する法令又はこれらに基づく命令若しくは処分（以下「法令の規定等」という。）に適合することを適切に確認した上で、その使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの許可又は出荷の決定を行うことをいう。</p>	
<p>(適用の範囲)</p> <p>第3条 製造販売業者等は、第2章及び第3章の規定に基づき、製品の製造管理及び品質管理を行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、生物由来製品たる医療機器（以下「生物由来医療機器」という。）、法第43条第2項の厚生労働大臣の指定する医療機器及び細胞組織医療機器（以下「生物由来医療機器等」という。）に係る製品の製造管理及び品質管理については、第2章及び第3章の規定のほか、第4章の規定に基づき行わなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、放射性医薬品（放射性医薬品の製造及び取扱規則（昭和36年厚生省令第4号）第1条第1号に規定する放射性医薬品をいう。）たる体外診断用医薬品（以下「放射性体外診断用医薬品」という。）に係る製品の製造管理及び品質管理については、第2章及び第3章の規定のほか、第5章の規定に基づき行わなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>第2章 医療機器等の製造管理及び品質管理に係る基本的要求事項</p>	
<p>第1節 通則</p>	
<p>(適用)</p> <p>第4条 法第23条の2の5第1項に規定する医療機器及び体外診断用</p>	<p>(1) 組織で実行する活動又はその品質マネジメントシステムが適用される</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>医薬品並びに法第23条の2の23第1項に規定する指定高度管理医療機器等以外の医療機器等に係る製品については、第30条から第36条までの規定を適用しない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製品に係る医療機器等の特性により、この章の第5節のいずれかの規定を適用することができない場合においては、当該規定をその品質管理監督システムに適用しないことができる。</p> <p>3 製造販売業者等は、前2項の規定のいずれかに該当する場合には、当該製品に係る品質管理監督システムを規定する文書（以下「品質管理監督システム基準書」という。）にその旨を記載しなければならない。</p>	<p>医療機器の性質のため、箇条6、7、8の要求事項のいずれかが適用できない場合には、そのような要求事項は含める必要はない。その場合、該当する全ての箇条について、4.2.2に示すようにその理由を文書化する。</p>
第2節 品質管理監督システム	
<p>（品質管理監督システムに係る要求事項）</p> <p>第5条 製造販売業者等は、この章の規定に従って、品質管理監督システムを確立し、文書化し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる業務を行わなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムに必要な工程（以下この章において単に「工程」という。）の内容（当該工程により達成される結果を含む。）を明らかにするとともに、当該工程のそれぞれについて、各施設の関与の態様を明確にすること。</p> <p>二 工程の順序及び相互の関係を明確にすること。</p> <p>三 工程の実施及び管理の実効性の確保に必要な判定基準及び方法を明確にすること。</p> <p>四 工程の実施、監視及び測定に必要な資源及び情報が利用できるようにすること。</p> <p>五 工程を監視し、測定し、及び分析すること。</p> <p>六 工程について、第1号の結果を得るために、及び実効性を維持するために所要の措置を採ること。</p> <p>3 製造販売業者等は、工程を、この章の規定に従って管理監督しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、製品に係る要求事項（法令の規定等を含む。以下「製品要求事項」という。）への適合性に影響を及ぼす工程を外部委託することとしたときは、当該工程が管理されているようにしなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項の工程の管理の在り方を、品質管理監督システムの中で明確に規定しなければならない。</p>	<p>(4.1.1) 引き受けている役割を文書化する。 ○文書化の方法として、例えば、7条の品質管理監督システム基準書、6条の製品標準書、72条の2の取決め書等に追記しておくことが考えられる。 ○例えば受託滅菌業者が単独の品質管理監督システムを確立している場合、登録製造所として組織が引き受ける具体的役割を品質管理監督システム基準書に文書化しておくことが考えられる。</p> <p>(4.1.2) リスクに基づくアプローチを適用する。 ○リスクに基づくアプローチは、第26条（製品実現計画）で求める製品実現に係る工程（プロセス）における製品のリスクマネジメント（ISO14971等に基づき作成する手順に従い実施するリスクマネジメント）に限らない。 ○リスクに基づくアプローチは、例えば、第23条（能力、認識及び教育訓練）の教育訓練の程度の決定、その措置の実効性の評価、第37条（購買工程）の供給者並びに購買物品に適用される管理の方法及び程度の決定、第60条（不適合製品の管理）の不適合に対する措置の決定、第63条（是正措置）の不適合による影響に応じた適切な措置の決定、第64条（予防措置）の起こりうる問題の影響に応じた適切な措置の決定、第65条（登録製造所の品質管理監督システム）の登録製造所の必要な管理の方法、第72条（国内品質業務運営責任者）の変更情報や品質情報を得た場合の必要な措置の決定等その他全ての工程において、リスクに基づき管理することが求められていると考えられる。 ○取り扱う製品のリスクや各社の体制等に応じて、実態にあった管理をすることが望ましい。</p> <p>(4.1.4) プロセスの変更時には QMS 及び製造する製品への影響を評価し、規格及び適用される規制要求事項に従って管理する。 ○工程（プロセス）の変更時には、影響評価を行い、承認等事項や JIS 等の要求事項を考慮し、一部変更承認等申請、軽微変更届等の必要な手続き等を実施できる管理体制を整えておくが望ましい。なお、製造販売業者においては、製造所の変更についても把握することが求められる。 ○当該事項は第14条（品質管理監督システム計画の策定）、第36条（設計開発の変更の管理）、第62条（改善）及び第72条（国内品質業務運営責任者）等に関連する要求事項である。</p> <p>(4.1.5) アウトソースしたプロセスの管理の程度を 7.4 項の要求事項を満たすために関連するリスク及び外部組織の能力にみあったものとする。 ○リスクに基づくアプローチの一例であると考えられる。 ○当該事項は第37条（購買工程）に関連する要求事項である。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
	<p>(4.1.5) 外部組織との文書化された取決め書を管理する。</p> <p>○文書化し合意した取決め書とは、例えば、第 72 条の 2（その他の遵守事項）に規定する取決め書等が考えられる。</p> <p>○当該事項は第 72 条の 2（その他の遵守事項）、第 38 条（購買情報）に関連する要求事項である。</p> <p>(4.1.6) QMS で使用するコンピュータソフトウェアの適用のバリデーシヨンの手順を文書化する。初回の使用前及び変更時に実施し、記録を作成する。バリデーシヨンの活動はリスクを考慮したものとする。</p> <p>○製造や検査に使用するソフトウェア、ERP（Enterprise Resource Planning）、MES（Manufacturing Execution System）、文書管理システム、苦情処理システム等に使用するソフトウェア、スプレッドシート等が該当すると考えられる。</p> <p>○例えば、ソフトウェア導入時に入力に対して出力が適切であるか等の確認はソフトウェアの適用のバリデーシヨンの活動に該当しうる。</p> <p>○当該事項は第 45 条（製造工程等のバリデーシヨン）、第 53 条（設備及び器具の管理）等に関連する要求事項である。</p>
<p>（品質管理監督システムの文書化）</p> <p>第 6 条 製造販売業者等は、前条第一項の規定により作成する品質管理監督システムに係る文書に、次に掲げる事項（限定第三種医療機器製造販売業者（一般医療機器のうち製造管理又は品質管理に注意を要するものとして厚生労働大臣が指定する医療機器以外の医療機器（以下「限定一般医療機器」という。）のみを製造販売する製造販売業者をいう。以下同じ。）にあつては、第 1 号を除く。）を記載しなければならない。</p> <p>一 品質方針及び品質目標</p> <p>二 品質管理監督システムの基準</p> <p>三 各施設における工程について、実効性のある計画的な実施及び管理がなされるようにするために必要な事項</p> <p>四 この章に規定する手順及び記録</p> <p>五 その他薬事に関する法令の規定により文書化することが求められる事項</p> <p>2 製造販売業者等は、製品ごとに、その仕様及び品質管理監督システムに係る要求事項を規定し、又はこれらの内容を明確にした文書（以下「製品標準書」という。）を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品標準書において、各施設における当該製品に係る製造工程の全てを定めるとともに、第四十二条第一項の設置及び第四十三条第一項の業務を行う場合においては、その業務の内容について定めなければならない。</p>	<p>(4.2.3) 次の事項を含む医療機器ファイル（Medical device file）を製品ごと又は医療機器のファミリー（安全、使用目的、機能に関して同等の基本的設計及び性能特性を有する一群の医療機器）ごとに作成する。</p> <p>a) 医療機器の一般的な記述、意図する用途／目的及びラベリング</p> <p>b) 製品仕様</p> <p>c) 製造、保管、取扱い及び配送の手順、仕様</p> <p>d) 監視及び測定の手順</p> <p>e) 据付けに係る要求事項（該当する場合）</p> <p>f) サービスに係る手順（該当する場合）</p> <p>○第 6 条（品質管理監督システムの文書化）で要求される製品標準書が相当すると考えられる。</p>
<p>（品質管理監督システム基準書）</p> <p>第 7 条 製造販売業者等は、次に掲げる事項を記載した品質管理監督システム基準書を作成し、維持しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムの範囲（適用を除外する事項又は非適用とする事項がある場合においては、その詳細及びそれを正当とする理由を含む。）</p> <p>二 品質管理監督システムのために作成した手順書（確立した手順を記載した文書をいう。以下同じ。）の内容又は当該手順書の文書番号その他参照情報</p> <p>三 各工程の相互の関係</p> <p>2 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、品質管理監督システム基準書に、当該品質管理監督システムに係る文書の体系の概要を記載しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>（品質管理監督文書の管理）</p> <p>第 8 条 製造販売業者等は、前 2 条その他この章に規定する文書その他品質管理監督システムを実施する上で必要な文書（記録を除く。以</p>	<p>(4.2.4 g) 文書の紛失や劣化の防止に必要な管理方法を文書化する。</p> <p>○文書の紛失や劣化の防止に必要な管理とは、例えば、文書の保管方法</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>下「品質管理監督文書」という。)を管理しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる業務に必要な管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督文書を発行するに当たり、当該品質管理監督文書の妥当性を照査し、その発行を承認すること。</p> <p>二 品質管理監督文書について所要の照査を行い、更新を行うに当たり、その更新を承認すること。</p> <p>三 品質管理監督文書の変更内容及び最新の改訂状況が識別できるようにすること。</p> <p>四 品質管理監督文書を改訂した場合は、当該品質管理監督文書の改訂版を利用できるようにすること。</p> <p>五 品質管理監督文書が読みやすく、容易に内容を把握することができる状態にあることを確保すること。</p> <p>六 外部で作成された品質管理監督文書を識別し、その配付を管理すること。</p> <p>七 廃止した品質管理監督文書が意図に反して使用されることを防止すること。当該文書を保持する場合においては、その目的にかかわらず、廃止されたものであることが適切に識別できるようにしておくこと。</p> <p>3 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、品質管理監督文書の変更にあたっては、当該変更の決定の根拠となる情報を入手することができる立場にある、当該品質管理監督文書を最初に承認した部門又はその他のあらかじめ指定した部門に、当該品質管理監督文書への変更を照査させ、当該部門の承認を得ることとしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、品質管理監督文書又はその写しを、少なくとも一部、第67条で定める期間保管しなければならない。</p>	<p>（鍵のついた所定の棚での保管、ファイリングの方法等）を定めることや、文書を電磁的に管理する場合にはそのバックアップ等必要な管理方法を定めること等が考えられる。なお、電磁的管理の方法については、逐条解説第85条、平成17年4月1日付厚労生労働省医薬食品局長通知「医薬品等の承認又は許可等に係る申請等における電磁的記録及び電子署名の利用について」を参照することが望ましい。</p>
<p>（記録の管理）</p> <p>第9条 製造販売業者等は、この章に規定する要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性のある実施を実証するため、読みやすく容易に内容を把握することができ、かつ、検索することができるように記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の記録の識別、保管、保護、検索、保管期間及び廃棄についての所要の管理方法に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第1項の記録を、第68条で定める期間保管しなければならない。</p>	<p>(4.2.5) 記録のセキュリティ、インテグリティに関して必要な手順を文書化する。記録の変更を識別する。</p> <p>○セキュリティ、データインテグリティ（データの完全性）に関する手順とは、例えば、記録の一貫性が分かるよう日付及びページ番号等を付与すること、記録を修正した場合に修正箇所等が分かるように修正すること、意図していないアクセスから制限すること等が考えられる。</p> <p>(4.2.5) 規制要求事項に従い記録に含まれる機密健康情報を保護するための方法を定める。</p> <p>○機密健康情報の保護については、「個人情報の保護に関する法律」（平成15年法律第57号）に基づき管理する必要があると考えられる。</p>
<p>第3節 管理監督者の責任</p>	
<p>（管理監督者の関与）</p> <p>第10条 管理監督者は、品質管理監督システムの確立及び実施並びにその実効性の維持に責任をもって関与していることを、次に掲げる業務（限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者にあつては、第4号及び第5号に掲げる業務に限る。）を行うことによって実証しなければならない。</p> <p>一 品質方針を定めること。</p> <p>二 品質目標が定められているようにすること。</p> <p>三 第18条第1項に規定する照査を実施すること。</p> <p>四 資源が利用できる体制を確保すること。</p> <p>五 法令の規定等及び製品要求事項のうち製品受領者が要求する事項（以下「製品受領者要求事項」という。）（限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者にあつては、法令の規定等に限る。）に適合することの重要性を、全ての施設に周知すること。</p>	<p>特になし。</p>
<p>（製品受領者の重視）</p> <p>第11条 管理監督者（限定第三種医療機器製造販売業者の管理監督者を除く。次条から第14条まで、第16条及び第18条において同</p>	<p>特になし。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>じ。)は、製品受領者要求事項が明確にされ、かつ、製品が当該製品受領者要求事項に適合しているようにしなければならない。</p>	
<p>(品質方針)</p> <p>第12条 管理監督者は、品質方針が次に掲げる条件に適合しているようにしなければならない。</p> <p>一 製品の品質に係る製造販売業者等の意図に照らし適切なものであること。</p> <p>二 要求事項への適合及び品質管理監督システムの実効性の維持について、管理監督者が責任をもって関与することを規定していること。</p> <p>三 品質目標の策定及び照査に当たっての枠組みとなるものであること。</p> <p>四 全ての施設に周知され、理解されていること。</p> <p>五 妥当性を維持するために照査されていること。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(品質目標)</p> <p>第13条 管理監督者は、各施設において、各部門及び各階層に応じた品質目標(製品要求事項への適合のために必要な目標を含む。)が定められているようにしなければならない。</p> <p>2 前項の品質目標は、その達成状況を評価しうるものであって、かつ、品質方針との整合性のとれたものとしなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(品質管理監督システムの計画の策定)</p> <p>第14条 管理監督者は、品質管理監督システムが第5条の規定及び品質目標に適合するよう、その実施に当たっての計画が策定されているようにしなければならない。</p> <p>2 管理監督者は、品質管理監督システムの変更を計画し、実施する場合には、品質管理監督システムが不備のないものであることを維持しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(責任及び権限)</p> <p>第15条 管理監督者は、全ての施設において、各部門及び当該部門の構成員に係る責任及び権限が定められ、文書化され、周知されているようにしなければならない。</p> <p>2 管理監督者は、品質に影響を及ぼす業務を管理監督し、実施し、又は検証する者の全てについて、相互の関係を定め、当該職務を行うために必要な独立性を確保するとともに、必要な責任及び権限が与えられているようにしなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(管理責任者)</p> <p>第16条 管理監督者は、製造販売業者等の役員、管理職の地位にある者その他これに相当する者のうちから製造販売業者等の品質管理監督システムの実施及び維持の責任者(以下「管理責任者」という。)を任命しなければならない。</p> <p>2 管理監督者は、管理責任者に、次に掲げる業務に係る責任及び権限を与えなければならない。</p> <p>一 工程が確立され、実施されるとともに、その実効性が維持されているようにすること。</p> <p>二 品質管理監督システムの実施状況及びその改善の必要性について管理監督者に報告すること。</p> <p>三 全ての施設において、法令の規定等及び製品受領者要求事項についての認識が向上するようにすること。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(内部情報伝達)</p> <p>第17条 管理監督者は、各施設内及び各施設間において、適切に情報の伝達が行われる仕組みを確立するとともに、品質管理監督システムの実効性に関わる情報交換が確実に行われることを担保しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(管理監督者照査)</p> <p>第18条 管理監督者は、品質管理監督システムについて、その妥当性及び実効性の維持を確認するための照査(品質管理監督システム(品質方針及び品質目標を含む。)の改善又は変更の必要性の評価を含む。以下「管理監督者照査」という。)を、あらかじめ定めた間隔で</p>	<p>(5.6.1) マネジメントレビューの手順を文書化する。 ○文書化の方法として、例えば品質管理監督基準書等に必要な事項(間隔、出席者等)を規定することが考えられる。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、管理監督者照査の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	
<p>(管理監督者照査に係る工程入力情報)</p> <p>第19条 管理監督者照査は、次に掲げる工程入力情報に基づき行わなければならない。</p> <p>一 監査の結果</p> <p>二 製品受領者からの意見</p> <p>三 工程の実施状況及び製品要求事項（限定一般医療機器に係る製品にあっては、工程の実施状況に限る。）への適合性</p> <p>四 是正措置（不適合（この省令に規定する要求事項等に適合しないことをいう。以下同じ。）の再発を防止するために不適合の原因を除去する措置をいう。以下同じ。）及び予防措置（起こり得る不適合の発生を防止するために、その原因を除去する措置をいう。以下同じ。）の状況</p> <p>五 従前の管理監督者照査の結果を受けて採った措置</p> <p>六 品質管理監督システムに影響を及ぼすおそれのある変更</p> <p>七 部門、構成員等からの改善のための提案</p> <p>八 前回の管理監督者照査の後において、新たに制定され、又は改正された薬事に関する法令の規定</p>	<p>(5.6.2)</p> <p>マネジメントレビューへのインプットに次の関連情報を含める。</p> <p>a) フィードバック、b) 苦情処理、c) 規制当局への報告、d) 監査、e) プロセスの監視及び測定、f) 製品の監視及び測定、g) 是正処置、h) 予防処置、i) 前回までのマネジメントレビューの結果に対するフォローアップ、j) QMS に影響を及ぼす可能性のある変更、k) 改善のための提案、l) 新しい又は改正された規制要求事項</p> <p>○フィードバックには、例えば、製品受領者、製造所、供給者等から収集する情報が考えられる。</p> <p>○規制当局への報告には、例えば、法第 68 条の 10 に基づく副作用等の報告、法第 68 条の 11 の規定に基づく回収報告又は法第 68 条の 24 の規定に基づく感染症定期報告等の厚生労働大臣への報告が含まれる。</p> <p>(5.6.3)</p> <p>次の事項に関する決定及び処置事項を含むマネジメントレビューのアウトプットの記録を作成する。（レビューしたインプットを含む。）</p> <p>a) QMS とその工程（プロセス）の適切性、妥当性、有効性の維持、b) 製品の改善、c) 規制要求事項への対応に必要な変更、d) 資源の必要性</p> <p>○第 19 条（管理監督者照査に係る工程入力情報）に関する報告資料等も記録の一部として保管する必要があると考えられる。</p>
<p>(管理監督者照査に係る工程出力情報)</p> <p>第20条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、管理監督者照査から次に掲げる事項（限定一般医療機器に係る製品にあっては、第2号に掲げる事項を除く。）に係る情報を得て、所要の措置を採らなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システム及び工程の実効性の維持に必要な改善</p> <p>二 製品受領者要求事項に関連した製品の改善</p> <p>三 次条に規定する必要な資源</p>	<p>(5.6.3)</p> <p>次の事項に関する決定及び処置事項を含むマネジメントレビューのアウトプットの記録を作成する。（レビューしたインプット事項を含む。）</p> <p>a) QMS とその工程（プロセス）の適切性、妥当性、有効性の維持、b) 製品の改善、c) 規制要求事項への対応に必要な変更、d) 資源の必要性</p> <p>○規制要求事項の変更等があった場合に必要な措置が採れる体制を構築することが望ましい。</p>
<p>第四節 資源の管理監督</p>	
<p>(資源の確保)</p> <p>第21条 製造販売業者等は、次に掲げる業務に必要な資源を明確にし、確保しなければならない。</p> <p>一 品質管理監督システムを実施するとともに、その実効性を維持すること。</p> <p>二 法令の規定等及び製品受領者要求事項（限定第三種医療機器製造販売業者にあっては、法令の規定等に限る。）に適合すること。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(品質業務従事者の能力)</p> <p>第22条 製造販売業者等は、製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する全ての者について、関連する教育訓練、技能及び経験に基づき、業務に必要な能力を有することを担保しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(能力、認識及び教育訓練)</p> <p>第23条 製造販売業者等は、次に掲げる業務（限定第三種医療機器製造販売業者にあっては、第三号に掲げる業務を除く。）を行わなければならない。</p> <p>一 製品の品質に影響を及ぼす業務に従事する者にどのような能力が必要かを明確にすること。</p> <p>二 前号の能力を取得させるために教育訓練の実施その他の措置を採ること。</p> <p>三 前号の措置の実効性を評価すること。</p> <p>四 全ての構成員が、自らの業務の意味及び重要性を認識するとともに、品質目標の達成に向けて自らの貢献の方途を認識しているようにすること。</p> <p>五 構成員の教育訓練、技能及び経験について適切な記録を作成し、</p>	<p>(6.2)</p> <p>要員の力量の確立、必要な教育訓練の提供、認識を確実にするためのプロセスを文書化する。</p> <p>(6.2)</p> <p>必要な力量の維持のため教育訓練又は他の処置をとる。</p> <p>○必要な力量の維持のための教育訓練とは、例えば、定期的な教育訓練や長期休暇から復帰した構成員に対しての教育訓練等が考えられる。その教育訓練の程度は各社でその業務に見合ったものとするのが望ましい。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>これを保管すること。</p> <p>(業務運営基盤)</p> <p>第24条 製造販売業者等は、各施設の建物、作業室及びこれらに附属する水道その他の設備、工程に係る設備（ソフトウェアを含む。）、輸送、情報の伝達等製品の製造を支援するサービスその他の製品要求事項への適合の達成に必要な業務運営基盤を明確にし、提供し、維持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、業務運営基盤の保守業務又はその欠如が製品の品質に影響を及ぼすおそれがある場合においては、当該保守業務に係る要求事項（保守業務の頻度に係る要求事項を含む。）を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。ただし、限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、当該保守業務について適切な運用を確立するとともに、これを文書化すれば足りるものとする。</p> <p>3 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、業務運営基盤の保守業務に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(6.3)</p> <p>製品要求事項への適合を達成し、製品の混同を防止し、秩序だった製品の取扱いを保証するために必要なインフラストラクチャの要求事項を文書化する。</p> <p>○部品のピッキング（取り揃え）、製造工程内の部品・製品の運搬、部品・製品の在庫及び出庫管理等に使用する業務運営基盤に必要な仕様を文書化することが求められていると考えられる。</p> <p>○当該事項は第47条（識別）、第48条（追跡可能性の確保）、第52条（製品の保持）等が関連すると考えられる。</p>
<p>(作業環境)</p> <p>第25条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条から第36条までにおいて同じ。）は、製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。以下この条から第36条までにおいて同じ。）を製品要求事項に適合させるために必要な作業環境を明確にし、管理監督しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、構成員と製品等又は作業環境との接触が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある工程については、構成員の健康状態、清浄の程度並びに作業衣等に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。ただし、第41条第1項第1号又は第2号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。</p> <p>3 製造販売業者等は、作業環境の条件が製品の品質に悪影響を及ぼすおそれがある工程については、当該作業環境の条件に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、当該作業環境の条件を監視し、管理するための手順又は作業指図に係る体系を確立し、かつ、これらを文書化しなければならない。ただし、第41条第1項第1号又は第2号の規定により製品の清浄化が行われる場合において、当該清浄化工程よりも前の工程についてはこの限りでない。</p> <p>4 製造販売業者等は、特殊な作業環境の条件下で一時的に作業することが求められる全ての構成員について、第23条第2号に規定する教育訓練を受けさせ、又は同号に規定する教育訓練を受けた構成員に監督させなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、他の製品等、作業環境又は構成員の汚染を防止するために、汚染された又は汚染された可能性のある製品等の管理（第47条第3項の規定による識別を含む。）に関する実施要領を策定し、当該実施要領に基づく適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p>	<p>(6.4.2)</p> <p>滅菌医療機器について、組立て、包装プロセス等における微生物又は微粒子による汚染管理の要求事項を文書化し、清浄性を維持する。</p> <p>○バイオバーデンの測定には JIS T 11737-1 を、微粒子については ISO 14644-1(JIS B 9920)を参照し、それぞれ対応することが望ましい。</p>
<p>第5節 製品実現</p>	
<p>(製品実現計画)</p> <p>第26条 製造販売業者等は、製品実現に必要な工程について、計画を策定するとともに、確立しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の計画（以下「製品実現計画」という。）と、品質管理監督システムに係るその他の工程等に係る要求事項との整合性を確保しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品実現計画の策定に当たっては、次に掲げる事項を、明確化しなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る品質目標及び製品要求事項</p>	<p>特になし。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>二 当該製品に固有の工程、当該工程に係る文書の策定及び所要の資源の確保の必要性</p> <p>三 所要の検証、バリデーション、監視、測定及び試験検査に係る業務であって当該製品に固有のもの並びに製品の出荷の可否を決定するための基準（以下「出荷可否決定基準」という。）</p> <p>四 製品実現に係る工程及びその結果としての製品が製品要求事項に適合していることを実証するために必要な記録</p> <p>4 製品実現計画は、製造販売業者等が当該製品実現計画を実行するに当たって適した形式で作成しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての工程における製品のリスクマネジメントに係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、リスクマネジメントに係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	
<p>（製品要求事項の明確化）</p> <p>第27条 製造販売業者等は、次に掲げる事項を製品要求事項として明確にしなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る製品受領者要求事項（製品受領者への製品の送達及び製品受領者が製品を受領した後の業務に係る要求事項を含む。）</p> <p>二 製品受領者が明示してはいないものの、製品受領者が当該製品についてあらかじめ指定し、又は意図した用途であって、製造販売業者等にとって既知のものに必要な要求事項</p> <p>三 法令の規定等のうち、当該製品に関するもの</p> <p>四 その他製造販売業者等が必要と判断した当該製品に係る要求事項</p>	<p>(7.2.1)</p> <p>製品要求事項として、医療機器の有効で安全な使用を保証するために必要なユーザーへの教育訓練を明確にする。</p>
<p>（製品要求事項の照査）</p> <p>第28条 製造販売業者等は、製品の供給に関与するに当たって、あらかじめ、製品要求事項の照査を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の照査を実施するに当たっては、次に掲げる事項を確認しなければならない。</p> <p>一 当該製品に係る製品要求事項が定められ、文書化されていること。</p> <p>二 製品受領者との取決め又は製品受領者からの指示における要求事項が従前に提示されたものと相違する場合においては、当該相違点について、製品受領者と合意していること。</p> <p>三 各施設が、定められた要求事項に適合する能力を有していること。</p> <p>3 製造販売業者等は、第1項の照査の結果に係る記録及び当該照査の結果に基づき採った措置に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、製品受領者が要求事項を書面で示さない場合においては、当該要求事項を受諾するに当たり、あらかじめ、その製品受領者要求事項の内容を確認しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品要求事項が変更された場合においては、関連する文書が改訂されるようにするとともに、関連する構成員に対し、変更後の製品要求事項を確実に周知し、理解させなければならない。</p>	<p>(7.2.2 d)</p> <p>製品要求事項のレビューとして、要求事項により明確にされた全てのユーザーへの教育が可能であるか、可能となるように計画していることを確実にする。</p>
<p>（製品受領者との間の情報等の交換）</p> <p>第29条 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関する製品受領者との間の相互の情報又は意見の交換のための実効性のある方法を明確にし、これを実施しなければならない。</p> <p>一 製品情報</p> <p>二 問合せ、契約及び注文の取扱い（これらの変更を含む。）</p> <p>三 製品受領者からの意見（苦情を含む。）</p> <p>四 第62条第2項に規定する通知書</p>	<p>(7.2.3)</p> <p>顧客とのコミュニケーションを図るための方法を計画し文書化する。</p> <p>○第29条（製品受領者との間の情報等の交換）3号及び4号については、第55条（製品受領者の意見）、第62条（改善）の要求事項に基づき既に文書化されていると考えられる。</p> <p>(7.2.3)</p> <p>適用される規制要求事項に従い規制当局とコミュニケーションを行う。</p> <p>○規制当局との情報等の交換（コミュニケーション）には、例えば、回収、不具合情報等の行政への報告等が考えられる。</p>
<p>（設計開発計画）</p> <p>第30条 製造販売業者等は、製品の設計開発のための手順を確立し、</p>	<p>(7.3.8)</p> <p>設計移管に関する手順を文書化し、移管の結果と結論の記録を作成す</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発の計画（以下「設計開発計画」という。）を策定するとともに、設計開発を管理しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発計画の策定において、次に掲げる事項を明確にしなければならない。</p> <p>一 設計開発の段階</p> <p>二 設計開発の各段階における適切な照査、検証、バリデーション及び設計移管業務（設計開発からの工程出力情報について、あらかじめ、実際の製造に見合うものであるかどうかについて検証した上で、製造工程に係る仕様とする業務をいう。）</p> <p>三 設計開発に係る部門又は構成員の責任及び権限</p> <p>4 製造販売業者等は、実効性のある情報又は意見の交換並びに責任及び権限の明確な割当てがなされるようにするために、設計開発に関与する各者間の連絡を管理監督しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、設計開発計画を文書化し、設計開発の進行に応じ適切に更新しなければならない。</p>	<p>る。</p> <p>○第 30 条（設計開発計画）第 1 項に基づき既に手順書を作成し、設計検証、設計バリデーション活動等と連動して実施し、記録している場合には、別途手順書及び記録の作成を求めているものではないと考えられる。</p> <p>(7.3.10) 個々の医療機器又は医療機器ファミリーについて、設計・開発ファイルを維持する。</p> <p>○一連の設計開発に係る記録の保管管理する方法を明確にすることが望ましい。</p>
<p>（設計開発への工程入力情報）</p> <p>第 3 1 条 製造販売業者等は、設計開発を行う場合にあっては、製品要求事項に関連した次に掲げる設計開発への工程入力情報を明確にするとともに、当該工程入力情報に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>一 意図した用途に応じた機能、性能及び安全性に係る製品要求事項</p> <p>二 従前の類似した設計開発から得られた情報であって、当該設計開発への工程入力情報として適用可能な要求事項</p> <p>三 第 2 6 条第 5 項に規定するリスクマネジメントに係る工程出力情報たる要求事項</p> <p>四 法令の規定等に基づく要求事項</p> <p>五 その他設計開発に必須の要求事項</p> <p>2 製造販売業者等は、前項に規定する設計開発への工程入力情報について、その妥当性を照査し、承認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第 1 項各号に掲げる要求事項について、漏れがなく、不明確ではなく、かつ、互いに相反することがないようにしなければならない。</p>	<p>(7.3.3) 設計開発へのインプットにユーザビリティに関する要求事項を含める。</p> <p>○ユーザビリティについて IEC62366-1 を参照することが望ましい。</p>
<p>（設計開発からの工程出力情報）</p> <p>第 3 2 条 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報を、設計開発への工程入力情報と対比した検証を可能とする形式にしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発から工程の次の段階に進むことを許可するに当たり、あらかじめ、当該設計開発からの工程出力情報について承認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報について、次に掲げる条件に適合するものとしなければならない。</p> <p>一 前条に規定する設計開発への工程入力情報たる要求事項に適合するものであること。</p> <p>二 購買、製造及びサービスの提供のために適切な情報を提供するものであること。</p> <p>三 出荷可否決定基準を含み、又は当該出荷可否決定基準を参照できるものであること。</p> <p>四 製品の安全かつ適正な使用方法又は操作方法に不可欠な当該製品の特性を規定しているものであること。</p> <p>4 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>（設計開発照査）</p> <p>第 3 3 条 製造販売業者等は、設計開発について、その適切な段階において、設計開発計画に従い、次に掲げる事項を目的とした体系的な照査（以下「設計開発照査」という。）を実施しなければならない。</p> <p>一 設計開発の結果が全ての要求事項に適合することができるかどうかについて評価すること。</p>	<p>(7.3.5) 対象とした設計、参加者の識別及び日付も含めてレビューの結果及び全ての必要な措置の記録を維持する。</p> <p>○設計開発照査（レビュー）の記録は、例えば開発会議等の議事録が該当する場合もある。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>二 設計開発に問題がある場合においては、当該問題の内容を識別できるようにするとともに、必要な措置を提案すること。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発照査に、当該設計開発照査の対象となっている設計開発段階に関連する部門の代表者及び当該設計開発に係る専門家を参加させなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発照査の結果の記録（当該結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>	
<p>（設計開発の検証）</p> <p>第34条 製造販売業者等は、設計開発からの工程出力情報が第32条第3項第1号に掲げる条件に適合している状態を確保するために、設計開発計画に従い、検証を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の検証の結果の記録（当該検証の結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(7.3.6)</p> <p>検証方法、許容基準を含む検証計画を文書化する。また、適切な場合、サンプルサイズの根拠となる統計的手法を検証計画に含める。</p> <p>○検証計画に、検証方法、許容基準を含める必要があると考える。また、適切な場合、サンプルサイズの根拠となる統計的手法も含める必要があると考える。</p> <p>○設計開発計画として、全体を管理する計画とは別に詳細な検証計画を作成することが望ましい。</p> <p>○統計的手法ではない他の方法が妥当である場合、検証計画にそのことを示すことが望ましい。</p> <p>(7.3.6)</p> <p>意図する用途が他の医療機器に接続又はインタフェースを要求している場合、接続又はインタフェースした状態で、設計からのアウトプットが、設計へのインプットに合致していることを確認する。</p>
<p>（設計開発バリデーション）</p> <p>第35条 製造販売業者等は、設計開発された製品を、あらかじめ規定された機能若しくは性能又は意図した用途に係る要求事項に適合するものとするため、当該製品に係る設計開発計画に従い、当該設計開発のバリデーション（以下この条において「設計開発バリデーション」という。）を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、製品の出荷を行うに当たり、あらかじめ、設計開発バリデーションを完了しなければならない。ただし、当該製品に係る医療機器等の使用時の組立て若しくは設置の後でなければバリデーションを行うことができない場合においては、当該医療機器等の使用者への受渡しまでに設計開発バリデーションを行わなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、設計開発バリデーションの結果の記録（当該バリデーションの結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、設計開発に係る医療機器等が法第23条の2の5第3項に規定する厚生労働省令で定める医療機器等である場合又は法第23条の2の9第4項に規定する厚生労働省令で定める医療機器等である場合にあっては、これらの規定に基づき行う資料の収集及び作成を、設計開発バリデーションの一部として実施しなければならない。</p>	<p>(7.3.7)</p> <p>バリデーションに用いる製品の選択の根拠を記録する。</p> <p>○バリデーションに用いる製品の選択は、実際の製造工程又は実際の製造工程に相当する工程で製造された最終製品又はその形態となっている試作品等からなされ、併せて、統計的手法または他の方法を用いたサンプルサイズの根拠を記録することが望ましい。</p> <p>○設計開発において、ある特定の製品についてバリデーションを実施している場合、当該製品を選択した妥当性のある根拠を設計開発バリデーションの計画書に記載することが望ましい。</p> <p>(7.3.7)</p> <p>意図する用途が他の医療機器に接続又はインタフェースを要求している場合、接続又はインタフェースした状態で規定された適用又は意図した用途の要求事項に合致していることを確認する。</p> <p>○他の医療機器に接続又はインタフェースを要求する場合、設計開発対象製品の代表製品、および、接続又はインタフェースの対象となる他の医療機器の代表製品を選択した、妥当性のある根拠を設計開発バリデーションの計画書に記載することが望ましい。</p> <p>(7.3.7)</p> <p>適切な場合にサンプルサイズを根拠とした統計的手法を含む、方法、許容基準を含む設計バリデーション計画を文書化する。</p> <p>○設計バリデーションの計画に、バリデーション方法、許容基準、サンプルサイズの根拠を伴う統計的手法を含める必要があると考えられる。</p> <p>○設計開発計画として、全体を管理する計画とは別に詳細な設計バリデーション計画を作成することが望ましい。</p> <p>○サンプルサイズを根拠とした統計的手法を用いない場合には、バリデーション計画にその理由を明確にしておくことが望ましい。</p>
<p>（設計開発の変更の管理）</p> <p>第36条 製造販売業者等は、設計開発の変更を行った場合においては、当該変更の内容を識別できるようにするとともに、当該変更に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、設計開発の変更を実施するに当たり、あらかじめ</p>	<p>(7.3.9)</p> <p>製品の機能、性能、ユーザビリティ、安全性及び適用される規制要求事項並びにその意図した使用への変更の重大性を決定する。</p> <p>○規制要求事項に対する変更の重大性の決定には、例えば一部変更承認等申請、軽微変更届等の要否の判断等が含まれることが考えられる。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>め、照査、検証及びバリデーションを適切に行い、承認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の規定による設計開発の変更の照査の範囲を、当該変更が構成部品等及び既に出荷された製品に及ぼす影響の評価を含むものとしなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、第2項の規定による変更の照査の結果に係る記録（当該照査の結果に基づき所要の措置を採った場合においては、その記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(7.3.9) 設計開発の変更のレビューにおいて、その変更が、プロセス内又は既に出荷した構成部品及び製品並びにリスクマネジメントや製品実現プロセスのインプット又はアウトプットに与える影響を評価する。</p>
<p>（購買工程）</p> <p>第37条 製造販売業者等は、購買物品が自らの規定する購買物品に係る要求事項（以下「購買物品要求事項」という。）に適合するようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、購買物品の供給者並びに購買物品に適用される管理の方法及び程度を、当該購買物品がその後の製品実現に係る工程又は最終製品（中間製品以外の製品をいう。）に及ぼす影響に応じて定めなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、購買物品要求事項に従って購買物品を供給する能力を根拠として、購買物品の供給者を評価し、選定しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品の購買物品の供給者については、当該供給者を評価すれば足りるものとする。</p> <p>4 製造販売業者等は、購買物品の供給者の選定、評価及び再評価（限定一般医療機器に係る製品の購買物品の供給者にあつては、評価及び再評価）に係る判定基準を定めなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、第三項の評価の結果に係る記録（当該評価の結果に基づき所要の措置を採った場合においてはその記録を含む。）を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(7.4.1) 次の事項に基づき、供給者の評価及び選定の基準を定める。 a) 供給者の能力、b) 供給者のパフォーマンス、c) 品質に与える影響、d) 医療機器に付随するリスク</p> <p>○例えば、供給者で実施された監査結果、受入検査での不適合率、原材料、部品、最終製品、サービス等の購買物品の特性、購買物品が関連する医療機器のクラス分類等を踏まえて評価することが考えられる。</p> <p>(7.4.1) 供給者の監視及び再評価を計画する。購買製品が要求事項に合致する上での供給者のパフォーマンスを監視し、その結果の監視を再評価のプロセスのインプットとする。</p> <p>○例えば、受入検査等で供給者の実施状況を監視し、納期の遵守状況、受入検査（後の工程で発見したものを含む。）での不適合率等を基に供給者にかかるデータ分析の結果を評価することが考えられる。</p> <p>(7.4.1) 購買要求事項を満たさない場合、購買製品及び適用される規制要求事項への適合性に伴うリスクに見合うよう取り扱う。</p> <p>(7.4.1) 供給者の能力又はパフォーマンスの監視の結果の記録を維持する。</p>
<p>（購買情報）</p> <p>第38条 製造販売業者等は、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除き、購買物品に関する情報（以下「購買情報」という。）を明確にし、かつ、購買情報に次に掲げる購買物品要求事項を含めなければならない。</p> <p>一 購買物品、購買物品の供給者の事業所における手順、工程並びに設備及び器具に係る要求事項</p> <p>二 購買物品の供給者の構成員の適格性の確認に係る要求事項</p> <p>三 購買物品の供給者の品質管理監督システムに係る要求事項</p> <p>2 製造販売業者等は、購買物品の供給者に対し購買物品要求事項を提示するに当たり、あらかじめ、当該購買物品要求事項の妥当性を確認しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、第48条第2項の規定により手順書に定めた追跡可能性を確保した上で、関連する購買情報が記載された文書及び記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>(7.4.2) 購買情報には、適用される場合、購買製品が規定された購買要求事項を満たす能力に影響がある全ての変更について、供給者が購買製品への変更を実施する前に通知することへの書面での合意を含む。</p> <p>○書面での合意の方法として、例えば、72条の2（その他の遵守事項）の取決め書や、供給者と取り交わす納入仕様書、注文書等の購買情報に文書化しておくことが考えられる。その実施方法、程度等はリスクに基づき定めることが望ましい。</p>
<p>（購買物品の検証）</p> <p>第39条 製造販売業者等は、購買物品が購買物品要求事項に適合している状態を確保するため、試験検査その他の検証に必要な業務を定め、これを実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、自ら又は関連する製品受領者が購買物品の供給者の事業所において購買物品の検証を実施することとしたときは、当該検証の実施要領及び購買物品の供給者からの出荷の可否の決定の方法について、購買情報の中で明確にしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、前2項の検証の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(7.4.3) 検証活動の範囲は、供給者の評価と再評価の結果に基づき、購買製品に伴うリスクに見合ったものとする。</p> <p>○再評価の結果、抜き取り検査を全数検査へ変更する等の対応が考えられる。</p> <p>(7.4.3) 購買製品の変更を知り得た場合、その変更が製品実現プロセス又は製品に影響を与えるかどうか判断する。</p> <p>○当該事項は第72条（国内品質業務運営責任者）の要求事項を踏まえ対応する必要があると考えられる。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
	○製品実現工程（プロセス）への影響とは、変更された購買製品を受け入れているロットの範囲、当該購買製品を使用する最終製品の範囲の特定、既に出荷している製品の範囲、薬事上手続きの必要性等が考えられる。また、製品への影響とは、製品への品質、安全性、有効性が考えられる。
<p>(製造及びサービス提供の管理)</p> <p>第40条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この項及び第3項において同じ。）は、製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。第3項において同じ。）の製造及びサービスの提供について、計画を策定し、次に掲げる管理条件（当該製品について該当するものに限る。）の下で実施しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一 製品の特性を記述した情報が利用できること。 二 手順書、要求事項を記載した文書、作業指図書が利用できること。また、必要に応じて、参照する試料を利用でき、かつ参照する測定法を確認できること。 三 当該製造に見合う設備及び器具を使用していること。 四 監視及び測定のための設備及び器具が利用でき、かつ、当該設備及び器具を使用していること。 五 第57条から第59条までの規定に基づき監視及び測定を実施していること。 六 この省令の規定に基づき、工程の次の段階に進むことの許可、市場への出荷の決定、製品受領者への製品の送達及び製品受領者が製品を受領した後の業務を行っていること。 七 手順書等に定められた包装及び表示に係る作業を実施していること。 <p>2 製造販売業者等は、製品の各ロットについて、第48条第2項の規定により手順書に規定した程度の追跡を可能とし、かつ、製造数量及び出荷決定数量を識別できるようにした記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、製品の各ロットについて、製造数量及び出荷決定数量を識別できるようにした記録を作成し、これを保管すれば足りるものとする。</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の規定により作成した製品の各ロットについての記録を検証し、承認しなければならない。</p>	特になし。
<p>(製品の清浄管理)</p> <p>第41条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条から第51条まで及び第53条において同じ。）は、その製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。以下この条から第51条まで及び第53条において同じ。）が、次の各号のいずれかに該当する場合においては、当該製品の清浄に係る要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一 当該製造販売業者等（施設を含む。以下この条において同じ。）が清浄を行った後に、滅菌又は使用若しくは操作がなされるもの 二 当該製造販売業者等が未滅菌のまま供給（出荷を含む。次号において同じ。）し、その後、清浄化の工程を経て、滅菌又は使用若しくは操作がなされるもの 三 当該製造販売業者等が未滅菌で使用又は操作がなされるものとして供給するものであって、使用又は操作中の清浄が重要であるもの 四 当該製造販売業者等がその製造中に、製造用物質を除去することとしているもの 	<p>(7.5.2)</p> <p>製品は滅菌又は使用に先立ち洗浄できないが、使用時の清浄性が重要である場合に製品の清浄性又は汚染の管理に関する要求事項を文書化する。</p> <p>○製品の清浄性又は汚染の管理に関する要求事項は、設計開発活動及びリスクマネジメント活動を踏まえ決定されることが考えられる。</p>
<p>(設置業務)</p> <p>第42条 製造販売業者等は、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則（昭和36年厚生省令第1号。以下「施行規則」という。）第114条の55第1項に規定する設置管理医療機器に係る製品を取り扱う場合においては、他の方法によることが適切であることを文書により示すことができる場合を除</p>	特になし。

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>き、医療機器の設置及び当該設置の検証に係る可否の決定基準を含む要求事項を明確にし、当該要求事項に係る適切な運用を確立するとともに、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 前項の場合において、製品受領者要求事項により当該製造販売業者等又は当該製造販売業者等があらかじめ指定した者以外の者が医療機器の設置及び当該設置の検証を実施することができることとされている場合にあっては、当該設置及び検証を実施する者に対し、当該設置及び検証に係る要求事項を提供しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、実施された第1項の医療機器の設置及び当該設置の検証（製造販売業者等又は製造販売業者等があらかじめ指定した者が実施したものに限る。）の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	
<p>（附帯サービス業務）</p> <p>第43条 製造販売業者等は、製品の供給に附帯したサービスに係る業務（以下「附帯サービス業務」という。）の実施があらかじめ定められた要求事項である場合においては、当該業務の実施及び当該要求事項への適合状況に係る検証のための手順及び作業指図に係る体系を確立し、かつ、これらを文書化しなければならない。また、必要がある場合には、参照する試料及び測定の手順についても、併せて確立し、文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、実施した附帯サービス業務の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>（7.5.4）</p> <p>組織又は供給者が実施する附帯サービス活動の記録を、苦情として扱うか判断するため、適切な場合改善プロセスのインプットとするため、分析する。</p> <p>○例えば、附帯サービス活動の記録について、当該事案を苦情として扱うべきかを判断する仕組みを構築することが望ましい。</p> <p>○当該事項は、第61条（データの分析）、第62条（改善）に関連する要求事項である。</p>
<p>（滅菌製品の製造管理に係る特別要求事項）</p> <p>第44条 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、各滅菌ロットについて、その滅菌工程の工程指標値の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>2 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、前項の記録を、製品の各製造ロットまで追跡することが可能なものとしなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>（製造工程等のバリデーション）</p> <p>第45条 製造販売業者等は、実施した製品の製造及びサービスの提供に係る工程について、それ以降の監視又は測定では当該工程の結果たる工程出力情報を検証することができない場合（製品が使用若しくは操作され、又はサービスが提供された後にのみ不具合が明らかになる場合を含む。）においては、当該工程について、バリデーションを行わなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の規定によりバリデーションの対象とされた工程が製品実現計画に定めた結果を得ることができることについて、バリデーションによって実証しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第1項の規定によりバリデーションの対象とされた工程について、次に掲げる事項（当該工程の内容等から該当しないと認められる事項を除く。）に係る実施要領を策定し、かつ、当該実施要領に基づく適切な運用を確立しなければならない。</p> <p>一 当該工程の照査及び承認のための判定基準</p> <p>二 設備及び器具の承認並びに構成員に係る適格性の確認</p> <p>三 方法及び手順</p> <p>四 第九条に規定する記録に係る要求事項</p> <p>五 再バリデーション（製造手順を変更した場合等において、再度バリデーションを行うことをいう。）</p> <p>4 製造販売業者等は、製品の製品要求事項への適合性に影響を及ぼす製造及びサービスの提供にソフトウェアを使用する場合にあっては、当該ソフトウェアの使用（ソフトウェア又はその使用の在り方に係る変更を含む。）に係るバリデーションについて手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項のソフトウェアを初めて使用するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、第1項から前項までに規定するバリデーションの記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>（7.5.6）</p> <p>製造及びサービス提供の過程で結果として生じるアウトプットをそれ以降の監視又は測定で検証を実施しない場合、当該プロセスのバリデーションを実施する。</p> <p>（7.5.7）</p> <p>無菌バリアシステム（微生物の侵入を防止し、かつ、使用時点での製品の無菌提供を可能にする最低限の包装）のプロセスのバリデーションに対して手順を文書化する。また、初回及び変更時にバリデーションを行う。</p> <p>○無菌バリアシステムのバリデーションに係る手順は、「滅菌医療機器包装ガイドライン（業界団体作成指針）について」（平成26年3月14日付厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課事務連絡）等を参考に作成することが望ましい。</p> <p>（7.5.6）</p> <p>次の事項を含むバリデーションの手順の文書化する。</p> <p>a) レビュー及び承認の基準、b) 設備の承認及び要員の資格認定、c) 方法、手順及び判断基準、d)（適切な場合）サンプルサイズ、e) 記録に関する要求、f) 再バリデーション（判断基準含む。）、g) プロセスに対する変更の承認</p> <p>○サンプルサイズを根拠とした統計的手法を用いない場合には、バリデーション計画にその理由を明確にしておくことが望ましい。</p> <p>○製造工程等のバリデーションをある特定の製品で実施する（もしくは、実施した）場合、その製品を選択した妥当性のある根拠を製造工程等のバリデーションの記録に記載することが望ましい。</p> <p>（7.5.6）</p> <p>ソフトウェアのバリデーション活動の程度は、ソフトウェアの使用に伴うリスクを考慮したものとする。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
	<p>(7.5.6) バリデーションに係る記録として、バリデーションの結果の他、結論及び必要な処置の記録を維持する。</p>
<p>(滅菌工程のバリデーション)</p> <p>第46条 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程のバリデーションに係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程を初めて実施するときは、あらかじめ、バリデーションを行わなければならない。</p> <p>3 滅菌製品を取り扱う製造販売業者等は、滅菌工程のバリデーションの結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p>	<p>(7.5.7) バリデーションに係る記録として、バリデーションの結果の他、結論及び必要な処置の記録を維持する。</p>
<p>(識別)</p> <p>第47条 製造販売業者等は、製品実現に係る全ての工程において、適切な手段により製品を識別しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の識別に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、当該製造販売業者等に返却された製品について、適合製品（製品の要求事項に適合する製品をいう。）から明確に識別されるようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(追跡可能性の確保)</p> <p>第48条 製造販売業者等は、製品の追跡可能性の確保に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の手順を記載した手順書において、製品ごとに、追跡可能性の確保の程度及びそのために必要な記録に係る要件を定めなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品の追跡可能性の確保が製品要求事項である場合においては、当該製品について識別のための固有の表示等により管理するとともに、これを記録しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(特定医療機器に係る製品の追跡可能性の確保)</p> <p>第49条 製造販売業者等は、構成部品等又は作業環境の条件によって特定医療機器に係る製品が製品要求事項に適合しなくなるおそれがある場合においては、当該構成部品等及び作業環境の条件の全てに係る記録の追跡可能性を確保しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、特定医療機器に係る製品の出荷後の追跡可能性を確保するため、当該製品を取り扱う販売業者等（法第68条の5第3項に規定する特定医療機器の販売業者又は貸与業者をいう。次項において同じ。）に、当該製品の流通に係る記録を作成させるとともに、これを保管させなければならない。</p> <p>3 前項の記録は、製造販売業者等が当該製品について法第23条の2の5第6項若しくは第8項の規定による調査、法第23条の2の2第3項若しくは第5項の規定による調査又は法第69条第1項若しくは第四項の規定による立入検査等を受けた場合その他厚生労働大臣、都道府県知事又は医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令（昭和36年政令第11号）第37条の23に規定する医療機器等適合性調査実施者から求めがあった場合に、販売業者等がこれを提示できるように保管させておかななければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、特定医療機器に係る製品の荷受人の氏名及び住所を記録し、これを保管しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(製品の状態の識別)</p> <p>第50条 製造販売業者等は、監視及び測定に係る要求事項に照らして製品の状態を識別しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、試験検査に合格した製品（許可された特別採用の下で出荷の決定がなされたものを含む。）のみが出荷され、使用若しくは操作され、又は設置されるようにするために、製品の状態を、製品の製造、保管、設置及び附带サービス業務に係る全ての工程において識別できるようにし、これを維持しなければならない。</p>	<p>(7.5.8) 製品の識別及び製品実現の全過程において製品を適切な方法で識別するための手順を文書化する。</p> <p>○第47条（識別）で要求される手順書、又は他の関連の手順書に必要な事項を記載することが望ましい。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>(製品受領者の物品等)</p> <p>第51条 製造販売業者等は、製品等に使用し、又は組み込むために提供された製品受領者の物品等（製品受領者が所有権を有する知的財産及び情報を含む。）を識別するとともに、検証し、保護しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の物品等を紛失し、若しくは損傷した場合、又は使用に適さないことが判明した場合においては、製品受領者にその内容を報告するとともに、記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第1項の物品等が当該製造販売業者等に管理され、又は使用されている間は、十分な注意を払って当該物品等を取り扱わなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(製品の保持)</p> <p>第52条 製造販売業者等は、製造から出荷までの間（限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、その担当する業務の間）における製品の適合性の保持（識別、取扱い、包装、保管並びに保護を含む。）に係る手順又は作業指図に係る体系を確立し、かつこれらを文書化しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、当該製品についてその製造販売業者等が担当する業務の間に限る。</p> <p>2 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項において同じ。）は、使用の期限が限定された製品又は特別な保管条件を要する製品の管理について、手順又は作業指図に係る体系を確立し、かつ、これらを文書化しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p> <p>3 製造販売業者等は、前項の特別な保管条件について管理するとともに、これを記録しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>(7.5.11)</p> <p>処理、貯蔵、取扱い及び流通の間、想定される状態及びハザードに晒される場合、変質、汚染又は損傷から次のいずれかの方法で製品を保護する。a)適切な医療機器の包装及び出荷コンテナを設計し構成する b)包装のみで保存を提供できない場合、必要な特別な条件の要求事項を文書化する。</p> <p>○市場への出荷判定前の工程では、製造や保管に係る手順書に製品を保護するための仕組みを規定することが考えられ、市場への出荷判定後の工程では、包装に必要な表示する（天地無用や輸送・保管温度）、輸送業者及び製品受領者（販売業者、医療機関等）との取決めに要求事項を文書化すること等が考えられる。</p>
<p>(設備及び器具の管理)</p> <p>第53条 製造販売業者等は、製品の製品要求事項への適合性の実証に必要な監視及び測定並びに当該監視及び測定のための設備及び器具を明確にしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の監視及び測定について、実施可能で、かつ、当該監視及び測定に係る要求事項と整合性のとれた方法で実施されるようにするための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、監視及び測定の結果の妥当性を確保するために必要な場合においては、監視及び測定のための設備及び器具を、次に掲げる条件に適合するものとしなければならない。</p> <p>一 あらかじめ定められた間隔で、又は使用の前に、計量の標準（当該標準が存在しない場合においては、校正又は検証の根拠について記録すること。）まで追跡することが可能な方法により校正又は検証がなされていること。</p> <p>二 所要の調整又は再調整がなされていること。</p> <p>三 校正の状態が明確になるよう、校正の状態について識別できるようにされていること。</p> <p>四 監視及び測定の結果を無効とする操作から保護されていること。</p> <p>五 取扱い、維持及び保管の間、損傷及び劣化から保護されていること。</p> <p>4 製造販売業者等は、監視及び測定のための設備及び器具の、監視及び測定に係る要求事項への不適合が判明した場合においては、従前の監視及び測定の結果の妥当性を評価し、記録しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、前項の場合において、当該監視及び測定のための設備及び器具並びに前項の不適合により影響を受けた製品について、適切な措置を採らなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、監視及び測定のための設備及び器具の校正及び検証の結果の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、製品要求事項の監視及び測定においてソフトウ</p>	<p>(7.6)</p> <p>機器の調整又は再調整を記録する。</p> <p>(7.6)</p> <p>監視及び測定のために用いられるコンピュータソフトウェアの適用のバリデーションの手順を文書化する。初回及び変更時に実施し、記録を作成する。バリデーション活動の程度はリスクを考慮したものとす。</p> <p>○製品のテストや工程の監視及び測定（パラメータが要求を満たしているか確認する等）等に使用するソフトウェアや計測器とパソコンが接続され、計測器から計測した結果がパソコンに転送され何らかの処理がなされる場合、当該バリデーションが適用されると考えられる。</p> <p>○リスクを考慮したものとすとは、例えば、製品や工程への影響度により、設備や器具のバリデーションの方法や頻度などを決定するなどの活動が考えられる。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>エアを使用することとしたときは、これを初めて使用するときに、あらかじめ、当該ソフトウェアが意図したとおりに当該監視及び測定に適用されていることを確認し、必要に応じ再確認を行わなければならない。</p>	
<p>第6節 測定、分析及び改善</p>	
<p>(測定、分析及び改善)</p> <p>第54条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項及び次条において同じ。）は、次に掲げる業務に必要な監視、測定、分析及び改善（次項において「監視等」という。）に係る工程について、計画を策定し、実施しなければならない。</p> <p>一 製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。）の適合性を実証すること。</p> <p>二 品質管理監督システムの適合性を確保し、実効性を維持すること。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の計画において、前項に規定する工程に適用可能な監視等の方法（統計学的方法を含む。）及び当該方法の適用範囲について規定しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(製品受領者の意見)</p> <p>第55条 製造販売業者等は、品質管理監督システムの実施状況の測定の一環として、製造販売業者等を含む全ての施設が製品受領者要求事項に適合しているかどうかについての情報を監視しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項の情報の入手及び活用に係る方法を明確にしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、製品の品質に係る問題について、早期に警告を発するため、並びに是正措置及び予防措置に係る工程入力情報として活用するため、製品受領者からの意見収集の仕組みに係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、法第68条の2第1項の規定に基づき収集された情報等製品の出荷後において得る知見の照査を、前項の意見収集の仕組みの一部としなければならない。</p>	<p>(8.2.1)</p> <p>フィードバックプロセスには製造後の活動とともに、製造からのデータ収集の規定も含める。</p> <p>○例えば、第55条（製品受領者の意見）の意見収集の仕組みに係る手順書、第61条（データの分析）、72条（国内品質業務運営責任者）又は他の関連の手順書に製造所等からの製造情報収集に関する事項を規定する等の方法が考えられる。</p>
<p>(内部監査)</p> <p>第56条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが次に掲げる要件に適合しているかどうかを明確にするために、あらかじめ定めた間隔で内部監査を実施しなければならない。</p> <p>一 製品実現計画、この省令の規定及び当該品質管理監督システム（限定一般医療機器に係る製品にあつては、製品実現計画を除く。）に係る要求事項に適合していること。</p> <p>二 効果的に実施され、かつ維持されていること。</p> <p>2 製造販売業者等は、内部監査の対象となる工程及び領域の状態及び重要性並びに従前の監査の結果を考慮して、内部監査実施計画を策定しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、内部監査の判定基準、範囲、頻度及び方法を定めなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、内部監査を行う構成員（以下「内部監査員」という。）の選定及び内部監査の実施においては、客観性及び公平性を確保しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、内部監査員に自らの業務を内部監査させてはならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、内部監査実施計画の策定及び実施並びに内部監査結果の報告及び記録の保管について、その責任及び要求事項を定めた手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、内部監査された領域に責任を有する責任者に、発見された不適合及び当該不適合の原因を除去するための措置を遅滞なく採らせるとともに、当該措置の検証を行わせ、その結果を報告させなければならない。</p>	<p>(8.2.4)</p> <p>監査したプロセス及び領域の識別を含む監査及びその結果は記録する。</p> <p>○第56条（内部監査）第6項の記録に記載すべき内容について、監査対象部門およびそれらの部門が担当する工程のうち、監査した工程を識別できるように記録することが望ましい。</p>
<p>(工程の監視及び測定)</p> <p>第57条 製造販売業者等は、品質管理監督システムに係るそれぞれの工程を適切な方法で監視するとともに、測定が可能な場合にあつて</p>	<p>特になし。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>は、併せて測定をしなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次項において同じ。）は、前項の監視の方法について、工程が第14条第1項の計画に定めた結果を得ることができることを実証できるものとしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第14条第1項の計画に定めた結果を得ることができない場合においては、製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。）の適合性を確保するために、修正及び是正措置を適切に採らなければならない。</p>	
<p>（製品の監視及び測定）</p> <p>第58条 製造販売業者等は、製品が製品要求事項に適合していることを検証するために、製品の特性を監視し、かつ、測定しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、前項の監視及び測定を、当該製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。）に係る製品実現計画及び第40条第1項第2号に規定する手順書に従って、製品実現に係る工程の適切な段階において実施しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、出荷可否決定基準への適合性の証拠となる記録等を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、工程の次の段階に進むことの許可及び出荷の決定を行った者を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、製品実現計画に定めた全ての必要事項（限定一般医療機器に係る製品にあつては、第一項の製品の特性の監視、測定その他の必要事項）が支障なく完了するまでは、工程の次の段階に進むことの許可、出荷の決定及びサービスの提供を行ってはならない。</p>	<p>（8.2.6）</p> <p>適切な場合、記録には測定に使用した試験機器を特定する。</p> <p>○使用機器を特定する場合として、試験機器が複数あるため製品のロット毎に異なる試験機器を用いて測定している場合等が考えられる。例えば、試験検査記録に試験機器の管理番号を記録する、手順書等に記載するなど他の方法で特定する等の方法が考えられる。</p>
<p>（特定医療機器固有の要求事項）</p> <p>第59条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。次条及び第61条において同じ。）は、特定医療機器に係る製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。次条において同じ。）について、当該製品に係る全ての試験又は検査業務を行った構成員を特定する記録を作成しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>（不適合製品の管理）</p> <p>第60条 製造販売業者等は、製品要求事項に適合しない製品（以下「不適合製品」という。）について、意図に反した使用若しくは操作又は出荷を防ぐことを確実にするため、これを識別し、管理しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、不適合製品の処理に係る管理及びそれに関連する責任及び権限について手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、次に掲げる方法のいずれかにより、不適合製品を処理しなければならない。</p> <p>一 発見された不適合を除去するための措置を採ること。</p> <p>二 特別採用の下で、使用若しくは操作の許可、工程の次の段階に進むことの許可又は出荷の決定を行うこと。</p> <p>三 本来の意図された使用若しくは操作又は適用ができないようにするための措置を採ること。</p> <p>4 製造販売業者等は、法令の規定等に適合しない場合には、特別採用による不適合製品の処理を行ってはならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、不適合製品の特別採用を行った場合においては、当該特別採用を許可した構成員を特定する記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等は、不適合の内容の記録及び当該不適合に対して採られた措置（特別採用を含む。）の記録を作成し、これを保管しなければならない。</p> <p>7 製造販売業者等は、不適合製品に修正を行った場合においては、修</p>	<p>（8.3.1）</p> <p>不適合製品の評価には、調査の必要性の決定、不適合に対して責任を持つ外部組織への通知の必要性の決定を含める。</p> <p>○例えば、不適合製品の調査の結果、供給者からの購買物品に原因がある場合等に供給者に通知する必要があると考えられる。</p> <p>（8.3.1）</p> <p>不適合の内容、不適合の評価、全ての調査、決定の理由を含む全ての処置の記録を維持する。</p> <p>（8.3.2）</p> <p>正当性が提供され、承認が得られ、適用される規制要求事項が満たされる場合に限って、特別採用によって不適合製品を受け入れることを確実にする。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>正後の製品の製品要求事項への適合性を実証するための再検証を行わなければならない。</p> <p>8 製造販売業者等は、製品受領者への製品の送達後又は当該製品について使用若しくは操作がなされた後に不適合製品を発見した場合には、その不適合による影響又は起こり得る影響に対して適切な措置を採らなければならない。</p> <p>9 製造販売業者等は、その製品について、製造し直すことが必要な場合においては、当該工程に係る新たな手順について、これを文書化しなければならない。この場合において、製造販売業者等は、当該手順を記載した手順書の発行に当たっては、元の手順書と同様の承認手続を行わなければならない。</p> <p>10 製造販売業者等は、前項の承認手続を行うに当たり、あらかじめ、製造し直すことが製品に及ぼすあらゆる悪影響を明確にし、これを文書化しなければならない。</p>	
<p>(データの分析)</p> <p>第61条 製造販売業者等は、品質管理監督システムが適切かつ実効性のあるものであることを実証するために、及びその品質管理監督システムの改善を図る措置が採られた場合に当該措置の改善に係る実効性を評価するために、適切なデータ（監視及び測定の結果から得られたデータ並びにそれ以外の関連情報源からのデータを含む。）を明確にし、収集し、分析するための手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、前項のデータの分析により、次に掲げる事項（限定一般医療機器に係る製品にあつては、第1号に掲げる事項に限る。）に係る情報を得なければならない。</p> <p>一 第55条第3項の規定により作成した手順書に基づき収集する製品受領者からの意見</p> <p>二 製品要求事項への適合性</p> <p>三 工程及び製品の特性及び傾向（予防措置を行う端緒となるものを含む。）</p> <p>四 購買物品の供給者等</p> <p>3 製造販売業者等は、前2項のデータの分析の結果に係る記録を作成し、これを保管しなければならない。ただし、限定一般医療機器に係る製品については、この限りでない。</p>	<p>(8.4)</p> <p>データ分析の手順には、統計的手法及びその使用の範囲を含む適切な方法を決定することを含める。</p> <p>(8.4)</p> <p>データ分析のインプットに少なくとも次の事項からのインプットを含める。</p> <p>a) フィードバック、b) 製品要求事項への適合性、c) プロセスの特性及び傾向、d) 供給者、e) 監査、f) 付帯サービスの報告書（適切な場合）</p> <p>○「監査」及び「付帯サービス」に関するデータ分析について、第61条（データの分析）2項3号の一部として既に実施している場合には新たに実施する必要はないと考えられる。</p>
<p>(改善)</p> <p>第62条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、その品質方針、品質目標、監査の結果、データの分析、是正措置、予防措置及び管理監督者照査を通じて、継続的に品質管理監督システムの妥当性及び実効性を維持するために変更が必要な事項を全て明らかにするとともに、当該変更を実施しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、通知書の発行及び実施に係る手順を確立し、これを文書化するとともに、当該手順を随時実施できるものとしなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、実施した製品受領者の苦情に係る全ての調査について、その記録を作成し、かつ、これを保管しなければならない。</p> <p>4 製造販売業者等は、前項の調査の結果、当該製造販売業者等を含む品質管理監督システムに必要な工程に関与する全ての者以外の者による業務が製品受領者の苦情の一因であることが明らかになった場合においては、関連情報を関係する当該者との間で相互に伝達しなければならない。</p> <p>5 製造販売業者等は、ある製品受領者の苦情について、それに基づく是正措置又は予防措置（限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、是正措置に限る。）を行わないこととするときは、その理由について承認し、記録しなければならない。</p> <p>6 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。）は、製品（限定一般医療機器に係る製品を除く。）に関し、施行規則第228条の20第2項各号の事項を知った場合において同項の規定に基づき厚生労働大臣に報告するための手順を確立し、これを文書化し</p>	<p>(8.2.2)</p> <p>規制要求事項に従って、遅滞なく苦情を処理するための手順を文書化する。これには次の事項に関する要求事項及び責任を含む。</p> <p>a) 情報の受理及び記録、b) 苦情を含むかを判断するための情報の評価、c) 苦情の調査、d) 規制当局への報告の必要性の判断、e) 苦情に関連する製品の取扱い、f) 修正又は是正処置の開始</p> <p>○QMS 省令 55 条（製品受領者の意見）、72 条（国内品質業務運営責任者）又は GVP（Good Vigilance Practice）省令の要求事項を踏まえて作成した手順書との関係を踏まえ、これらの手順書に必要な事項を追加すること又は新たな手順書を作成することが望ましい。</p> <p>○a) から f) までの事項において具体的な要求事項とその責任を明確にすることが望ましい。</p> <p>(8.2.2)</p> <p>苦情を調査しない場合、その理由を文書化する。</p> <p>(8.2.3)</p> <p>規制当局への報告の記録を維持する。</p> <p>○例えば、GVP 省令に基づき作成する記録との関係を踏まえ、新たな記録の作成の要否を検討することが望ましい。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>なければならない。</p> <p>(是正措置)</p> <p>第63条 製造販売業者等は、発見された不適合による影響に応じて、当該不適合の再発を防ぐために適切な是正措置を採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた是正措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 不適合（製品受領者の苦情を含む。）の照査</p> <p>二 不適合の原因の特定</p> <p>三 不適合が再発しないことを確保するための措置の必要性の評価</p> <p>四 所要の是正措置（文書の更新を含む。）の決定及び実施</p> <p>五 是正措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った是正措置の結果の記録</p> <p>六 採った是正措置及びその実効性についての照査</p>	<p>(8.5.2)</p> <p>全ての必要な是正措置は遅滞無く実施する。</p> <p>○是正措置が遅滞なく実施されるために、例えば、各段階（不適合の原因究明、再発防止措置の実施、措置の有効性の確認等）での期限を設ける、QA 部門が定期的に進捗を管理する等の方法が考えられる。</p> <p>(8.5.2)</p> <p>次の事項に関する要求事項を規定するための手順を文書化する。</p> <p>a) 不適合のレビュー、b) 不適合の原因の特定、c) 不適合の再発防止をするための措置の必要性の評価、d) 必要な処置の計画及び文書化、e) 是正措置が適用される規制要求事項へ適合するための能力又は医療機器の安全性及び性能への悪影響を与えていないことの検証、f) 採った是正措置の有効性のレビュー</p> <p>○第63条（是正措置）第2項第4号に基づき、計画し文書化している場合には新たな計画を作成する必要はないと考えられる。</p>
<p>(予防措置)</p> <p>第64条 製造販売業者等（限定第三種医療機器製造販売業者を除く。以下この条及び次条において同じ。）は、起こり得る問題の影響に照らし、当該問題の発生を防止するために適切な予防措置を明確にし、採らなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、次に掲げる事項に関して必要な要求事項を定めた予防措置に係る手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <p>一 起こり得る不適合及びその原因の特定</p> <p>二 予防措置の必要性の評価</p> <p>三 所要の予防措置の決定及び実施</p> <p>四 予防措置に関し調査を行った場合においては、その結果及び当該結果に基づき採った予防措置の結果の記録</p> <p>五 採った予防措置及びその実効性についての照査</p>	<p>(8.5.3)</p> <p>次の事項に関する要求事項を規定するための手順を文書化する。</p> <p>a) 起こりうる不適合の原因の特定、b) 不適合の再発防止をするための措置の必要性の評価、c) 必要な処置の計画及び文書化、d) 予防措置が適用される規制要求事項へ適合するための能力又は医療機器の安全性及び性能への悪影響を与えていないことの検証、e) 採った予防措置の有効性のレビュー</p> <p>○第64条（予防措置）第2項第3号に基づき、計画し文書化している場合には新たな計画を作成する必要はないと考えられる。</p>
第3章 医療機器等の製造管理及び品質管理に係る追加的的要求事項	
<p>(登録製造所の品質管理監督システム)</p> <p>第65条 製造販売業者等は、第五条第四項に規定する工程を外部委託する事業所又は購買物品の供給者の事業所が法第23条の2の3第1項又は法第23条の2の4第1項の規定による登録を受けた製造所（以下「登録製造所」という。）である場合にあっては、当該登録製造所に係る製造業者又は同項に規定する医療機器等外国製造業者（以下「登録製造所に係る製造業者等」という。）が適切な品質管理監督システムに基づき製造管理及び品質管理を行っていることについて、必要な確認を行わなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(品質管理監督システムに係る追加的的要求事項)</p> <p>第66条 製造販売業者等は、第2章の規定のほか、第3章から第5章までの規定（第3条の規定により適用するものとされた規定に限る。以下この条において同じ。）に基づき、品質管理監督システムを確立し、文書化し、実施するとともに、その実効性を維持しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者等は、工程について、第2章の規定のほか、第3章から第5章までの規定に基づき管理監督しなければならない。</p> <p>3 製造販売業者等は、第6条第1項に規定する品質管理監督システムに係る文書に、同項各号に掲げる事項のほか、第3章から第5章までに規定する手順及び記録について記載しなければならない。</p>	<p>特になし。</p>
<p>(品質管理監督文書の保管期限)</p> <p>第67条 第8条第4項の規定により製造販売業者等が品質管理監督文書又はその写しを保管する期間は、当該品質管理監督文書の廃止の日から次の各号に掲げる期間（教育訓練に係るものにあつては5年間）とする。ただし、製品の製造又は試験検査に用いた品質管理監督文書については、次条に規定する期間、当該品質管理監督文書が利用できるように保管することで足りる。</p> <p>一 特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、15年間（当該製</p>	<p>特になし。</p>

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>品の有効期間又は使用の期限（以下単に「有効期間」という。）に1年を加算した期間が15年より長い場合にあつては、当該有効期間に1年を加算した期間）</p> <p>二 特定保守管理医療機器以外の医療機器等に係る製品にあつては、5年間（当該製品の有効期間に1年を加算した期間が5年より長い場合にあつては、当該有効期間に1年を加算した期間）</p>	
<p>（記録の保管期限）</p> <p>第68条 製造販売業者等は、第9条第1項又はこの章に規定する記録を、作成の日から次の各号に掲げる期間（教育訓練に係るものにあつては5年間）保管しなければならない。</p> <p>一 特定保守管理医療機器に係る製品にあつては、15年間（当該製品の有効期間に1年を加算した期間が15年より長い場合にあつては、当該有効期間に1年を加算した期間）</p> <p>二 特定保守管理医療機器以外の医療機器等に係る製品にあつては、5年間（当該製品の有効期間に1年を加算した期間が5年より長い場合にあつては、当該有効期間に1年を加算した期間）</p>	特になし。
<p>（不具合等報告）</p> <p>第69条 製造販売業者等は、全ての施設及び関連する登録製造所に、当該施設及び関連する登録製造所が製品に関して施行規則第228条の20第2項各号に掲げる事項を知った場合に当該事項を当該製造販売業者等に通知させるための手順を確立させ、かつ、当該手順を文書化させなければならない。</p>	特になし。
<p>（製造販売後安全管理基準との関係）</p> <p>第70条 製造販売業者等は、製品の製造販売後安全管理に関する業務を行う場合にあつては、この省令の規定のほか医薬品、医薬部外品、化粧品、医療機器及び再生医療等製品の製造販売後安全管理の基準に関する省令（平成16年厚生労働省令第135号。以下「製造販売後安全管理基準」という。）の規定に従って行わなければならない。</p>	特になし。
<p>（医療機器等総括製造販売責任者の業務）</p> <p>第71条 製造販売業者は、次の各号に掲げる業務を、法第23条の2の14第2項に規定する医療機器等総括製造販売責任者（以下「医療機器等総括製造販売責任者」という。）に行わせなければならない。</p> <p>一 製品の出荷の決定その他の製造管理及び品質管理に係る業務を統括し、これに責任を負うこと。</p> <p>二 業務を公正かつ適正に行うために必要があると認めるときは、製造販売業者、管理監督者その他の当該業務に関して責任を有する者に対し文書により必要な意見を述べ、その写しを5年間保管すること。</p> <p>三 次条第1項に規定する国内品質業務運営責任者を監督すること（次項の規定により医療機器等総括製造販売責任者が国内品質業務運営責任者を兼ねる場合を除く。）。</p> <p>四 管理責任者及び次条第1項に規定する国内品質業務運営責任者（限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、管理責任者を除く。）の意見を尊重すること。</p> <p>五 製造管理又は品質管理に係る部門と製造販売後安全管理基準第4条第1項に規定する安全管理統括部門（次条第2項第九号において「安全管理統括部門」という。）との密接な連携を図らせること。</p> <p>2 医療機器等総括製造販売責任者は、管理監督者若しくは管理責任者又は次条第1項に規定する国内品質業務運営責任者を兼ねることができる。</p>	特になし。
<p>（国内品質業務運営責任者）</p> <p>第72条 製造販売業者は、この省令の規定に従って行う国内の製品の品質を管理する業務（以下「品質管理業務」という。）の責任者として、国内に所在する施設に、次に掲げる要件を満たす国内品質業務運営責任者を置かななければならない。</p> <p>一 製造販売業者における品質保証部門の責任者であること。</p> <p>二 品質管理業務その他これに類する業務に3年以上従事した者であ</p>	特になし。

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>ること。</p> <p>三 国内の品質管理業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者であること。</p> <p>四 医療機器等の販売に係る部門に属する者でないことその他国内の品質管理業務の適正かつ円滑な遂行に支障を及ぼすおそれがない者であること。</p> <p>2 製造販売業者は、国内品質業務運営責任者に、この省令の規定に基づき作成された手順書等に基づき、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <p>一 国内の品質管理業務を統括すること。</p> <p>二 国内の品質管理業務が適正かつ円滑に行われていることを確認すること。</p> <p>三 国内に流通させる製品について、市場への出荷の決定をロットごと（ロットを構成しない医療機器等にあつては、製造番号又は製造記号ごと）に行い、その結果及び出荷先等市場への出荷の記録を作成すること（次項の規定により市場への出荷の可否の決定をあらかじめ指定した者に行わせる場合にあつては、当該製品の市場への出荷の可否の決定の状況について適切に把握すること。）。</p> <p>四 国内に流通する製品について、当該製品の品質に影響を与えるおそれのある製造方法、試験検査方法等の変更がなされる場合にあつては、当該変更に係る情報を国内外から収集し、かつ、把握するとともに、当該変更が製品の品質に重大な影響を与えるおそれがある場合には、速やかに管理責任者（限定第三種医療機器製造販売業者の国内品質業務運営責任者にあつては、管理監督者。次号から第7号までにおいて同じ。）及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告し、必要かつ適切な措置が採られるようにすること。</p> <p>五 国内に流通する製品について、当該製品の品質等に関する情報（品質不良又はそのおそれに係る情報を含む。）を国内外から収集するとともに、当該情報を得たときは、速やかに管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告し、記録し、及び必要かつ適切な措置が採られるようにすること。</p> <p>六 国内に流通する製品の回収を行う場合に、次に掲げる業務を行うこと。</p> <p>イ 回収した医療機器等を区分して一定期間保管した後、適正に処理すること。</p> <p>ロ 回収の内容を記載した記録を作成し、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。</p> <p>七 第四号から前号までに掲げるもののほか、国内の品質管理業務の遂行のために必要があると認めるときは、管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者に対して文書により報告すること。</p> <p>八 国内の品質管理業務の実施に当たり、必要に応じ、関係する登録製造所に係る製造業者又は医療機器等外国製造業者、販売業者、薬局開設者、病院及び診療所の開設者その他関係者に対し、文書による連絡又は指示を行うこと。</p> <p>九 製造販売後安全管理基準第2条第2項に規定する安全確保措置に関する情報を知ったときは、安全管理統括部門に遅滞なく文書で提供すること。</p> <p>3 前項第3号に規定する市場への出荷の決定は、国内品質業務運営責任者があらかじめ指定した者（品質保証部門の者又は登録製造所（市場への出荷を行うものに限る。）の構成員であつて、当該業務を適正かつ円滑に遂行しうる能力を有する者に限る。）に行わせることができる。</p> <p>4 前項の規定により市場への出荷の決定を行った者は、その結果及び出荷先等市場への出荷に関する記録を作成するとともに、国内品質業務運営責任者に対して文書により報告しなければならない。</p> <p>5 国内品質業務運営責任者は、管理責任者を兼ねることができる。</p>	
(その他の遵守事項)	特になし。

QMS 省令	主な改訂箇所／○現場でどのように運用すれば良いかの考え方
<p>第72条の2 製造販売業者は、前条第2項第4号及び第5号の規定による情報の収集が妨げられることのないよう、第55条の規定により行う業務との関係も踏まえ必要な体制を整備するとともに、関係する施設及び登録製造所との間で必要かつ十分な事項について取り決め、これを文書化しなければならない。</p> <p>2 製造販売業者は、次に掲げる事項に関する手順を確立し、これを文書化しなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一 医療機器の修理業者からの通知の処理 二 医療機器の販売業者又は貸与業者における品質の確保 三 中古品の販売業者又は貸与業者からの通知の処理 	
<p>(選任外国製造医療機器等製造販売業者等の業務)</p> <p>第72条の3 外国製造医療機器等特例承認取得者は、選任外国製造医療機器等製造販売業者に、この省令の規定により行う業務のうち、次に掲げる業務を行わせなければならない。</p> <ul style="list-style-type: none"> 一 第17条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの 二 第29条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの 三 第43条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの 四 第48条及び第四十九条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの 五 第55条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの 六 第60条の規定により行う業務のうち、国内の業務に関するもの 七 国内の製品に係る回収処理 八 国内の製品に係る製造販売後安全管理に関する業務 九 選任外国製造医療機器等製造販売業者として行う業務についての外国製造医療機器等特例承認取得者の管理監督者及び管理責任者その他の関係する者に対する必要な報告、情報の授受その他の当該業務を適切に行うために外国製造医療機器等特例承認取得者との必要な連携を図るための業務 十 選任外国製造医療機器等製造販売業者として行う業務に関する文書及び記録の管理 <p>2 外国指定高度管理医療機器製造等事業者については、前項の規定を準用する。この場合において、「選任外国製造医療機器等製造販売業者」とあるのは、「選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」と読み替えるものとする。</p> <p>3 選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者については、第70条から前条まで（第72条第5項を除く。）の規定を準用する。この場合において、第71条第1項第1号中「その他の」とあるのは「その他の選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者として行う」と、同項第2号中「製造販売業者、管理監督者」とあるのは「選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者」と、同項第4号中「管理責任者及び次条第1項」とあるのは「次条第1項」と、「(限定第三種医療機器製造販売業者にあつては、管理責任者を除く。)の意見」とあるのは「の意見」と、同条第二項中「管理監督者若しくは管理責任者又は次条第1項」とあるのは「次条第1項」と、第72条第1項中「従って」とあるのは「従って選任外国製造医療機器等製造販売業者又は選任外国指定高度管理医療機器等製造販売業者として」と、同条第2項第4号中「管理責任者(限定第三種医療機器製造販売業者の国内品質業務運営責任者にあつては、管理監督者。次号から第7号までにおいて同じ。)及び医療機器等総括製造販売責任者」とあるのは「医療機器等総括製造販売責任者」と、同項第5号、第6号口及び第7号中「管理責任者及び医療機器等総括製造販売責任者」とあるのは「医療機器等総括製造販売責任者」と読み替えるものとする。</p>	<p>特になし。</p>

医薬品添加剤GMP自主基準

1 序文

1. 1 目的

本文書は、医薬品添加剤製造業者（以下「製造業者」という。）が医薬品添加剤の製造に際して遵守すべき適切な製造管理及び品質管理に関する自主基準（医薬品添加剤GMP。以下「GMP」という。）を示す。本基準は、医薬品添加剤の品質を確保することにより、医薬品の品質向上を図ることを目的としている。

1. 2 法規制の適用

本基準は、医薬品添加剤の製造管理及び品質管理のために遵守すべき事項を規定するが、他の法律等が適用される医薬品添加剤にあつては、それらの規定に合わせて本基準を適切に適用すること。

1. 3 適用範囲

本基準は、医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造業者に適用される。また、バッチ及び連続製造工程の双方に適用される。更に、本基準は、添加剤製造者を監査するもの及び製造業者双方に、医薬品添加剤製造に用いられている施設及び管理が適切であるかどうか、また医薬品添加剤が目的とする品質を有し、用途に適しているかどうかを確認するために有用である。新技術による製剤のような専門的な用途に使用される特定の医薬品添加剤の製造には、必要に応じて、求められる事項を追加する必要がある。

1. 4 基準の取扱い

医薬品添加剤として使用される物質は多様で、医薬品用途以外にもしばしば使用される。製造業者は、本基準を自社の医薬品添加剤や製造工程（例えば、バッチもしくは連続製造工程）へどのように適用するかを検討すること。医薬品添加剤は非常に多様なため、本基準の幾つかの要求事項は、特定の医薬品添加剤や製造工程には適用することができないこともある。

1. 5 文書構成

本基準は、IPEC（International Pharmaceutical Excipients Council、国際医薬品添加剤協会）-PQG（Pharmaceutical Quality Group、医薬品品質グループ）合同GMPガイドを参考にしたものである。第2項の一般的ガイダンスは医薬品添加剤の製造に適用するGMPの概要を示し、また、第3項から第8項は医薬品添加剤製造に適用すべきGMPを規定しており、医薬品添加剤の汚染を制限するために必要な事項を規定している。しかしながら、特定の医薬品添加剤への特有な要求事項を示すものではないため、製造業者は医薬品添加剤の特性及び製造工程の複雑さを勘案し、本基準の目的を達成できるように取組む必要がある。

2 一般的ガイダンス

2. 1 医薬品添加剤

「医薬品添加剤」とは、医薬品製造販売承認書に規定した医薬品製剤の安定性、安全性又は均質性を保持し、また、その製剤の特徴に応じて、溶解促進、徐放化等の目的で添加される物質をいい、「医薬品添加物規格 1998 について」（医薬発第 178 号厚生省医薬安全局長通知）及びその関連する改正通知に規定するものの他、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令第 20 条第 1 項第 6 号及び第 7 号並びに医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行規則第 96 条第 6 号及び第 7 号の規定に基づき厚生労働大臣が指定する医薬品」（厚生労働省告示第 431 号、平成 16 年 12 月 24 日）により指定される日本薬局方収載品を含む。

2. 2 医薬品添加剤のGMPの実践

本基準は、医薬品添加剤の製造の開始時点から適用し、製造の初期段階から最終段階、精製及び包

装に向け工程が進行するに従って段階的に厳密に管理し、粉碎など医薬品添加剤の粒径の細分化は少なくとも本基準に従い実施すること。なお、本基準に基づく管理を実施する時点は、リスク分析及び製造工程の十分な知識に基づく判断により、決定すること。

3 品質マネジメントシステム

3. 1 一般要求事項

本項は、医薬品添加剤の製造に適用する品質マネジメントシステムの包括的原則を示したものである。製造業者は、医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確に持つこと。品質に影響を及ぼす製造、試験又はその他の業務が外部に委託される場合でも、品質に対する責任は製造業者にあることから、製造業者は委託した業務について医薬品添加剤の品質保証に関連する管理項目を明確に業務委託先に示すこと。（6. 4. 2 購買情報 参照）

3. 2 文書化に関する要求事項

3. 2. 1 一般

製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。

3. 2. 2 品質マニュアル

製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及び本基準にある適切なGMP及び品質マネジメントに関する基準を適用することのコミットメントを記載した品質マニュアルを作成すること。

この品質マニュアルには、品質マネジメントシステムの適用範囲、品質マネジメントシステムの手順を補うための参照情報及び品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含めることが望ましい。

なお、上記の事項は必ずしも一つのマニュアルに記載することを求めるものではない。

3. 2. 3 文書管理

製造業者は、品質マネジメントシステムの一部である外部文書を含めて、管理文書の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

製造業者は、GMPに関する手順を文書化し、実施し、維持すること。また、これら手順の承認、改訂、配布に関して適切な管理を行うことにより、全ての作業区域で最新の手順が適用され、旧版の文書が回収されていることを保証すること。文書の作成及び改訂をするときは、所定の部署に発行する前に、あらかじめ指定した者が照査及び承認すること。製品の品質に影響を及ぼす文書は、原則として品質部門が照査し、承認すること。

最新の文書であることを容易に識別するために、管理文書には固有の識別記号、発行日及び改訂版数を記載することが望ましい。文書発行の責任部門を明確にすること。文書の改訂をするときは、改訂内容及び改訂理由などの改訂履歴を文書に記載すること。電子文書は上記の文書管理システムの要求事項に適合すること。文書に電子署名が用いられる場合は、手書き署名の場合と同等のセキュリティが保てるように管理すること。電子文書及び署名は、法規制の要求事項を満たす必要がある。

3. 2. 4 記録の管理

製造業者は、記録の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の手順を確立し、維持すること。

要求事項への適合及び品質マネジメントシステムの効果的な運用の結果を記録し、保管すること。記録は読みやすく、識別可能であること。業務を委託する場合は、委託先の品質データも記録として保管すること。記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業実施直後に（実施順に）行い、記入者が署名又は捺印し、日付を記載すること。記入の修正は、元の記入を見えるように残し、修正理由、署名又は捺印し、日付を記載すること。記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。また、容易に検索可能な方法で、劣化や損傷を最小にする適切な環境の施設内に保管すること。

3. 3 変更の管理

製造業者は、製品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更について評価し、変更の実施を承認するための手順を確立し、維持すること。例えば、以下のような変更が含まれる。

- ・原材料及びこれらの供給元
- ・原材料の規格
- ・試験方法
- ・製造設備及び分析機器
- ・製造工程
- ・製造場所

品質部門は、変更の最終承認に対して責任と権限を持つこと。製品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更については、必要に応じて、顧客及び必要ならば規制当局に通知すること。

4 経営陣の責任

4. 1 経営陣のコミットメント

上級経営陣は、顧客満足及び適切な法規制並びに本基準の遵守の重要性を組織内に周知するために品質方針及び品質目標を設定し、達成に向けて努力すること。また、品質マネジメントレビューのように文書化された品質目標の進捗は、定期的に照査すること。

4. 2 顧客重視

顧客の要求事項を決定し、これに適合させることが上級経営陣の責任である。

製造業者は、顧客又はその代理人が品質マネジメントシステム、製造工程、構造設備等を確認することを原則として認めること。

4. 3 品質方針

上級経営陣は、企業の品質方針へのコミットメントを明示し、それが組織内で履行されることを保証すること。品質方針は、品質マネジメントシステムの継続的改善を補うものであること。また、経営陣は、会社の品質方針の策定に参画し、その展開、維持に必要な資源を提供すること。

4. 4 計画

4. 4. 1 品質目標

上級経営陣は製造業者として、その能力を維持して改善するために、GMP 遵守の品質目標を設定すること。品質目標は組織全体に周知し、明示的な測定が可能でかつ品質方針と整合がとれていること。

4. 4. 2 品質マネジメントシステムの計画

上級経営陣は、本基準の規定に適合するために必要な資源を特定するためのプロセスを設け、その結果に基づき適切な資源を提供すること。なお、社内の職員、顧客、規制当局又は外部の委託業者による監査に基づく指摘事項等を踏まえた評価は、必要な資源の特定のために用いられること。

上級経営陣は、変更が計画され実施されたときに、品質マネジメントシステムが正しく維持されていることを保証すること。

4. 5 責任、権限及び情報交換

4. 5. 1 責任及び権限

上級経営陣は、責任及び権限を明確に定め、それを組織全体に周知すること。

以下の事項は、製造部門から独立している品質部門の責任とすること。

- ・品質上重要な作業が規定通り行われていることを保証すること。
- ・品質上重要な原材料及びサービスの供給者を承認すること。
- ・原材料、中間体及び製品の合否判定を行うこと。
- ・異常、逸脱がないことを確認するために、製造記録の照査を行うこと。逸脱があった場合は、それを十分に調査すること。異常、逸脱による製品の品質への影響の評価結果及び措置について確認すること。
- ・製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、医薬品添加剤の出荷可否を決定すること。
- ・品質に影響を及ぼす可能性のある工程、規格、製造方法及び試験方法の変更（3. 3 変更の管理 参照）の照査及び承認、並びに異常及び苦情の調査に関わること。

- ・製品が委託先の製造業者にて製造、加工又は保管されている場合でも、その適否判定の責任を持つこと。
- ・品質マネジメントシステムの自己点検計画を作成し、実施すること。

適切な管理（例えば、自己点検、教育訓練及び文書化）が行われる場合、品質部門は、その責任にて、幾つかの品質部門の業務を他の職員に委託してもよい。業務ごとの組織図は会社の上級経営陣との関連と同様に部署間の関連を示すこと。また、組織図に示された職位の職員に関しては、職務内容を明確にしておくこと。

4. 5. 2 管理責任者

製造業者は、本基準の項目を適切に実施するために十分な権限をもつ管理責任者を任命すること。管理責任者は、品質マネジメントシステムへの適合性について、顧客及び法規制の要求事項の変更を含め、定期的の上級経営陣に報告すること。

4. 5. 3 内部の情報交換

製造業者は、組織全体にGMP及び法規制の要求事項、品質方針、品質目標及びそれを達成するための手順に関する適切なシステムを設けること。品質マネジメントシステムの有効性に関する情報提供を行うこと。

上級経営陣は、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適切に報告を受けること。

4. 6 マネジメントレビュー

4. 6. 1 一般

上級経営陣は、組織が継続して本基準に適合していることを確認するために、品質マネジメントシステムについて定期的にレビューを行うこと。レビュー結果は記録され、その中に品質マネジメントシステムへの改善及び変更の必要性に関する評価を含めること。

4. 6. 2 マネジメントレビューへのインプット

経営陣がレビューする事項には、例えば以下のような内容を含めること。

- ・自己点検及び外部監査の結果
- ・会社の業務に関する顧客からのフィードバック
- ・製品の適合性及びプロセスの実施状況
- ・前回のマネジメントレビューに基づき実施した事項
- ・顧客からの苦情
- ・是正措置又は予防措置の状況
- ・品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更

4. 6. 3 マネジメントレビューからのアウトプット

マネジメントレビューでは、品質マネジメントシステムの改善、並びに顧客及び法規制の要求事項への製品の適合性の改善のための機会及び必要な資源を特定すること。推奨事項及び実施された事項について記録を作成すること。

5 資源の運用管理

5. 1 資源の提供

品質マネジメントシステムを実施し、維持して改善するために本基準の方法に従い、医薬品添加剤を製造、包装、試験、保管及び出荷するための適任者及び資源（例えば、装置、原材料及び構造設備）が提供されていること。

5. 2 人的資源

5. 2. 1 一般

製品の品質に影響を及ぼす作業を行う職員は、割り当てられた仕事について適切な教育訓練を受け、適切な経験があること。なお、適切な教育訓練等のために、外部の専門家を利用することが出来る。

5. 2. 2 能力、認識及び教育訓練

製造業者は、製造又は品質管理業務に従事する職員並びにその他製品の品質等に影響を及ぼす可能性のある者に対して、必要な教育訓練を提供するための手順を確立し、維持すること。

教育訓練には、職員が行う特定業務及び職員の役割に関係するGMPを取り入れること。職員が該当するGMPの原則を継続して理解するために、責任者は適切な頻度でGMP教育訓練を行うこと。経営陣は、職員に対して製品の汚染の防止に必要な予防措置を理解させるために、適切で継続的な衛生教育を確立すること。

教育訓練計画は、手順からの逸脱が顧客の製品の品質に影響を及ぼすことを職員に理解させるものであること。

5. 2. 3 職員の衛生

製品の汚染を防止するために必要に応じて頭、顔、手指、腕のカバーやその他の作業服を着用すること。アクセサリやその他の落ちやすいものはポケットの中のものも含めて取り除くか、カバーをすること。許可された職員だけが、制限区域として区画された建物や施設の領域に入ることができるようにすること。

職員は適切な衛生管理と健康管理を実施すること。医薬品添加剤の安全性、品質に悪影響を及ぼす可能性のある疾病、又は外傷（診察又は責任者の観察による）のある者は、その状態が改善するか、責任者によって医薬品添加剤の安全性と品質に影響を及ぼさない状態と決定されるまで、原材料、中間体及び製品に直接接触しないこと。職員は、医薬品添加剤に悪影響を及ぼす可能性のある健康状態を責任者に報告するように指導を受けること。

食品、飲料、個人用医薬品、タバコ又はその他の製造作業に不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。

5. 3 構造設備等

構造設備等については、医薬品添加剤の品質を保証し、汚染を避けるために、GMPの原則に従って管理、操作、清掃、維持すること（医薬品添加剤の品質に重要なじんあいの管理、微生物管理及び水質の管理を含む）。

5. 3. 1 建物及び設備

特に製品が作業所内の空気に曝されるところでは、製造工程と設備を設計する際に汚染の防止を考慮すること。医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管のための建物及び設備は適切に維持し、加工のタイプに適した清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。感作性や毒性の強い物質（例えば、除草剤、殺虫剤等）に関連する製造工程では、専用の設備の設置、又は医薬品添加剤の製造とは別途な装置を使用すること。これが不可能な場合には、交叉汚染を避けるために適切な措置（例えば、洗浄、不活化）を行うこと。これらの措置の有効性を明らかにし、文書化すること。原材料、中間体及び製品の試験に適切な設備があること。

5. 3. 2 装置

製品の製造、加工、包装、試験又は保管のための装置は適切に維持し、加工のタイプ（例えば、バッチもしくは連続製造工程）に応じて、清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること。機能が目的に適したものであることを確認するため、事前に装置の試運転を行うこと。装置が屋外にある場合には、製品の品質に対する環境からのリスクを最小にするために適切な管理（例えば、閉鎖系システム内での加工）を行うこと。

5. 3. 2. 1 装置の構造

処理工程に使用する装置の接触面は、製品の品質を変化させないように反応、混入、吸収をしない材質にすること。潤滑油や冷却剤のような物質は、原材料、中間体又は製品と接触しないようにすること。接触する可能性がある場合には、食品用途に適した物質を利用すること。遠心機のバッグの取り外し、輸送ホースの使用（特に粉末の移送に用いる）、乾燥機やポンプの操作のような作業では、作業者が直接接触することによる汚染を最小限にするように装置を設計すること。移送及び処理工程の機器の清浄度維持の面から設計を評価すること。

可動部分のある設備は汚染のリスクを管理するためのシールやパッキング材が適切であるか評価すること。

5. 3. 2. 2 装置のメンテナンス

手順を定め、医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管に用いる重要な機器の維持、管理をすること。品質上重要な装置の使用と保守の記録があること。これらの記録は、設備運転記録、コンピュータのデータベース又はその他の適切な文書の形式で記録することができる。

5. 3. 2. 3 コンピュータシステム

医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性があるコンピュータシステムは、操作・保守及びコンピュータソフトウェア・ハードウェアあるいはデータへの不正アクセスや変更を防ぐために以下のような適切な管理をリスクに応じて行うこと。

- ・装置とソフトウェアが目的どおりに機能するシステムと手順
- ・適切な間隔で装置を点検する手順
- ・プログラムとファイルのコピーなどの適切なバックアップ又はアーカイブシステムの保有
- ・変更を検証し、文書化して、責任者によってのみ行われていることの保証

5. 3. 3 ユーティリティ

医薬品添加剤の品質に影響を与える可能性のある製造、保管又は原材料の輸送に使用されるユーティリティ（例えば窒素、圧縮空気、蒸気等）を評価して汚染や交叉汚染のリスクを管理するための適切な処置をとること。

5. 3. 4 製造用水

医薬品添加剤の製造に使用される水は、目的とする用途に適した品質であること。

正当な理由がない限り、工程用の水は少なくとも、水道法に基づく水質基準、食品、添加物等の規格基準に基づく食品製造用水の水質基準又は世界保健機構（WHO）の飲用水水質ガイドラインに適合すること。上記の規格が医薬品添加剤の品質を保証するのに不十分であり、より厳しい化学的・微生物学的水質規格が求められる場合には、物理的・化学的特性、生菌数、特定微生物及びエンドトキシンのうち必要な事項について適切な規格を設定すること。

製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。製品と接触する水は、製品の汚染リスクの管理での問題が生じないシステムとして常に加圧下（又は逆流を防止する手段の下）で供給すること。

5. 4 作業環境

製造時に製品が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境を整えること。また、製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。

5. 4. 1 空調システム

医薬品添加剤の品質を確保するために空調システムを導入する場合には、製造業者はその有効性を検証し、評価すること。

医薬品添加剤製造設備の空調システムは、交叉汚染を防止するように設計すること。同じ医薬品添加剤を取扱う専用区域では、排気の一部を同じ区域内で再循環することは許容される。共用区域で、特に数種の製品を同時に取扱う場合には、交叉汚染の可能性についてシステムの妥当性を評価すること。

5. 4. 2 環境の管理

環境の管理は、汚染、熱、空気や光曝露による劣化を避けるために必要になることがある。必要な予防対策は、工程の段階に応じて適切に実施すること。

製品の品質を保証するために工程の一部で特別な環境（例えば、不活性気体、遮光）が必要な場合は、常にモニターすること。不活性気体を使用する場合は、その不活性気体は原料として扱うこと。特別な環境が保てなかった場合、それが医薬品添加剤の品質に影響のないことを示すために十分な検証をし、評価することや適切な根拠を文書化すること。このような環境に対する配慮は、医薬品添加剤の精製工程以降で、より重要となる。

5. 4. 3 清掃及び衛生管理

医薬品添加剤の製造設備の設計では、適切な清浄度は重要な事項である。医薬品添加剤の製造、加工、包装、又は保管に使用される建物は、工程（例えば、開放系、閉鎖系）に応じて、適切に清潔で衛生的な状態を維持すること。

清潔で衛生的な状態の維持が医薬品添加剤の品質に欠かせない箇所については、手順書に清掃スケジュール、方法、建物や設備の清掃に用いる道具、薬剤についての適切な記載をするとともに清掃及び衛生管理の責任者を定めること。これらの手順に従い清掃し、その記録をつけること。

廃棄物は適切な時期に適切な方法で分別して処分すること。廃棄物が速やかに処分されない場合には、適切に識別すること。

5. 4. 4 防虫管理

建物は、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入を防ぐ構造であること。げっ歯類や他の動物、害虫等の侵入によって製品品質に影響がないようにすること。

一部の原料、特に植物には、げっ歯類や他の動物の汚物あるいは侵入のような避け難い汚染の可能性がある。製造業者は、保管区域でのそのような汚染や侵入の増加や工場の他の区域への拡散を防ぐために適切な管理方法をとること。

5. 4. 5 照明

清掃、保守及び適切な作業をしやすいするために、十分な照明を設けること。

5. 4. 6 排水

製品が環境に直接曝される区域では、排水管は適切な大きさとし、下水管に直接接続している場合には、逆流を防ぐために空気遮断、又は他の機械装置を設けること。

5. 4. 7 手洗設備及び便所

適切な手洗設備には、必要に応じて水又は温水、石けん又は洗剤、エアドライヤー又は使い捨てタオルを備え、便所は清潔で作業区域から分離し、容易にアクセスできること。必要に応じて、シャワーや更衣のための設備を設けること。

6 製品実現

6. 1 製品実現の計画

製造業者は、製品の製造に必要なプロセスや管理について計画し、構築すること。これらのプロセス及び管理は、製品の製造に使用される製造工程、製品の規格、施設及び設備に適したものであること。適切なプロセスと管理の計画の重要な単位作業では、必要に応じて次の事項を含めること。

- ・適切な規格、サンプリング計画、試験及び出荷手順を含め、製品及び品質上重要な原材料についての文書化された試験プログラム
- ・これらの計画が意図したとおりに実現されていることを示す証拠を提供し、トレーサビリティを実証することができる（6. 5. 3. 1 トレーサビリティ 参照）記録の作成と管理（3. 2. 4 記録の管理 参照）
- ・これらの計画を実行するための資源の提供
- ・汚染を最小限にするための環境及び衛生管理プログラム

6. 2 顧客関連のプロセス

6. 2. 1 製品に関する要求事項の明確化

製造業者は、医薬品添加剤の品質、表示、配送に関する顧客の要求事項を明らかにすること。追加の要求事項が顧客に特有なものか、法律又は法規制（例えば、薬局方の各条）に関するものかについて、両者で合意すること。顧客からの要求事項ではなくても、特定又は意図された用途に対して必要な条件であることが知られている場合には、それらの要求事項を考慮すること。

6. 2. 2 製品に関する要求事項のレビュー

製造業者と顧客は供給の開始までに、6. 2. 1で確認された要求事項に相互に合意すること。製造業者は、相互に合意した医薬品添加剤の規格に適合する製造工程の能力と施設を持つこと。6. 2. 1で明確にされた要求事項が変更される場合には、変更品が供給されるまでに、もう一度要求事項を満たすことを評価すること。

6. 2. 3 顧客とのコミュニケーション

顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定を設けること。規格書等を適切に管理すること。顧客からの問い合わせ及び苦情は文書化すること。重要な変更（3. 3 変更の管理 参照）は顧客に通知すること。

6. 3 設計・開発

I S O 9001 には設計及び開発活動の管理を確実にを行うための要件が含まれている。そのような活動は、I S O 9001 の要求事項に従うことが推奨される。新医薬品添加剤や製造工程の設計並びに開発期間中は、必ずしも本基準を完全に適用できるとは限らない。ただし、医薬品に使用することが意図されている開発ロットは、本基準に基づき製造すること。

6. 4 購買

6. 4. 1 購買プロセス

製造業者は、品質上重要な原材料及びサービスの供給者（例えば、外部試験検査機関等）の選定及び品質部門による承認のシステムを持ち、供給者が合意した要求事項に一貫して合致する適切な根拠があることを確認すること。この根拠の確認には供給者の定期監査が必要になる場合がある。また、これらの活動の記録を保管すること。なお、品質上重要な原材料は品質部門により承認された供給者から、合意した規格に基づき購入すること。

6. 4. 2 購買情報

購買情報には、医薬品添加剤の品質に重大な影響を及ぼす場合、注文する原材料又はサービスに、例えば以下の内容を含めること。

- ・原料及び包装仕様を追跡できる識別情報（例えば、名称、タイプ、クラス、様式、グレード、項目コード番号等）
- ・包材等の図面、製造工程図、検査項目及びその他関連技術データ
- ・該当する製造受託業者、外部試験検査機関等では、本基準の関連する項目を順守していること。
- ・品質上重要な原材料では、重要な影響を及ぼすと思われる変更は原材料の供給者から製造業者に通知する旨の陳述

6. 4. 3 購買製品の検証

品質上重要な原材料の承認並びに出庫に関する手順を定めること。

品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこと。効果的な区分保管は、適切な識別ラベル、表示、その他マニュアルの文書システムにより構築可能である。物理的な在庫管理の代わりにコンピュータシステムを用いて保管及び在庫管理を行う場合、品質部門により使用が許可されていない原材料が使用できない管理システムであること。

パイプラインを通して供給される原材料を区分保管することはできない。これらの場合、製造業者は供給者と規格に不適合な原材料については通知する契約を締結すること。

汚染及び交叉汚染を防止するよう作成された手順に従い、所定の条件下で、規定されたサンプリング方法を用いてサンプリングを実施すること。医薬品添加剤の生産に使用される品質上重要な原材料は、使用前に試験又は検証を行うこと。検証では、供給者の試験成績書の入手とその確認、実行可能であれば、少なくとも確認試験を含めること。新規の供給者については、希に又は1回限りで実施する試験と日常的に実施する試験を分けて計画すること。

バルク輸送では、原材料の純度並びに汚染のないことを保証するために追加の管理を行うこと（例えば、専用タンク、不正開封防止シール、洗浄証明書、分析試験、供給者の監査）。これらの手順、活動及び結果を記録すること。

6. 5 製造及びサービス提供

6. 5. 1 製造及びサービス提供の管理

管理された状態で製造を行うこと。（6. 1 製品実現の計画 参照）

製造業者のすべてに適用されるわけではないが、以下に重要な管理項目の例を示す。

6. 5. 1. 1 製造指図及び記録

製造指図及び記録が必要である。

医薬品添加剤の製造方法を記載した管理文書（例えば、製品標準書、製造指図書の原本、製造管理記録の原本等）を作成すること。

製造工程に対しては、適切な製造指図書の原本の正確な写しを用いて製造指図書を発行するこ

と。連続製造工程では、進行中の工程の設備運転状況が記録されること。

医薬品添加剤の製造ロットごとの記録があり、記録にはロットごとの製造及び管理に関連する全ての情報が含まれること。連続製造工程では、ロット及びその記録が明確であること（例えば、時間又は規定量等に基づいて）。記録の設置場所は異なってもよいが、直ちに検索できること。医薬品添加剤の品質に重大な影響を及ぼすバッチ製造工程及び連続製造工程の記録には以下の内容を含めること。

- ・各工程が完了した日時、又は重要なパラメータの記録
- ・重要な工程、作業又は管理パラメータごとの実施者及び監督者又は確認者の記録
- ・使用された主要な装置及びラインの記録
- ・トレーサビリティを可能とする原材料の情報、例えば、ロット番号及び原料又は中間体の量、それを添加した時間等の記録
- ・工程内管理の結果の記録
- ・測定が不可能な場合（例えば、連続製造工程）を除き、当該ロットの製造量及び収率の記録
- ・使用前後の包装・表示室の点検の記録
- ・表示に関する管理の記録
- ・医薬品添加剤の製品容器と封の記録
- ・サンプリング実施の記録
- ・不具合、逸脱及びそれらの調査の記録
- ・最終製品の工程内検査（外観等）結果

6. 5. 1. 2 装置の清掃

製造業者は、清掃の手順を定め、その効果の根拠を示すこと。複数の製品を製造する工場では、適切な手順の妥当性を示すために、「代表的な製品を用いる手法」（類似製品群）を利用できる。

清掃の手順を文書化すること。手順書には、職員が、再現性のある有効な方法で各種の装置を清掃できるよう十分に詳細な内容を含めること。これらの手順に従って実施されたことが確認できる記録があること。

製品の汚染や交叉汚染を防ぐために、装置及び器具類を適切な間隔で清掃し、清浄な状態を保つこと。なお、装置の清掃状況を適切に記録すること。

共用する装置を使用する場合、汚染や交叉汚染の可能性を調査する際に、前の使用状況を特定できることが重要である。（6. 5. 1. 7 装置の使用記録 参照）

キャンペーン生産中に、偶発的なキャリーオーバーがしばしば起こるが、同一医薬品添加剤での連続するバッチ製造の間の清掃は一般的に求められていないので、通常そのキャリーオーバーは許容できる。

効果的に取り除くことができない残留物が残る製品は、専用装置にて製造すること。

連続製造工程では、装置の清掃の頻度は製造業者が定め、妥当性を示すこと。

6. 5. 1. 3 溶媒、母液及び二次結晶の回収

溶媒を回収し、同じ工程又は別の工程で再使用する場合、再使用又は他の承認された原料と混合する前に、当該溶媒が適切な基準に適合することを確認すること。

回収可能な量の医薬品添加剤、反応物又は中間体を含む母液又はろ液は頻繁に再使用される。そのような工程はトレースが可能となるよう製造記録又はログを作成すること。

6. 5. 1. 4 工程内混合

ロットの均質性を保証するため又は加工を容易にするための工程内混合は、管理し文書化すること。作業の目的がロットの均質性を保証する場合、ロット間で再現性があるように作業すること。

6. 5. 1. 5 工程内管理

工程内検査及び試験は、工程のモニタリング又は実際の検体の分析に基づき所定の場所と時間を実施すること。検体がロットを代表するもので明確に表示されるよう、サンプリング方法は文書化すること。

工程内検体は、ロットの製造に戻さないこと。

工程内試験の結果は、記録し、所定の工程パラメータ又は許容範囲に適合すること。製造指図

書では、順守する手順並びに工程管理のための検査及び試験データの限度値について明示すること。結果が規定の限度値を外れた場合の処置を定めること。

工程の継続を工程管理試験に基づき製造部門が承認する場合、品質部門による訓練を受けた職員が当該試験を実施し、結果を記録すること。

6. 5. 1. 6 包装及び表示

医薬品添加剤を包装する際は、その品質を保持し、すべての容器が正しい表示であることを保証する手順にすること。包装及び表示の作業については混同を防止すること。

ラベルを印刷、発行し、正しい情報であることを保証する手順を作成すること。この手順には、余剰ラベルが直ちに廃棄又は管理された保管場所に返却されることも規定すること。ロット番号の入った余剰ラベルは廃棄すること。次の包装作業では、必要のない資材がないことを保証するために、包装及び表示の施設を使用する直前に点検すること。

包装ライン上でラベルを貼付する場合、事前に印刷されたバッグに包装する場合、又はタンク車でバルク輸送する場合は、上記の目的を満たすための手順を文書化すること。

6. 5. 1. 7 装置の使用記録

品質上重要な装置の使用は、記録し保管すること。これらの記録により、一連の清掃、設備保守並びに生産活動が特定されることが望ましい。

6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション

製品の試験のみでは、起こりうる変動を明らかにするには十分ではないことから、製品品質保証の重要な因子には、製造工程の適切な設計と管理を含むこと。医薬品添加剤が設定された規格に合致するように、製造工程の各段階を必要な範囲で管理すること。

プロセスバリデーションの概念は、これらの品質保証の目的を満たすための重要な要素である。バリデーションの基礎を提供するため、工程管理に必要とされる工程反応、操作パラメータ、精製工程、不純物及び重要な試験を文書化すること。

製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること。例えば、工程能力調査、開発時やスケールアップの報告書等を通して、製造工程が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認すること。

6. 5. 3 識別及びトレーサビリティ

6. 5. 3. 1 トレーサビリティ

品質上の重要な品目、例えば、原材料、中間体及び製品は記録を通して明確に識別して追跡できるようにすること。これらの記録は、その製品の上流及び下流の両方に追跡できること。バッチ製造工程で使用した原料の識別は、ロット番号システム又はその他の適当なシステムにより追跡できること。連続製造工程による製品に使用される原料の識別は、原料の特定ロットが工場加工された期間で示すこと。

溶媒を含め原料は、バルクタンクやその他の大きな容器に保管されるときがあり、正確なロットの区別が困難な場合がある。そのような場合にも、原材料の使用は製造記録として文書化すること。

6. 5. 3. 2 検査及び試験の状態

原材料、中間体及び製品を含む品質上の重要な品目の検査状況を識別するシステムがあること。試験の状況を明確に識別できるようにすること。また、連続的に供給される原材料はこれらの要求事項を満たすために特別な配慮を行うこと。

6. 5. 3. 3 表示

医薬品添加剤の包装表示は輸送と安全対策を含めて、国内及び国際的な法規制要求事項に従わなければならない。表示には少なくとも以下の項目を含めること。

- ・ 医薬品添加剤の名称及び該当する場合はそのグレード
- ・ 医薬品添加剤の製造業者や販売業者名
- ・ バッチ履歴を完全に究明できるロット番号
- ・ 該当する場合は、特別な保管条件

6. 5. 4 顧客の所有物

医薬品添加剤に配合することを目的に顧客から支給された原材料を使用する場合、製造業者は検証、保管及び維持に関する手順を制定し、運用すること。製造業者による検証は、基準にあった原材料を供給するという顧客の責任を減免するものではない。紛失、損傷又はその他の使用に適さない原材料は、記録して顧客に報告すること。この場合、容認できる処分方法及び交換手順を整えること。また、製造業者は顧客から供給されたその他の固定資産及び知的財産（例えば、試験機器、試験方法及び規格）を守る規定を設けること。

6. 5. 5 製品等の保管

6. 5. 5. 1 取扱い及び保管

製品、中間体及び原料は、それらを識別し、品質及び純度に影響しない適切な温度、湿度及び光の条件で、取り扱い、保管すること。原料（例えば、酸類、その他の腐食性物質又は爆発物）又は製品の戸外での保管は、その容器が内容物の劣化や汚染から適切に保護でき、表示ラベルが判読可能で、開封又は使用する前に十分に清掃されれば容認される。

保管条件がそれらの品質に重大な影響を及ぼす場合は、その保管条件の記録を保存すること。

6. 5. 5. 2 包装システム

医薬品添加剤の包装システムは以下の事項を含めること。

- ・ 文書化した規格及び検査又は試験方法
- ・ 容器を再利用する場合の洗浄手順
- ・ 直接の包装、容器の封
- ・ 輸送及び貯蔵時の医薬品添加剤の劣化及び汚染防止効果のある容器
- ・ 医薬品添加剤と相互作用のない又は汚染させない容器
- ・ 容器と栓を保護し、汚染、破損又は劣化のリスクを最小限にし、混同（例えば、異なった規格であるが外観の似ている容器間）を避けるための保管及び取り扱い手順
- ・ 医薬品添加剤の容器を再利用する場合は、以前のラベルを取り除くか読めなくすること。同じ医薬品添加剤にだけ容器を繰り返し使用する場合は、以前のロット番号又は全ラベルを、取り除くか完全に消すこと。

6. 5. 5. 3 出荷及び配送

製造業者は、製品の識別とトレーサビリティを確保すること。製造業者は、出荷した製品の配送記録を保存すること。これらの記録は、必要に応じて検索を容易にするために、ロットごとにその製品が出荷された場所と顧客名、出荷量及び出荷日を特定すること。

製造業者は、最終試験検査後の製品の品質を維持すること。医薬品添加剤は品質保証期間やリテスト期間内に供給すること。

6. 6 測定装置及び監視装置の管理

品質上重要である測定装置及び試験装置は、コンピュータ化システムを含めて校正して保守をすること。これには試験室で使用する装置と同様に工程内で使用する機器も含めること。

管理プログラムは、制定した文書化プログラムに従って適当な間隔で機器及び装置の標準化又は校正を含めること。このプログラムには、個別の指図、スケジュール、真度と精度の限度値及び真度や精度限界が不適合の場合の是正措置の規定を含めること。校正の基準は、必要に応じて認定された国家標準又は公定書基準まで追跡できること。

設定した規格に不適合の機器及び装置は使用しないこと、また重要な装置の場合は、前回校正以降に当該装置を用いて製造された製品の品質への影響を評価し、所要の措置をとることも検討すること。重要な装置の最新の校正状態は、使用者が確認できるようにすること。

7 評価、分析及び改善

7. 1 一般

製造業者は、医薬品添加剤が顧客要件に適合していることを実証すること、並びにこの基準の品質マネジメントシステムに適合することを保証するために、必要なモニタリング、評価及び改善措置を計画して実施すること。

製造業者は、製品及び工程の傾向の調査と分析を通して改善のための機会を見極めること。

7. 2 モニタリング及び評価

7. 2. 1 顧客満足

製造業者は、顧客満足度を判定する調査活動を確立すること。そのような調査には、顧客の苦情、医薬品添加剤の返品及び顧客からのフィードバックが含まれる。この情報は、継続的な顧客満足度の改善に利用すること。

7. 2. 2 自己点検

製造業者は、自己点検を実行すること。品質活動が計画的で、品質マネジメントシステムの下で有効に行われているか否かを判定すること。自己点検は活動の重要性和状況に基づいて計画すること。自己点検とフォローアップは文書化した手順に従って行うこと。

自己点検結果は、被点検部門の責任者と議論し文書化すること。被点検部門の責任者は、指摘された不適合については是正措置を講じること。

7. 2. 3 プロセスのモニタリング及び評価

製造業者は、製造と品質マネジメントシステムのプロセスを適切に管理するために必要な試験と評価を特定すること。医薬品添加剤の品質に重要な場合には、プロセスが管理された状態にあることを検証する技術を確立すること。

計画した結果から逸脱が生じた場合、医薬品添加剤を要求事項に適合させるための是正措置を取ること。

プロセスの品質特性やプロセス不良のような重要な指標に基づく定期的な照査は、改善の必要性を判定するために実施すること。

7. 2. 4 製品のモニタリング及び評価

製造業者は、製品が常に規格に適合していることを保証するための試験方法と手順を定めること。

分析法は、公定書等（最新版の薬局方、又は一般に認められた品質基準に含まれるもの）で定められた方法でなくてもよいが、試験の目的に適合すること。

製造業者は、自社の製品が公定書等に適合することが必要ならば、以下の要件を満たすこと。

- ・公定書等によらない分析試験が公定書等の方法と同等以上の真度、精度を有することを示すこと。

- ・それは適用される通則や通知に適合すること。

7. 2. 4. 1 試験室の管理

試験室では、規格及び基準との一致を保証するために必要な試験から得られるすべてのデータの管理を行うこと。例えば、以下の内容を含めること。

- ・検体名、ロット番号又は独自のコード、検体採取日及び検体採取日と受領日が異なる場合には検体受領日
- ・各試験方法の参考文献
- ・試験機器からのグラフ、クロマトグラム、チャート、スペクトルを含めたロットを特定し各試験を保証する生データの記録
- ・試験に関連して実施した計算の記録
- ・試験結果と制定した規格との比較
- ・各試験の実施者及び試験実施日の記録

試験室の試薬及び試液の調製に関する文書化した手順があること。購入した試薬及び試液は適切な名称、濃度及び使用期限を表示すること。試液の調製においては、その試液の名称、調製日及び使用した物質の量の記録を保管すること。滴定液は、社内で定めた方法又は標準品を用いて標定すること。その標定の記録は保管すること。

標準品が適切に保管されていること、また供給業者からの分析証明書があれば、受入れ時に試験をする必要はない。二次標準品は適切に調製して確認し、試験を行い、品質部門が承認して保管すること。標準品に対する二次標準品の適格性のための文書化した手順があること。再評価期間は二次標準品に対して定め、各ロットを試験計画書又は手順書に従って定期的に再認定すること。

7. 2. 4. 2 製品の試験及び出荷

製品が製品規格に適合していることを確認する試験は、ロットごとに実施すること。試験結果及び適切な製造記録等は、製品の出荷判定よりも前に評価すること。品質部門は、製品の出荷判定に責任を負うこと。

連続工程によって製造される製品に関して、それが製品規格に適合していることの保証は、工程内試験の結果又はその他の工程管理記録を通じて行われてもよい。

7. 2. 4. 3 規格外試験結果

規格外試験の結果は、手順書に従って調査し、文書化すること。

最初に実施した試験結果が、調査によって誤りであることが証明された場合に限り、最初の試験結果を再試験検体の結果に置き換える事ができる。

統計分析を実施する際は、最初に実施した試験と再試験の両方のデータを含めなければならない。規格外試験結果を含めた統計分析を行った場合は、どの統計的手法を用い、どのような状況下であったかを明確に分かるように記録すること。

これらの原則は、採取された検体が原材料を代表していないと疑われる場合にも適用される。

7. 2. 4. 4 参考品

医薬品添加剤の参考品をロットごとに保管すること。その保管期間は品質保証期間又はリテスト期間に対して適切に設定すること。参考品は、適切な施設で保管すること。参考品は、製品規格試験を少なくとも2回実施できる量とすること。

7. 2. 4. 5 試験成績書

製造業者は、医薬品添加剤のロットごとに製品規格に対する試験成績書を作成すること。

7. 2. 4. 6 不純物

可能であれば、製造業者は不純物を同定し、適切な許容限度を設定すること。その許容限度は、適切な安全データ、公定書又はその他の要求事項に記載された許容限度及び適切なGMP考慮事項に基づくこと。不純物が設定した許容限度を超えないように製造工程を適切に管理すること。

多くの医薬品添加剤は、有機溶媒を用いて抽出や精製が行われている。これらの残留溶媒は、通常、乾燥によって除去されるが、必要に応じて医薬品添加剤の規格には、残留溶媒の試験と許容限度を含めること。

7. 2. 4. 7 安定性

多くの医薬品添加剤は安定しており、安定性を保証するための広範な試験を必要としない一方で、医薬品添加剤の安定性は製剤全体の品質に寄与する重要な要素である。長期間販売されている医薬品添加剤については、過去の実績を安定性の保証に用いることができる。

過去の実績がない場合には、医薬品添加剤の安定性を判断するために設計された試験や評価のプログラムを手順に従い実施すること。上記の安定性試験や評価の結果を適切な保管条件及び品質保証期間やリテスト期間の決定に用いること。試験のプログラムには、以下を含めること。

- ・ロット数、試料量及び試験間隔
- ・試験のための試料の保管条件
- ・安定性評価に適切な試験方法
- ・可能であれば、市場の容器と同等な機能を有する容器での保管

一部の医薬品添加剤は、異なったグレード（例えば、様々な分子量の重合体又は異なる単量体比、異なる粒子径又はかさ密度等）が市販されており、他の医薬品添加剤との混合物もある。これら医薬品添加剤は、製品グループ内で他の医薬品添加剤と非常に似通っていることがある。一部の成分のわずかな量の違いが、ある製品では、他の製品との唯一の重要な差異になることがある。これらの種類の医薬品添加剤について、類似の医薬品添加剤の安定性を判断するには、「モデル製品」アプローチが適切な場合がある。この種の安定性試験では、評価製品群における安定性の再現を期待されるいくつかの「モデル製品」を選択すること。この選択は、科学的に適切であり、文書化されていること。これらの「モデル製品」の安定性試験から得られたデータは類似製品における理論上の安定性の決定に使用できる。

7. 2. 4. 8 品質保証期間／リテスト期間

品質保証期間又はリテスト期間は、医薬品添加剤ごとに設定すること。

7. 3 不適合品の管理

規格に適合しない原材料、中間体又は製品は、明確に区分し、不注意な使用又は出荷を防ぐよう管理すること。不適合品の記録を保管すること。不適合品が発生した原因を特定するために調査すること。調査結果は文書化され、再発防止策を講ずること。

医薬品添加剤の回収方法及び記録方法を定めた手順書があること。

不適合品の評価とその後の処理の手順書があること。不適合品について、次の項目の可能性を判断するために手順に従って再検討すること。

- ・特定の要求項目に合致させるための再加工／再処理
- ・顧客の同意による受入れ
- ・他用途へのグレード変更
- ・廃棄

7. 3. 1 再加工

製造工程の通常部分の作業を繰り返すこと（再加工）は、その方法で製品が製造されてもよい旨を文書化されている場合にのみ行うこと。それ以外の全てのケースでは、7. 3. 2 再処理に従うこと。

7. 3. 2 再処理

当該製品等について、予め設定された製造工程とは異なる処理（再処理）を行う場合は、製品の品質に対するリスクを文書化し、品質部門による照査と承認を受けた後に実施すること。必要に応じてリスクアセスメントを行う際に、次のことを考慮すること。

- ・再処理の結果として生じる新たな不純物
- ・再処理を管理するための追加試験
- ・記録とオリジナルロットへのトレーサビリティ
- ・再処理された製品の適切な許容基準値
- ・安定性への影響又は再評価期間の妥当性
- ・製品の適格性（性能）

製品を再処理する必要があると確認された場合は、再処理を行わなければならない原因の調査と再処理した製品の評価を行うこと。当該ロットが設定された製品規格と特性に適合することを保証するために、通常の製品と再処理した製品との品質の同等性についても評価し、文書化すること。製品規格に適合しないロットの製品を他の適合したロットに混合してはならない。

7. 3. 3 返品

返品された製品は、品質部門がそれらの品質評価を完了するまで、識別して区分保管すること。返品された製品を保管、試験、再加工又は再処理するための手順があること。返品された製品の記録は保管し、記録に医薬品添加剤の名称とロット番号、返品理由、返品量及び最終的な処理を含めること。

7. 4 データの分析

製造業者は、その品質マネジメントシステムの有効性を評価するための手法を開発し、改善するためにデータを使用すること。データは顧客からの苦情、製品品質照査、工程能力指数、内部及び外部の監査結果から得られる。それらのデータの分析はマネジメントレビューの一部として使用できる。

製品の品質特性、顧客からの苦情及び製品の不適合のような重要な指標の定期的な照査は、改善の必要性を判断するために使用することができる。

7. 5 改善

7. 5. 1 継続的改善

製造業者は、製造及び品質マネジメントシステムのプロセスを継続的に改善すること。継続的な改善を行うために、次の指標を評価すること。

- ・不適合品の原因
- ・自己点検及び外部監査の結果
- ・顧客からの返品及び苦情

- ・工程及び操作上の不具合

7. 5. 2 是正措置

製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して維持すること。

- ・不適合の根本原因の究明
- ・是正措置の実施及び効果の確認
- ・是正措置に起因する手順変更の実施及び記録

7. 5. 3 予防措置

製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して維持すること。

- ・リスクのレベルに対応し問題に対処するための予防措置の開始
- ・予防措置に起因する手順変更の実施及び記録

8. 定義及び用語集

医薬品添加剤	: Pharmaceutical Excipient 医薬品に添加剤として使用するもののこと。また、「医薬品添加剤全体」を表す総称。
逸脱	: Deviation 承認された指示又は設定された基準からの乖離。
汚染	: Contamination 製造、検体採取、包装、再包装、保管又は輸送時に生じる、原材料又は製品の中又は表面への化学的又は微生物学的不純物もしくは異物の好ましくない混入。
許容基準	: Acceptance criteria 試験結果を許容するための限界値、範囲又はその他適切な基準。
記録	: Record 達成した成績や実施した作業状況の証拠を提供する文書。記録媒体は紙、磁気、電子又は光学、写真等、又はそれらの組合せでも良い。
交叉汚染	: Cross-contamination 他の原材料又は製品による原材料又は製品の汚染。
校正	: Calibration 必要とされる精度を考慮し、適切な標準器、標準品等を用いて計器の表示値と真の値との関係を求めることをいう。
工程内管理	: In-process Control 工程をモニターするため、適切な場合には工程を調整するため、又は、製品が規格に適合することを保証するため、製造中に実施する確認。
顧客	: Customer 製造業者の管理から離れた医薬品添加剤を入手した者。(代理店及び使用者を含む)
再加工	: Reprocessing 基準又は規格に適合しないものを含め、中間体、製品を工程に戻し、設定された生産工程の一部である結晶化段階もしくはその他の適切な化学的又は物理的操作段階(例えば蒸留、濾過、クロマト分離、粉碎等)を繰り返すこと。工程内管理試験により反応が不完全であることが示された場合、その後、当該工程を継続することは、通常の工程の一部と考え、再加工とは考えない。
再処理	: Reworking 基準又は規格に適合しない中間体、製品について、許容できる品質を得るために、設定された生産工程とは異なる処理工程(例えば、異なる溶媒による再結晶)を行うこと。

上級経営陣	: Top Management 最高のレベルで組織を指揮し管理する個人又はグループ。上級経営陣は本社又は工場のいずれに設定しても構わない。
原材料	: Material 原料（含：出発物質、試薬、溶媒）、加工助剤、（当該製造所以外から提供された）中間体、添加物、表示・包装材料のこと。
中間体	: Intermediate 製造の中間工程で造られたものであって、以後の製造工程を経ることによって製品となるもの。
トレーサビリティ	: Traceability 考慮の対象となっているものの履歴、適用又は所在を追跡できること。例えば、原材料の由来、処理履歴、出荷後の製品の配送。
バッチ製造工程	: Batch Production Process 物質をある期間、ある生産量を一括りの単位として製造する工程
連続製造工程	: Continuous Production Process 一工程あるいは一連の工程で連続して物質を製造する工程
バリデーション	: Validation 特定の工程、方法又はシステムが、一貫して、予め設定した判定基準に適合する結果を与えるという高度の保証を提供する文書によるプログラム。
品質管理	: Quality Control 規格に適合していることを確認又は試験すること。
品質に重要な事項	: Quality-critical 原材料、工程段階、又は工程状態、試験要件、又はその他の関連のあるパラメータ（直接医薬品添加剤の品質の特性に影響を与えるもの及び予め決められた基準内に管理するもの）等が該当する。
品質保証	: Quality Assurance 全ての医薬品添加剤が目的用途に必要な品質を有し、その品質システムが維持されていることを保証する目的でつくられた組織化した機構の総体。
品質保証期間	: Expiry (Expiration) Period 医薬品添加剤が品質規格に適合すると保証した期間。
不純物	: Impurity 中間体、製品の中に存在し、かつその混入が好ましくないすべての成分。
モデル製品	: Model Product 組成、機能又は規格が類似した一連の製品を代表する製品。
リテスト日	: Retest Date 製造された日から一定の期間を経過した製品が、それ以降において、引き続

き所定の規格に適合しているかどうか等について、あらためて試験検査を行う必要があるものとして設定される日。

- ロット : Lot
一定の製造期間内に一連の製造工程により均質性を有するように製造された製品、中間体及び原材料の一群をいう。連続製造の場合には、ロットは規定された製造部分に相当する。ロットサイズは特定の量、又は特定の時間内に製造された量と定義することができる。
- ロット番号 : Lot Number
ロットを識別する数字、文字又は記号の固有の組み合わせで、製造及び配送の履歴が識別できる。

以 上

医薬品添加剤GMP自主基準 Q&A

(全般)

問： 本基準は、どのような業者に適用されるのか。

答： 医薬品添加剤の製造業者に適用されるものである。ここでいう医薬品添加剤の製造業者には、購入したものを小分け包装して医薬品添加剤として販売するような、いわゆる「リパック業者」や試験検査のみを行い医薬品添加剤として販売する業者も含まれる。そのような業者については、業者が行う製造の業務や試験検査の業務に応じて、当基準のうち必要と考えられる箇所が適用される。なお、医薬品添加剤の製造業者に対して、外部監査を実施するような場合に、本基準を参照されることが望まれる。

問： 本基準の中に、「リスクに応じて」との記載があるが、そのような記載がある条項については、どのように対応すればよいのか。

答： 「リスクに応じて」とは、その医薬品添加剤の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについて、リスクアセスメントを行い、必要な対応を行うことを求めているものである。なお、本基準における該当条項が実行されない場合には、実行しない根拠を明確にしたリスクアセスメントの結果を文書化しておくこと。

(1. 2項)

問： 品質マネジメントシステムの基準として、ISO9001の考え方を採用することは認められるか。

答： ISO9001に基づき、製造管理及び品質管理の方法を確立することは認められる。ただし、医薬品添加剤の特性に応じた製造管理及び品質管理の方法を確立するにあたり、ISO9001の考え方を取り込むことだけで十分ではないため、本基準を満足することを確認する必要がある。

(1. 3項)

問： 「本基準は医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造業者に適用される。」とあるが、“使用されることを目的とした”とは何を意図するのか。

答： 「使用されることを目的とした」とは、製造計画をしたときから医薬品添加剤として製造するものを言う。例えば、医薬品以外の食品として製造したものの一部を医薬品添加剤として使用する場合は、本基準の適用から除外することも可能であることを意図している。しかし、この場合には、「1. 2 法規制の適用」の項に規定したとおり、主目的とした物質を製造するための法令、基準等を遵守しなければならず、品質を保証するために必要なトレーサビリティなど本基準に示された最低限の追加的管理が要求される。

(1. 4項)

問： 医薬品添加剤の一部を医薬品以外の用途に使用する場合には、本基準を適用しないことを許容しているのか。

答： 1. 3項に規定したとおり、医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造には本基準を適用すること。しかしながら、他の目的に使用するために、本基準を満足した上で、追加的に、要求される法令や基準の要求を満たすように管理することを意図したものである。

問： 「医薬品添加剤は非常に多様なため、本基準の幾つかの要求事項は、特定の医薬品添加剤や製造工程には適用することができないこともある。」とは、何を意味するのか。

答： 本文書の趣旨は、本基準を遵守しなくても良いことを意味するものではない。他の使用目的に供するために遵守すべき法令や基準の要求を満たすことを優先しなければならない場合があったとき、直接的に本基準の要求事項を満足しないことを意味している。しかし、結果としての管理は、本基準の趣旨を踏まえたものとする必要がある。

(2. 2項)

問： 「初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に厳密に管理し」とあるが、厳密に管理すべき工程を、どのように特定すべきか。

答： どの工程から重点的に管理すべきかについては、リスク分析及び工程の十分な知識に基づき決定する。例えば、HACCP (Hazard Analysis and Critical Control Point、ハザード分析 (に基づく) 必須管理点)、FMEA (Failure Mode and Effects Analysis、故障モード影響解析) のような方法又は詳細な工程系統図を用いて特定しても良い。この際、バッチ製造工程と連続製造工程、専用装置と共用装置、開放工程と閉鎖工程、他の要素に関しても考慮することも重要である。ただし、これらの手法はリスク分析を行うための一つの手法に過ぎないため、医薬品添加剤の製造実態を踏まえ、適切なリスク分析手法を選択することが望ましい。

(3. 1 一般要求事項)

問： 「医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確にすること」の「明確にすべき品質マネジメントのプロセス」とは、どのようなプロセスか。

答： 組織の目的を達成するために、有効で効率的な手順を作成しておくことが求められている。NSF/IPEC/ANSI 363 (2014) では、品質マネジメントシステムの組織は、以下の事項を行うこと、としている。

- a) 医薬品添加剤の品質マネジメントシステムに関与する全ての組織の役割、責任、権限及び相互関係を定め、それらを理解する。
- b) 品質マネジメントシステム及びGMPの具体的な実施事項
- c) 品質マネジメントプロセス及びGMPの実施及び管理が有効であることを保証する基準及び方法
- d) 情報の入手に関することを含め、これらのプロセスを実施し、評価することを支援する適切なリソースが用意されていること。
- e) それらに関する理解及び認識を得るためのプロセス及び方法のモニター評価及び分析
- f) 医薬品添加剤の恒常的な品質を維持しつつ、これらのプロセス及び品質マネジメントシステムを改善するために、科学及び得られた知識に基づいたアクションの策定

(3. 2. 1 文書化に関する要求事項 一般)

問： 「製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。」とあるが、「品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書」とはどのような文書があるのか。

答： 「品質マネジメントシステムの要件に対応した文書」として以下が含まれる。

- a) 品質マニュアル (3. 2. 2 参照)
- b) 品質目標
- c) 本基準で要求される文書や記録、計画、操作及び管理に必要な文書
- d) 実施しない項目に対し実行しない根拠となるリスクアセスメント結果
- b) で言う「品質目標」とは、「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段 (ICH Q10)」として設定する目標である。

(3. 2. 2 品質マニュアル)

問： 「品質マニュアル」には、どのような内容を含まなければならないか。

答： 品質マニュアルは、組織の品質マネジメントシステムを規定する文書であり、品質マネジメントシステムの全体像及び手順を記述した文書である。品質マニュアルは最上位の階層に位置し、その下に手順書、作業手順書等が置かれる。

そのため、品質マニュアルには、品質方針、適用範囲、品質システムの中での経営陣の責任、品質マネジメントシステムの手順を補うための参照情報及び品質マネジメントシステムのプロセス間の相互関係に関する記述を含めることが望ましい。

なお、品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立されていればよい。

(3. 2. 3 文書管理)

問： 製品品質に影響を及ぼす文書は、原則として品質部門が照査し、承認するとあるが、製品品質に影響を及ぼす文書を品質部門が、照査・承認しなくてよいことがあるのか。

答： 製品品質に影響を及ぼす全ての文書について、品質部門が照査し承認することが望ましい。ユーティリティー（水、空調等）関係等の文書については、当該部門の責任者が照査・承認することも認められるが、品質部門は、品質に影響を及ぼす全ての文書について、少なくとも確認を行うこと。

(3. 2. 4 記録の管理)

問： 「委託先の品質データも記録に含めること。」とあるが、ここで言う「委託先の品質データ」とは、どの範囲のデータを言っているのか。

答： 委託先の品質データとは、試験記録、及び品質に影響を及ぼす可能性のある逸脱、変更が行われた場合は、それらの記録も含み、自社工程で管理されている品質データと同等のものであること。なお、品質に影響を及ぼす可能性のある変更が行われる場合は、事前に情報を入手し、評価すること。

問： 記録の記入の際に注意することは何か。

答： ボールペンなど明瞭で消えることのない筆記具を用いること。
記録は、当システムが効果的に運用されていることを証明するために作成されるものなので、読みやすく、識別可能で、検索が可能であること。必要な保管期間中に劣化しないように保管し、修正を行う場合は、修正者、修正の理由、修正日付を記載した上で、修正前の記録内容が確認できるよう、取り消し線等を用いて修正を行うこと。

問： 「記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。」とあるが、「適切な期間」とはどのような期間を言うのか。

答： 例えば、医薬品添加剤の品質保証期間に1年を加算した期間、リテスト日を設定した医薬品添加剤にあっては、最初のリテスト日に2年を加算した期間とする。品質保証期間又はリテスト期間を設定していない場合は、製造日から5年間とすることが考えられる。
なお、記録の保管期間について、あらかじめ手順書等に定めること。

(3. 3 変更の管理)

問： 製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う際に、何について考慮すべきか。

答： 次の項目についても考慮することが望ましい。

- a) 品質マネジメントシステムの下で変更管理プログラムを確立し維持すること。
- b) 変更が計画されたら、品質リスクマネジメントに従って予測的にリスク評価し、医薬品添加剤の品質が維持されることを確認すること。
- c) 変更内容については、速やかに顧客に連絡することが必要である。その場合、遅くとも変更を実施した医薬品添加剤を出荷する前までには連絡をしなければならない。
- d) 変更管理で発生した文書は、適切に保管すること。

(4. 2 顧客重視)

問： 製造業者は、顧客又はその代理人が、品質マネジメントシステム等について、確認することを原則として認めることとは、具体的にどのようなことか。

答： 医薬品製造業者は、医薬品GMP施行通知により、重要な原材料については、取り決めを行い、その内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスクに応じて適切に確認することが求められている。原則とは、医薬品製造業者からの要求に対応することを基本とするが、医薬品添加剤製造業者の機密事項等との関係から開示内容が制限されることがあるので、確認内容については、事前に両者で協議を行い、明確にしておくことが望ましい。

なお、どのような場合でも、実地での確認を求めるものではなく、取り決め内容に応じて、文書による確認でも差し支えない場合がある。

(4. 5. 1 責任及び権限)

問： 「品質上重要な原材料及びサービスの供給者を承認すること。」とあるが、「サービスの供給者」とはどのような者を指すのか。

答： 製造業務や検査業務の委託先等が含まれる。

品質部門は、品質上のリスクを適正に評価して供給者を承認する必要がある。

(4. 5. 3 内部の情報交換)

問： 「上級経営陣は、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適切に報告を受けること。」にある「製品回収のような品質上重要な状況」については、どの様に取り扱うことが必要となるか。

答： 回収に繋がる事象については、直ちに経営陣に報告し、供給先へも同じタイミングで連絡する等の手順を作成し、手順に従って速やかに連絡することが求められている。

(5. 2. 1 一般)

問： 医薬品添加剤の設計、製造、包装、試験又は保管について指導を受けるため、外部の専門家を利用することはできるか。

答： 専門家として外部の専門家等を利用することはできるが、利用する専門家の信頼性確保や確認内容が適切であるかについて判断すること。また、外部の専門家を利用する場合の手順を文書化しておくこと。

(5. 2. 2 能力、認識及び教育訓練)

問： 「品質に影響を及ぼす可能性のある者」には、清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事（装置）業者の作業員も含まれるのか。

答： 清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事業者の作業員であっても、製品の品質に影響を及ぼしうる作業に従事する者の場合には教育訓練を行い、実施記録を保管する必要がある。

問： 適切な頻度でGMP教育訓練を行うこととあるが、どの程度の頻度で行えばよいのか。

答： 教育訓練の実施頻度については、製造する製品の種類、使用する構造設備等により大きく異なることから、実情に合わせ、あらかじめ手順書に定めること。

なお、教育訓練の内容が的確に実務に反映されていることを評価することが望ましい。

(5. 2. 3 職員の衛生)

問： 「製造作業に不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。」の「作業区域」とはどの範囲の場所を示しているのか。

答： 作業区域とは、製品の製造作業を行う場所であり、製造作業の現場に直結している事務室、試験検査室等を含むものである。

(5. 3. 4 製造用水)

問： 製造用水の取扱いについて、どのような事項について考慮すべきか。

答： 次の項目についても考慮することが望ましい。

水の供給中断や品質の逸脱が発生した場合、そのような事態により医薬品添加剤の品質が危険にさらされなかったことを示すために、製造用水の製造装置のモニタリング記録などの化学データと適切な根拠を収集、評価し、文書化しなければならない。また、水が指定された品質に戻ったことが明確に示されるまでは、生産を開始してはならない。

(5. 4 作業環境)

問： 「製造時に製品が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境を整えること。製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。」とあるが、どのような事項について考慮する必要があるか。

答： 作業環境に暴露することによる汚染のリスクアセスメントを実施すること。顧客要求事項や市場での用途を含め、次の管理を考慮することが望ましい。なお、作業環境の維持が医薬品添加剤の品質に重要である場合には、その管理を文書化しなければならない。

- a) 空気処理システム
- b) 特別な環境
- c) 清浄度及び衛生状態
- d) 廃棄物の分離と処理
- e) 防虫管理
- f) 本基準で要求されるその他のリスクアセスメント

(5. 4. 4 防虫管理)

問： 建物には、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入がないようにすることとは、建物すべてが対象になるのか。

答： 原材料や製品等が取り扱われる場所（保管場所を含め）が対象となる。

特に、最終製品が解放される充てん工程等に十分な管理が必要であるが、昆虫等の侵入を防ぐためには、当該区域の周辺区域の状況が大きく影響するため、周辺区域についても当該製造所の実情に合わせ適切に管理を行うこと。

(6. 2. 3 顧客とのコミュニケーション)

問： 6. 2. 3項でいう顧客からの「問い合わせ」とは何か。

答： 医薬品添加剤の品質情報等に関する問い合わせをいう。

問： 顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定とは具体的に何を指すのか。

答： 顧客の問合せに対する回答、契約、注文処理の要件などに対する規定を設けることをいう。

(6. 4. 3 購買製品の検証)

問： 品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこととされているが、試験検査の結果を待たずに製造工程に使用することは許されるか。

答： 原則として試験検査の結果、合格後に使用すること。ただし、その後の試験検査結果のリスクを勘案し、品質部門がその妥当性を認める場合には、試験検査の結果を待たず、製造工程に使用することは認められる。その場合でも、医薬品添加剤の製造所からの出荷の可否の決定は、これらの結果が出てその適否が判断された後に行わなければならない。

(6. 5. 1. 3 溶媒、母液及び二次結晶の回収)

問： 6. 5. 1. 3項でいう「ログ」とは何か。

答： 設備のログではなく、再使用される母液又はろ液の履歴を記録したもののことであり、品質異常時等に実施する原因究明などに際し、追跡調査ができることが必要である。

(6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

問： 剤形及び成分が同一であって、濃度（又は含量）や容量が異なるものを数種類製品化する場合、プロセスバリデーションは、すべての濃度（又は含量）及び容量のそれぞれについて実施する必要があるか。

答： 製剤特性及び各工程の製品の品質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる場合には、グループ化及び代表製品の選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記した上で、当該代表製品についてプロセスバリデーションを行うことで差し支えない。ここで言う、グループ化とは、製剤特性（物理化学的性質、品質規格、成分の配合量等）及び各工程の製品の品

質に及ぼす影響等が類似しているとみなすことができる製品群を一括して評価することをいう。例えば、製造工程が同等であって、主たる成分の分量が若干異なる製品、主たる成分以外の成分の種類や分量が若干異なる製品等、製剤特性が全般的に類似しているものが考えられる。

なお、グループ化を行う場合には、それらの製品の範囲及び選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記しておくこと。特に、過去の製造実績の少ない製品等については、グループ化により評価してよいかどうかを慎重に検討すること。製品が類似していても、工程管理等に変動要因の共通性がないと予想される場合には、製品ごとにプロセスバリデーションを行うことが必要である。

問： 製造スケール200 kg、500 kg及び1,000 kgで、同一の製造設備を用いて同一の製品を製造する工程のプロセスバリデーションは、最小の200 kg規模のみで実施してもよいか。

答： プロセスバリデーションは、実生産での製造スケールが製品の品質に影響を及ぼさないことをバリデートすることが目的であるため、設問の場合には、原則として200 kg、500 kg及び1,000 kgの3種類の生産規模のいずれについてもバリデーションを実施する必要がある。

ただし、ロットサイズが製品の品質に影響を及ぼさない合理的な理由があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されているときは、設問の場合には、3種類の生産規模のうち500 kgについては省略しても差し支えない。

問： 「製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること。」とあるが、設備又は機器の適格性評価はどの程度実施する必要があるか。

また、既存製品のプロセスバリデーションについては、どのように実施すればよいか。

答： 1. プロセスバリデーションは、製造に使用する設備又は機器が意図したとおりに稼働することが前提となるため、何らかの形で適格性を担保することが必要である。しかし、その場合に、製薬業界で実施されているような設計時、据付時、運転時及び性能の適格性評価を厳密に求めるものではなく、製造する製品の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについて、リスクアセスメントを行い、必要と考えられる適格性評価を行うことで差し支えない。設備又は機器の新設、更新を行うような場合には、例えば、医薬品添加剤GMP自主基準（2010年版）第3部バリデーション基準が参考になる。

また、既存の設備又は機器を使用して製造を実施している場合には、一定期間ごとの定期点検（校正を含む）等にて正常に稼働していることを確認し、記録を作成し保管することで、当該設備又は機器の適格性を担保することが考えられる。

2. 既存製品のプロセスバリデーションについては、工程が安定しており、製造条件の変更等がなく、十分なロット数の試験検査結果及び製造記録が集積されている場合には、医薬品添加剤GMP自主基準（2010年版）第3部バリデーション基準の回顧的バリデーションを参考にして実施することが考えられる。

問： バリデーション時に「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する」評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」としなければならないか。

答： 測定値の平均値±3σ値は評価方法の一つであり、その他、例えば、CV値、工程能力指数（Cpk）、管理図等を用いることとしても差し支えないが、その工程に係る変動要因の恒常性を検証することにより工程の安定性が評価できるものとしなければならない。

問： バリデーションの実施を他社に依頼することは可能か。

答： 製造業者及びそのバリデーション責任者の責任のもとに、「他社」に依頼する業務の範囲を明確にし、バリデーションに関する手順書に一般的事項を規定し、かつ個別のバリデーションごとに作成するバリデーション実施計画書にも具体的事項を規定した上で、分析、統計処理等バリデーションの実務を一部、「他社」に委託しても差し支えない。

問：プロセスバリデーションを実施したロット以外に、バリデーションの目的でそれと同等の製造条件で製造した医薬品添加剤について、規定した製造方法どおりに製造されていることの確認、規格に適合していることの確認を行う等、出荷の可否判定を適切に実施した上で、出荷することは認められるか。

答：例えば、適格性評価で製造したロットがこれに当たる。この場合には、設問の条件以外に、プロセスバリデーションを実施したロットと同様に製造条件が確定されたものであり、あらかじめ適格性評価の実施計画書に出荷のための基準が設定され、検証結果としてそれを満たすことが確認されれば、出荷は認められる。

(6. 5. 5. 2 包装システム)

問： 6. 5. 5. 2 包装システムの項にある直接の包装、容器の封の「封」とはどのような状態をいうのか。

答： 開封したら元に戻せないものにより容器が閉じられている状態のことである。例えば、封にシールを使用するのであれば、そのシールを一度はがすと、再度その容器には貼れなくなるものであり、更に、社名等識別が可能な固有の記号等が記載され、一般的には市販されていないものいう。または、はさみ等で切断すると復元できず、更にそれにも社名等識別が可能な固有の記号等が入っており、市販されていないものをいう。

(6. 6 測定装置及び監視装置の管理)

問： 測定装置及び試験装置の校正や保守はどのような考え方で行えばよいか。

答： 一律に規定できるものではないため、対象となる計器のリストを作成し、校正等の方法、頻度等について、製造する品目や、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、製品の品質へのリスクを勘案して、製造業者として自主的に定めればよい。

(7. 2. 4. 1 試験室の管理)

問： 購入した試薬及び試液には、通常、名称、濃度等が表示されているが、それでも自社で全ての事項を表示し直すことを求めているのか。

答： 購入した時点で既に表示されている事項に、不足がある場合について、これに補足して表示することによい。

(7. 2. 4. 6 不純物)

問： 医薬品添加剤の残留溶媒の規格（許容限度）については、どのように対応すればよいか？

答： 現在、ICH等の場で議論が深められているところであるため、今後のICH Q3Cでの結論や、局方等の公定書の改訂の内容等を踏まえて対応することが望まれる。

(7. 2. 4. 7 安定性)

問： 医薬品添加剤の安定性試験を実施する際の包装容器について注意すべき事項はあるか。

答： 医薬品添加剤の安定性は、原材料中の検出されない変化又は製造手順あるいは貯蔵条件のわずかな変化によって影響を受けることがある。医薬品添加剤は、その安定性に影響を与え得る様々なタイプの包装で出荷されることがある（例えば、プラスチック又はガラス製のボトル、金属又はプラスチック製のドラム、バッグ、タンク車、他のバルクコンテナ等）ため、それらの違いによる差異も考慮すること。

問： 7. 2. 4. 7安定性の項に記載されている「モデル製品」アプローチとは、具体的にどのようなものか。

答： 「モデル製品」アプローチとは、先ず、異なったグレード（例えば、分子量の違いや、粒子径等が異なる）で評価製品群を決定し、その評価製品群より安定性の再現を期待されるいくつかの「モデル製品」を選択する。この選択根拠は、科学的に適切であり、文書化されていなければならない。

これらの「モデル製品」の安定性試験から得られたデータは、評価製品群の理論上の安定性の決定に使用できるというものである。

これを活用することによって、製造しているすべての製品品種の安定性試験を実施しなくても良いことになる。

なお、IPECより、安定性に関する以下のガイドラインが発行されているので参考にすること。
“The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010”

(7.3 不適合品の管理)

問： 不適合品を明確に区分して保管する際に留意すべき事項は何か。

答： 例えば、パレット単位により区分し、「不合格品」等の表示をして他の製品等と物理的に分離区分して保管したり、あるいは、コンピューターにより管理しているラック倉庫のような場合には、パレット単位で区分し、コンピューター上でも「不合格品」として明確に識別できる状態に管理されている等の状態が考えられる。

以 上

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会

新館が関ビル14階 PMDA会議室21.22及び23
平成28年10月6日

【スケジュール】

13:15-13:25 開会の挨拶	櫻井 信豪(本研究の研究代表者、PMDA)
13:25-14:10 研究の背景、自主基準総論、1,2項	原 賢太郎(PMDA)
14:10-14:55 自主基準 3,4,5項	松永 浩和(武田薬品工業株式会社)
14:55-15:10 休憩	
15:10-15:55 自主基準 6,7項	沼 しのぶ(信越化学工業株式会社)
15:55-16:40 質疑応答集	長江 晴男(薬添GMP審査会)
16:40-17:10 質疑応答	
17:15-17:20 閉会の挨拶	木嶋 敬二(本研究の分担研究者、日本医薬品添加剤協会)

【注意事項】

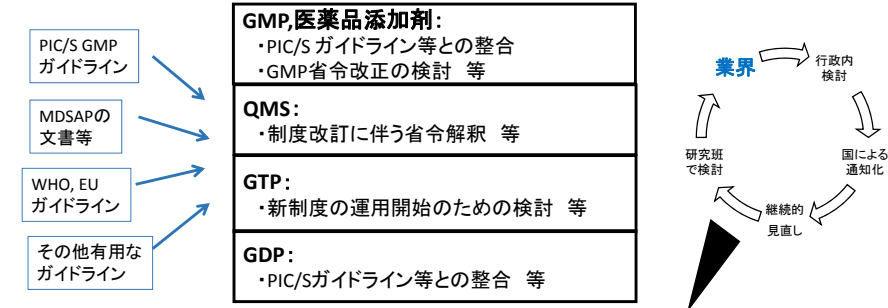
- ① 入口で受け付けを行っています。受け付けを済ませた上でご着席ください。
- ② 他の会議室には絶対に入室しないでください。また、休憩中、共通廊下では静粛に願います。
- ③ 貴重品は各自で管理してください。
- ④ 携帯電話の電源は、お切りいただくか、マナーモードに設定してください。
- ⑤ アンケート用紙にご意見等を記入の上、お帰りの際に提出してください。
- ⑥ お困りの場合は、PMDAのスタッフまでお声がけください。

GMP/QMS/GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究(研究代表者;櫻井信豪)

研究の目的:

医薬品(GMP)、医療機器(QMS)及び再生医療等製品(GCTP)の3つの分野の製造及び品質管理に関するガイドライン等や医薬品の流通規制(GDP)について、国際的な状況を調査し、国内のガイドライン等に取り込み、明示することで、各製造者の理解、浸透を促し、それぞれの高品質の製品を流通させることを目的とする。

方法と期待される効果



高品質の医薬品、医療機器、再生医療等製品、医薬品添加剤の流通を促進

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会
新館が関ビル14階 PMDA会議室21.22及び23
平成28年10月6日

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集
について

厚生労働行政推進調査事業費補助金
平成28年度 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究」

原 賢太郎

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
品質管理部 主任専門員

研究の位置づけ

本研究は、以下の研究費補助金によって実施しています。

厚生労働行政推進調査事業費補助金
平成28年度 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業

GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際統合化に関する研究

研究代表者 PMDA品質管理部 部長 櫻井信豪
分担研究者(医薬品添加剤分野)日本医薬品添加剤協会事務局長 木嶋敬二

1. 研究班の紹介
2. 研究の背景
3. 研究の目的
4. これまでの研究の経緯
5. 研究の方法
6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
7. 今後の研究計画

1. 研究班の紹介
2. 研究の背景
3. 研究の目的
4. これまでの研究の経緯
5. 研究の方法
6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
7. 今後の研究計画

1. 研究班の紹介

氏名	所属等
木嶋 敬二 (分担研究者)	日本医薬品添加剤協会 事務局長
関川 富士夫	日本医薬品添加剤協会 学術部長
長江 晴男	医薬品添加剤GMP自主基準適合審査会 副委員長
美濃屋 雅宏	医薬品添加剤GMP自主基準適合審査会
越川 成之	日本製薬団体連合会 品質委員会
小林 利安	日本製薬団体連合会 品質委員会
富塚 弘之	日本製薬団体連合会 品質委員会
西條 俊哉	薬添GMP監査情報共有会
松永 浩和	薬添GMP監査情報共有会
奥村 剛宏	薬添GMP監査情報共有会
高橋 充博	薬添GMP監査情報共有会
沼 しのぶ	医薬品添加剤協会
小笠原 由明	医薬品添加剤協会
植田 雅志	医薬品添加剤協会
大西 修治	医薬品添加剤協会
坪内 春樹	医薬品添加剤協会
和泉 昇	医薬品添加剤協会
梶山 行雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 客員研究員
櫻井 信豪 (研究代表者)	PMDA品質管理部 部長
森末 政利	PMDA品質管理部 医薬品品質管理課 調査役
原 賢太郎	PMDA品質管理部 医薬品品質管理課 主任専門員
石井 隆聖	PMDA品質管理部 医薬品品質管理課 調査専門員

研究の背景、自主基準総論、1,2項に関する説明内容

1. 研究班の紹介
2. 研究の背景
3. 研究の目的
4. これまでの研究の経緯
5. 研究の方法
6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
7. 今後の研究計画

2. 研究の背景

1996年

日本医薬品添加剤協会が、「医薬品添加剤の製造管理及び品質管理に関する自主基準(GMPソフト)」を作成。

1998年

日本医薬品添加剤協会が、「医薬品添加剤製造所の構造設備に関する自主基準 (GMPハード)」を作成。

2006年

医薬品GMP省令の改正に合わせて、上記の自主基準の改訂を行った。
国際的な医薬品添加剤GMP基準として、「IPEC-PQG合同GMPガイド2006」が提案されたため、国内の自主基準との比較検討を行った。

2014年

上記の比較検討結果に基づき、「医薬品添加剤GMP自主基準 2014年改訂版」を発行した。

医薬品添加剤を製造する医薬品添加剤製造業者と、医薬品添加剤を使用する医薬品製造業者の双方にとって有益であり、実効性のある自主基準を作成することが求められている。

9

2. 研究の背景

1. 医薬品の品質・有効性及び安全性を適切に確保する上で、**医薬品添加剤の製造業者に求められる製造管理及び品質管理要件を確認し、適切な管理基準を設定することが必要である。**
2. 医薬品添加剤のGMP自主基準を改訂し、**製造管理及び品質管理レベルを国際標準へ引き上げることが必要である。**

【添加剤製造業者の立場からの声】

- 添加剤が最終製品に与えるリスクに応じて、誰が、何を、どこまで管理する必要があるのか、添加剤製造業者と医薬品製造業者の間で考え方を擦り合わせていきたい。

行政、製薬企業及び添加剤の製造業者が一体となって議論を進めている。

【医薬品製造業者の立場からの声】

- 将来的には、バイアル等も含めた原材料全般を対象とし、サプライチェーン全体を管理していくことを念頭に置くべきではないか。
- 具体的な事例も示しながら、医薬品添加剤のGMP自主基準の考え方を広く浸透させ、有用な自主基準としていきたい。

10

研究の背景、自主基準総論、1,2項に関する説明内容

1. 研究班の紹介
2. 研究の背景
3. 研究の目的
4. これまでの研究の経緯
5. 研究の方法
6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
7. 今後の研究計画

11

3. 研究の目的

「医薬品添加剤GMP自主基準 2014年改訂版」を医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の**双方**が照査し、**国際標準と同等レベル**の製造管理及び品質管理の内容に引き上げるとともに、双方にとって有益であり、実効性のある自主基準に**改訂**した上で、それを医薬品添加剤製造業者が適切に運用することにより、**医薬品の品質を確保すること**に寄与すること。

12

- 1. 研究班の紹介
- 2. 研究の背景
- 3. 研究の目的
- 4. これまでの研究の経緯
- 5. 研究の方法
- 6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
- 7. 今後の研究計画

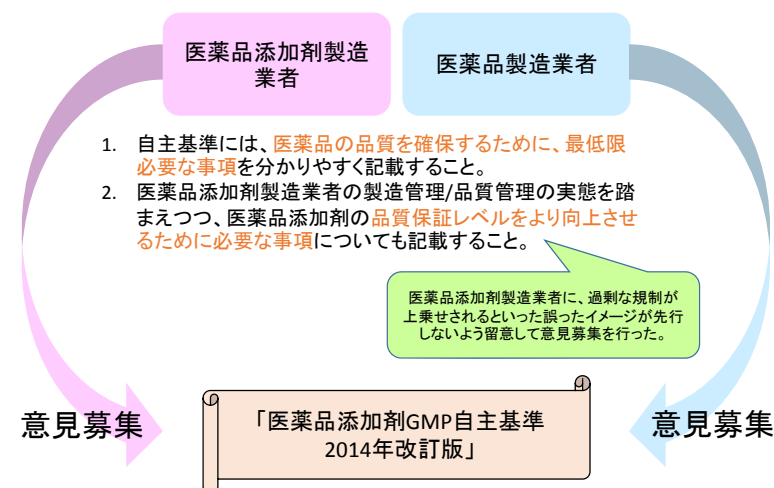
- 第1回班会議：平成27年6月17日(水)
- 第2回班会議：平成27年9月17日(木)
- 第3回班会議：平成27年12月17日(木)
- 第4回班会議：平成28年1月29日(金)
- 第5回班会議：平成28年6月10日(金)

↓
平成28年8月24日付 厚生労働省医薬・生活衛生局
監視指導・麻薬対策課 事務連絡「医薬品添加剤
GMP自主基準について」

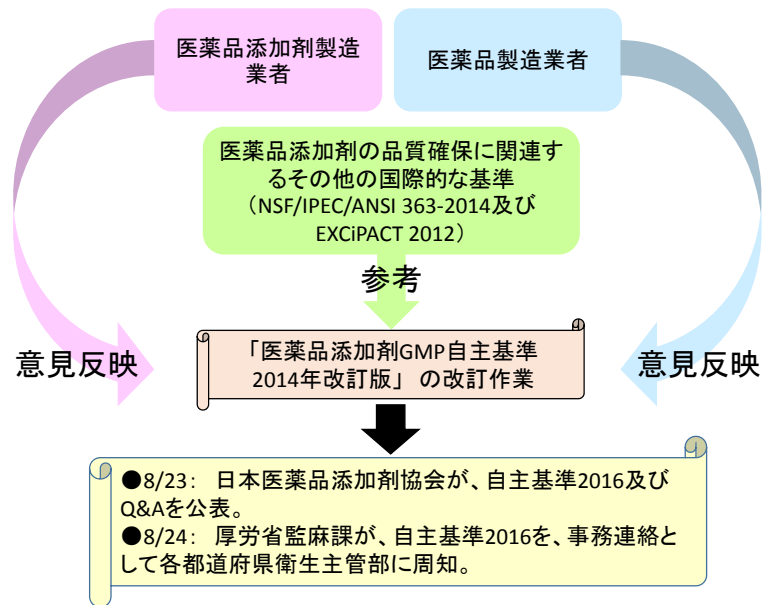
本スライドでは、便宜上、「自主基準2016」と記載します。

- 本日の説明会：平成28年10月6日(木)

- 1. 研究班の紹介
- 2. 研究の背景
- 3. 研究の目的
- 4. これまでの研究の経緯
- 5. 研究の方法
- 6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
- 7. 今後の研究計画



5. 研究の方法



17

研究の背景、自主基準総論、1,2項に関する説明内容

1. 研究班の紹介
2. 研究の背景
3. 研究の目的
4. これまでの研究の経緯
5. 研究の方法
6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
7. 今後の研究計画

18

6. 自主基準総論、1,2項に関する説明

自主基準2016

工夫したポイント

要求されるレベルを明確に表現した。

- 医薬品添加剤製造業者側に求められる事項 (基準内の表現: ~すること)
- 求められる事項の内、リスクに応じて判断できる事項 (基準内の表現: 原則として、~すること)
- 推奨される事項 (基準内の表現: ~することが望ましい)

19

6. 自主基準総論、1,2項に関する説明

自主基準2016

【目次】赤字は「医薬品添加剤GMP自主基準 2014年改訂版」の内容から追加、修正された項目。

<p>1 序文</p> <p>1.1 目的</p> <p>1.2 規制の適用</p> <p>1.3 適用範囲</p> <p>1.4 基準の取扱い</p> <p>1.5 文書構成</p> <p>2 一般的ガイダンス</p> <p>2.1 医薬品添加剤</p> <p>2.2 医薬品添加剤のGMPの実践</p> <p>3 品質マネジメントシステム</p> <p>3.1 一般要求事項</p> <p>3.2 文書化に関する要求事項</p> <p>3.2.1 一般</p> <p>3.2.2 品質マニュアル</p> <p>3.2.3 文書管理</p> <p>3.2.4 記録の管理</p> <p>3.3 変更の管理</p> <p>4 経営者の責任</p> <p>4.1 経営者のコミットメント</p> <p>4.2 経営者の責任</p> <p>4.3 品質方針</p> <p>4.4 計画</p> <p>4.4.1 品質目標</p> <p>4.4.2 品質マネジメントシステムの計画</p> <p>4.5 責任、権限及び情報交換</p> <p>4.5.1 責任及び権限</p> <p>4.5.2 管理責任者</p> <p>4.5.3 内部の情報交換</p> <p>4.6 マネジメントレビュー</p> <p>4.6.1 一般</p> <p>4.6.2 マネジメントレビューへのインプット</p> <p>4.6.3 マネジメントレビューからのアウトプット</p> <p>5 資源の運用管理</p> <p>5.1 資源の提供</p> <p>5.2 人的資源</p> <p>5.2.1 一般</p> <p>5.2.2 能力、認識及び教育訓練</p>	<p>5.2.3 職員の衛生</p> <p>6.3 構造設備等</p> <p>6.3.1 建物及び設備</p> <p>6.3.2 装置</p> <p>6.3.2.1 装置の構成</p> <p>6.3.2.2 装置のメンテナンス</p> <p>6.3.2.3 コンピュータシステム</p> <p>6.3.3 ユーティリティ</p> <p>6.3.4 製造用水</p> <p>6.4 作業環境</p> <p>6.4.1 空調システム</p> <p>6.4.2 塵埃の管理</p> <p>6.4.3 清掃及び衛生管理</p> <p>6.4.4 防虫管理</p> <p>6.4.5 照明</p> <p>6.4.6 排水</p> <p>6.4.7 手洗設備及び便所</p> <p>6 製品管理</p> <p>6.1 製品実現の計画</p> <p>6.2 顧客関連のプロセス</p> <p>6.2.1 製品に関する要求事項の明確化</p> <p>6.2.2 製品に関する要求事項のレビュー</p> <p>6.2.3 顧客とのコミュニケーション</p> <p>6.3 設計・開発</p> <p>6.4 購買</p> <p>6.4.1 購買プロセス</p> <p>6.4.2 購買情報</p> <p>6.4.3 購買製品の検証</p> <p>6.5 製造及びサービス提供</p> <p>6.5.1 製造指図及び記録</p> <p>6.5.1.1 製造指図及び記録</p> <p>6.5.1.2 装置の清浄化</p> <p>6.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収</p> <p>6.5.1.4 工程内混合</p> <p>6.5.1.5 工程内管理</p> <p>6.5.1.6 包装及び表示</p> <p>6.5.1.7 装置の使用記録</p>	<p>6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリエーション</p> <p>6.5.3 編成及びトレーサビリティ</p> <p>6.5.3.1 トレーサビリティ</p> <p>6.5.3.2 検査及び試験の状態</p> <p>6.5.3.3 表示</p> <p>6.5.4 顧客の所有物</p> <p>6.5.5 製品等の保管</p> <p>6.5.5.1 取扱い及び保管</p> <p>6.5.5.2 包装システム</p> <p>6.5.5.3 出荷及び配法</p> <p>6.6 測定・検査及び監視装置の管理</p> <p>7 試験、分析及び改善</p> <p>7.1 一般</p> <p>7.2 モニタリング及び評価</p> <p>7.2.1 顧客満足</p> <p>7.2.2 内部監査</p> <p>7.2.3 プロセスのモニタリング及び評価</p> <p>7.2.4 製品のモニタリング及び評価</p> <p>7.2.4.1 試験室の管理</p> <p>7.2.4.2 製品の試験及び出荷</p> <p>7.2.4.3 規格外試験結果</p> <p>7.2.4.4 参考品</p> <p>7.2.4.5 試験成績書</p> <p>7.2.4.6 不純物</p> <p>7.2.4.7 安定性</p> <p>7.2.4.8 品質保証期間/リテスト期間</p> <p>7.3 不適合品の管理</p> <p>7.3.1 再加工</p> <p>7.3.2 再処理</p> <p>7.3.3 返品</p> <p>7.4 データの分析</p> <p>7.5 改善</p> <p>7.5.1 継続的改善</p> <p>7.5.2 是正措置</p> <p>7.5.3 予防措置</p> <p>8 定義及び用語集</p>
---	--	---

20

6, 自主基準総論、1,2項に関する説明

自主基準2016

1.1 目的

本文書は、医薬品添加剤製造業者（以下「製造業者」という。）が医薬品添加剤の製造に際して遵守すべき適切な製造管理及び品質管理に関する自主基準（医薬品添加剤GMP。以下「GMP」という。）を示す。本基準は、**医薬品添加剤の品質を確保することにより、医薬品の品質向上を図ることを目的**としている。

医薬品GMPとは区別して、「医薬品添加剤GMP」と記載しました。

21

6, 自主基準総論、1,2項に関する説明

自主基準2016

1.3 適用範囲

本基準は、医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造業者に適用される。また、バッチ及び連続製造工程の双方に適用される。更に、**本基準は、監査者及び製造業者双方に、医薬品添加剤製造に用いられている施設及び管理が適切であるかどうか、また医薬品添加剤が目的とする品質を有し、用途に適しているかどうかを確認するために有用である。新技術による製剤のような専門的な用途に使用される特定の医薬品添加剤の製造には、必要に応じて、求められる事項を追加する必要がある。**

22

6, 自主基準総論、1,2項に関する説明

自主基準2016

1.4 基準の取扱い

医薬品添加剤として使用される物質は多様で、医薬品用途以外にもしばしば使用される。製造業者は、本基準を自社の医薬品添加剤や製造工程（例えば、バッチもしくは連続製造工程）へ**どのように適用するかを検討すること**。医薬品添加剤は非常に多様なため、**本基準の幾つかの要求事項は、特定の医薬品添加剤や製造工程には適用することができないこともある。**

自社の製造管理及び品質管理の実態を理解した上で、自主基準のコンセプトをどのように実現するか、リスクに応じて考えていく必要があります。

23

6, 自主基準総論、1,2項に関する説明

自主基準2016

1.5 文書構成

本基準は、IPEC (International Pharmaceutical Excipients Council、国際医薬品添加剤協会) – PQG (Pharmaceutical Quality Group、医薬品品質グループ) 合同GMPガイドを参考にしたものである。第3項の一般的ガイダンスは医薬品添加剤の製造に適用するGMPの概要を示し、また、第4項から第8項は医薬品添加剤製造に適用すべきGMPを規定しており、**医薬品添加剤の汚染を制限するために必要な事項を規定している。しかしながら、特定の医薬品添加剤への特有な要求事項を示すものではないため、製造業者は医薬品添加剤の特性及び製造工程の複雑さなどを勘案し、本基準の目的を達成できるように取り組む必要がある。**

24

6. 自主基準総論、1,2項に関する説明

自主基準2016

2.2 医薬品添加剤のGMPの実践

本基準は、医薬品添加剤の製造の開始時点から適用し、製造の初期段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に厳密に管理し、粉碎など医薬品添加剤の粒径の細分化は少なくとも本基準に従い実施すること。なお、本基準に基づく管理を実施する時点は、**リスク分析及び製造工程の十分な知識に基づく判断により、決定すること。**

リスク分析とは：

医薬品添加剤の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについてリスクアセスメントを行うこと。

25

研究の背景、自主基準総論、1,2項に関する説明内容

1. 研究班の紹介
2. 研究の背景
3. 研究の目的
4. これまでの研究の経緯
5. 研究の方法
6. 自主基準総論、1,2項に関する説明
7. 今後の研究計画

26

7. 今後の研究計画

【研究の目的】

「医薬品添加剤GMP自主基準 2014年改訂版」を**医薬品添加剤製造業者及び医薬品製造業者の双方**が照査し、国際標準と同等レベルの製造管理及び品質管理の内容に引き上げるとともに、双方にとって有益であり、実効性のある**自主基準に改訂**した上で、それを**適切に運用することにより、医薬品の品質を確保**すること。

(ステップ1)
自主基準2016として改訂は完了した。

(ステップ2)

1. 説明会等を通じ、自主基準の存在を広く知ってもらう。
2. 説明会等を通じ、自主基準の考え方を正しく理解してもらう。

(ステップ3)

1. 必要に応じて、追加の質疑応答集を作成するなど、自主基準を実効性のあるものにする。

27

本日のスケジュール及び注意事項

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会

新震がビル14階 PMDA会議室21,22及び23
平成28年10月6日

【スケジュール】

13:15-13:25 開会の挨拶	櫻井 信彦(本研究の研究代表者、PMDA)
13:25-14:10 研究の背景、自主基準総論、1,2項	原 賢太郎(PMDA)
14:10-14:55 自主基準 3,4,5項	松永 浩和(武田薬品工業株式会社)
14:55-15:10 休憩	
15:10-15:55 自主基準 6,7項	沼 しのぶ(信越化学工業株式会社)
15:55-16:40 質疑応答集	長江 晴男(薬価GMP審査会)
16:40-17:10 質疑応答	
17:15-17:20 閉会の挨拶	木嶋 敬二(本研究の分担研究者、日本医薬品添加剤協会)

【注意事項】

- ① 入口で受け付けを行っています。受け付けを済ませた上でご着席ください。
- ② 他の会議室には絶対に入室しないでください。また、休憩中、共通廊下では静粛に願います。
- ③ 貴重品は各自で管理してください。
- ④ 携帯電話の電源は、お切りいただくか、マナーモードに設定してください。
- ⑤ アンケート用紙にご意見等を記入の上、お帰りの際にご提出してください。
- ⑥ お困りの場合は、PMDAのスタッフまでお声がけください。

28

医薬品添加剤GMP自主基準 — 第3・4・5項 —

厚生労働行政推進調査事業費補助金
平成28年度 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」

松永 浩和
武田薬品工業株式会社

29

本日の説明内容

- 3項. 品質マネジメントシステム
- 4項. 上級 経営陣の責任
- 5項. 資源の運用管理

30

3 品質マネジメントシステム

3.1 一般要求事項

製造業者は、医薬品添加剤の品質を保証するために必要な**品質マネジメントのプロセスを明確**に持つこと。

3.2 文書化に関する要求事項

3.2.1 一般

製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した**文書及びデータを管理するためのシステム**を持つこと。

3.2.2 品質マニュアル

製造業者は、品質マネジメントシステム、品質方針及び本基準にある適切なGMP及び品質マネジメントに関する基準を適用することの**コミットメントを記載した品質マニュアル**を作成すること。

3.2.3 文書管理

製造業者は、品質マネジメントシステムの一部である外部文書を含めて、管理文書の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の**手順を確立し、維持すること**。

3.2.4 記録の管理

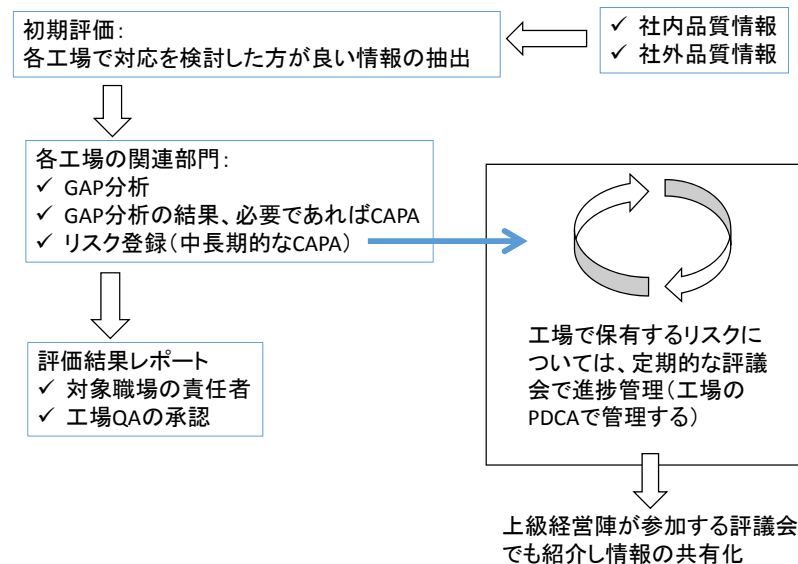
製造業者は、記録の識別、収集、分類、保管、維持及び廃棄の**手順を確立し、維持すること**。

3.3 変更の管理

製造業者は、製品の品質に**影響**を及ぼす可能性のある変更について**評価し、変更の実施を承認するための手順を確立し、維持すること**。

31

品質マネジメントのプロセス(事例)



32

品質マネジメントシステム(文書管理)

製造業者は、GMPIに関する手順を文書化し、実施し、維持すること。また、これら手順の承認、改訂、配布に関して適切な管理を行うことにより、全ての作業区域で最新の手順が適用され、旧版の文書が回収されていることを保証すること。

文書の作成及び改訂をするときは、所定の部署に発行する前に、あらかじめ指定した者が照査及び承認すること。製品の品質に影響を及ぼす文書は、原則として品質部門が照査し、承認すること。

最新の文書であることを容易に識別するために、管理文書には固有の識別記号、発行日及び改訂版数を記載することが望ましい。

文書発行の責任部門を明確にすること。文書の改訂をするときは、改訂内容及び改訂理由などの改訂履歴を文書に記載すること。電子文書は上記の文書管理システムの要求事項に適合すること。文書に電子署名が用いられる場合は、手書き署名の場合と同等のセキュリティが保てるように管理すること。電子文書及び署名は、法規制の要求事項を満たす必要がある。

33

品質マネジメントシステム(記録の管理・変更管理)

記録の管理:

要求事項への適合及び品質マネジメントシステムの効果的な運用の結果を記録し、保管すること。記録は読みやすく、識別可能であること。

業務を委託する場合は、委託先の品質データも記録として保管すること。記録の記入は、明瞭で消えることがなく、作業実施直後に(実施順に)行い、記入者が署名又は捺印し、日付を記載すること。記入の修正は、元の記入を見えるように残し、修正理由、署名又は捺印し、日付を記載すること。

記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。また、容易に検索可能な方法で、劣化や損傷を最小にする適切な環境の施設内に保管すること。

変更の管理:

(例えば、以下のような変更が含まれる。)

原材料及びこれらの供給元/原材料の規格/試験方法/製造設備及び分析機器
製造工程/製造場所

品質保証部門は、変更の最終承認に対して責任と権限を持つこと。製品の品質に影響を及ぼす可能性のある変更については、必要に応じて、顧客及び必要ならば規制当局に通知すること。

34

4. 上級 経営陣の責任

4.1 上級経営陣のコミットメント

4.2 顧客重視

4.3 品質方針

4.4 計画

4.4.1 品質目標

4.4.2 品質マネジメントシステムの計画

4.5 責任、権限及び情報交換

4.5.1 責任及び権限

4.5.2 管理責任者

4.5.3 内部の情報交換

4.6 マネジメントレビュー

4.6.1 一般

4.6.2 マネジメントレビューへのインプット

4.6.3 マネジメントレビューからのアウトプット

35

上級 経営陣の責任 (1)

4.1 上級経営陣のコミットメント

上級経営陣は、顧客満足及び適切な法規制並びに本基準の遵守の重要性を組織内に周知するために品質方針及び品質目標を設定し、達成に向けて努力すること。また、品質マネジメントレビューのように文書化された品質目標の進捗は、定期的に照査すること。

4.3 品質方針

上級経営陣は、企業の品質方針へのコミットメントを明示し、それが組織内で履行されることを保証すること。品質方針は、品質マネジメントシステムの継続的改善を補うものであること。また、経営陣は、会社の品質方針の策定に参画し、その展開、維持に必要な資源を提供すること。

4.4.1 品質目標

上級経営陣は製造業者として、その能力を維持して改善するために、GMP遵守の品質目標を設定すること。品質目標は組織全体に周知し、明示的な測定が可能でかつ品質方針と整合がとれていること。

4.4.2 品質マネジメントシステムの計画

上級経営陣は、本基準の規定に適合するために必要な資源を特定するためのプロセスを設け、その結果に基づき適切な資源を提供すること。なお、社内の職員、顧客、規制当局又は外部の委託業者による監査に基づく指摘事項等を踏まえた評価は、必要な資源の特定のために用いられること。

上級経営陣は、変更が計画され実施されたときに、品質マネジメントシステムが正しく維持されていることを保証すること。

36

上級 経営陣の責任 (2)

4.5.1 責任及び権限

上級経営陣は、責任及び権限を明確に定め、それを組織全体に周知すること。
以下の事項は、製造部門から独立している品質保証部門の責任とすること。

- ・品質上重要な作業が規定通り行われていることを保証すること。
- ・品質上重要な原材料及びサービスの供給者を承認すること。
- ・原材料、中間体及び製品の合否判定を行うこと。
- ・異常、逸脱がないことを確認するために、製造記録の照査を行うこと。逸脱があった場合は、それを十分に調査すること。異常、逸脱による製品の品質への影響の評価結果及び措置について確認すること。
- ・製造管理及び品質管理の結果を適切に評価し、医薬品添加剤の出荷可否を決定すること。
- ・品質に影響を及ぼす可能性のある工程、規格、製造方法及び試験方法の変更(3.3 変更の管理 参照)の照査及び承認、並びに異常及び苦情の調査に関わること。
- ・製品が委託先の製造業者にて製造、加工又は保管されている場合でも、その適否判定の責任を持つこと。
- ・品質マネジメントシステムの自己点検計画を作成し、実施すること。

4.5.2 管理責任者

製造業者は、本基準の項目を適切に実施するために十分な権限をもつ管理責任者を任命すること。管理責任者は、品質マネジメントシステムへの適合性について、顧客及び法規制の要求事項の変更を含め、定期的に上級経営陣に報告すること。

37

上級 経営陣の責任 (3)

4.6 マネジメントレビュー

4.6.1 一般

上級経営陣は、組織が継続して本基準に適合していることを確認するために、品質マネジメントシステムについて定期的にレビューを行うこと。レビュー結果は記録され、その中に品質マネジメントシステムへの改善及び変更の必要性に関する評価を含めること。

4.6.2 マネジメントレビューへのインプット

上級経営陣がレビューする事項には、例えば以下のような内容を含めること。

- ・自己点検及び外部監査の結果
- ・会社の業務に関する顧客からのフィードバック
- ・製品の適合性及びプロセスの実施状況
- ・前回のマネジメントレビューに基づき実施した事項
- ・顧客からの苦情
- ・是正措置又は予防措置の状況
- ・品質マネジメントシステムに影響を及ぼす可能性のある変更

4.6.3 マネジメントレビューからのアウトプット

マネジメントレビューでは、品質マネジメントシステムの改善、並びに顧客及び法規制の要求事項への製品の適合性の改善のための機会及び必要な資源を特定すること。推奨事項及び実施された事項について記録を作成すること。

38

マネジメントレビュー(事例)

マネジメントレビュー会議 (例えば工場で四半期毎):

- ✓ 品質方針
- ✓ 品質目標
- ✓ 品質マネジメントシステムの計画に対する進捗
 - 品質目標を達成するための、より具体的な施策と進捗管理
- ✓ マネジメントレビューへのインプット
 - 集約した様々な情報の提供と分析
- ✓ マネジメントレビューからのアウトプット
 - 会議で取り上げた事項に対するアクションプランの策定
 - アクションプランの実施に必要な資源の確認
- ✓ 記録の作成
 - マネジメントレビュー会議の資料
 - 討議内容やアクションプラン等

評価をフィードバック

- ・ システムの適正
- ・ 改善変更の必要性

更に上級経営陣が参加するマネジメントレビュー会議
(例えば全社で半期毎)

39

5 資源の運用管理

5.1 資源の提供

5.2 人的資源

- 5.2.1 一般
- 5.2.2 能力、認識及び教育訓練
- 5.2.3 職員の衛生

5.3 構造設備等

- 5.3.1 建物及び設備
- 5.3.2 装置
- 5.3.3 ユーティリティ
- 5.3.4 製造用水

5.4 作業環境

- 5.4.1 空調システム
- 5.4.2 環境の管理
- 5.4.3 清掃及び衛生管理
- 5.4.4 防虫管理
- 5.4.5 照明
- 5.4.6 排水
- 5.4.7 手洗設備及び便所

品質マネジメントシステムを実施し、維持して改善するために本基準の方法に従い、医薬品添加剤を製造、包装、試験、保管及び出荷するための適任者及び資源(例えば、装置、原材料及び構造設備)が提供されていること。

人的資源: 製品の品質に影響を及ぼす作業を行う職員は、割り当てられた仕事について適切な教育訓練を受け、適切な経験があること。

構造設備等: 医薬品添加剤の品質を保証し、汚染を避けるために、GMPの原則に従って管理、操作、清掃、維持すること。(医薬品添加剤の品質に重要なじんあいの管理、微生物管理及び水質の管理を含む。)

作業環境: 製造時に製品が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境を整えること。また、製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。

40

資源の運用管理(人的資源)

5.2.2 能力、認識及び教育訓練

製造業者は、製造又は品質管理業務に従事する職員並びにその他製品の品質等に影響を及ぼす可能性のある者に対して、**必要な教育訓練を提供するための手順を確立し、維持すること。**

教育訓練には、職員が行う特定業務及び職員の役割に関係する**GMPを取り入れること**。職員が該当するGMPの原則を継続して理解するために、責任者は**適切な頻度でGMP教育訓練を行うこと**。上級経営陣は、職員に対して製品の汚染の防止に必要な予防措置を理解させるために、適切で継続的な**衛生教育を確立**すること。

教育訓練計画は、**手順からの逸脱が顧客の製品の品質に影響を及ぼすことを職員に理解させるものであること。**

5.2.3 職員の衛生

製品の汚染を防止するために必要に応じて頭、顔、手指、腕のカバーやその他の作業服を着用すること。アクセサリやその他の落ちやすいものはポケットの中のものも含めて取り除くか、カバーをすること。**許可された職員だけが、制限区域として区画された建物や施設の領域に入ることができるようにすること。**

職員は**適切な衛生管理と健康管理を実施**すること。職員は、医薬品添加剤に悪影響を及ぼす可能性のある健康状態を管理責任者に報告するように指導を受けること。

食品、飲料、個人用医薬品、タバコ又はその他の製造作業に**不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。**

41

資源の運用管理(構造設備等1)

5.3.1 建物及び設備

感作性や毒性の強い物質(例えば、除草剤、殺虫剤等)に関連する製造工程では、**専用の設備の設置、又は医薬品添加剤の製造とは別途な装置を使用すること**。これが不可能な場合には、**交叉汚染を避けるために適切な措置(例えば、洗浄、不活化)を行うこと**。**これらの措置の有効性を明らかにし、文書化すること**。原材料、中間体及び製品の試験に適切な設備があること。

5.3.2 装置

製品の製造、加工、包装、試験又は保管のための装置は適切に維持し、加工のタイプ(例えば、バッチもしくは連続製造工程)に応じて、**清掃、保守及び正しい操作に適した大きさ、構造及び設置場所であること**

5.3.2.1 装置の構成

処理工程に使用する装置の接触面は、製品の品質を変化させないように反応、混入、吸収をしない材質にすること。潤滑油や冷却剤のような物質は、原材料、中間体又は製品と接触しないようにすること。

可動部分のある設備は汚染のリスクを管理するための**シールやパッキング材**が適切であるか評価すること。

5.3.2.2 装置のメンテナンス

手順を定め、医薬品添加剤の製造、加工、包装、試験又は保管に用いる**重要な機器の維持、管理**をすること。品質上重要な装置の使用と保守の記録があること。これらの記録は、設備運転記録、コンピュータのデータベース又はその他の適切な文書の形式で記録することができる。

42

資源の運用管理(構造設備等2)

5.3.2.3 コンピュータシステム

医薬品添加剤の品質に影響を及ぼす可能性があるコンピュータシステムは、操作・保守及びコンピュータソフトウェア・ハードウェアあるいはデータへの不正アクセスや変更を防ぐために以下のような適切な管理をリスクに応じて行うこと。

- ・装置とソフトウェアが目的どおりに機能するシステムと手順
- ・適切な間隔で装置を点検する手順
- ・プログラムとファイルのコピーなどの適切なバックアップ又はアーカイブシステムの保有
- ・変更を検証し、文書化して、責任者によってのみ行われていることの保証

5.3.4 製造用水

医薬品添加剤の製造に使用される水は、目的とする用途に適した品質であること。

正当な理由がない限り、工程用の水は少なくとも、**水道法に基づく水質基準、食品、添加物等の規格基準に基づく食品製造用水の水質基準又は世界保健機構(WHO)の飲用水水質ガイドラインに適合すること。**

製造業者が、工程で使用する水に対して、水質を確保するために処理を行う場合には、その処理工程を検証し、適切な管理値によりモニターを行うこと。**製品と接触する水は、製品の汚染リスクの管理での問題が生じないシステムとして常に加圧下(又は逆流を防止する手段の下)で供給すること。**

43

資源の運用管理(作業環境1)

5.4.1 空調システム

医薬品添加剤の品質を確保するために空調システムを導入する場合には、製造業者はその有効性を検証し、評価すること。

医薬品添加剤製造設備の空調システムは、交叉汚染を防止するように設計すること。同じ医薬品添加剤を取扱う専用区域では、排気の一部を同じ区域内で再循環することは許容される。共用区域で、特に数種の製品を同時に取扱う場合には、**交叉汚染の可能性についてシステムの妥当性を評価**すること。

5.4.2 環境の管理

環境の管理は、汚染、熱、空気や光曝露による劣化を避けるために必要になることがある。必要な予防対策は、工程の段階に応じて適切に実施すること。

製品の品質を保証するために工程の一部で特別な環境(例えば、不活性気体、遮光)が必要な場合は、常にモニターすること。不活性気体を使用する場合は、不活性気体を原料として扱うこと。特別な環境が保てなかった場合、それが医薬品添加剤の品質に影響のないことを示すために十分な検証をし、**評価することや適切な根拠を文書化**すること。このような環境に対する配慮は、医薬品添加剤の精製工程以降で、より重要となる。

44

資源の運用管理(作業環境2)

5.4.3 清掃及び衛生管理

医薬品添加剤の製造設備の設計では、適切な清浄度は重要な事項である。清潔で衛生的な状態の維持が医薬品添加剤の品質に欠かせない箇所については、手順書に清掃スケジュール、方法、建物や設備の清掃に用いる道具、薬剤についての適切な記載をするとともに清掃及び衛生管理の責任者を定めること。これらの手順に従い清掃し、その記録をつけること。

廃棄物は適切な時期に適切な方法で分別して処分すること。廃棄物が速やかに処分されない場合には、適切に識別すること。

5.4.4 防虫管理

建物は、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入を防ぐ構造であること。

製造業者は、保管区域でのそのような汚染や侵入の増加や工場の他の区域への拡散を防ぐために適切な管理方法をとること。

5.4.6 排水

製品が環境に直接曝される区域では、排水管は適切な大きさとし、下水管に直接接続している場合には、逆流を防ぐために空気遮断、又は他の機械装置を設けること。

5.4.7 手洗設備及び便所

適切な手洗設備には、必要に応じて水又は温水、石けん又は洗剤、エアドライヤー又は使い捨てタオルを備え、便所は清潔で作業区域から分離し、容易にアクセスできること。必要に応じて、シャワーや更衣のための設備を設けること。

45

本日のスケジュール及び注意事項

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会

新薬が開ビル14階 PMDA会議室21.22及び23
平成28年10月6日

【スケジュール】

13:15-13:25 開会の挨拶	櫻井 信豪(本研究の研究代表者、PMDA)
13:25-14:10 研究の背景、自主基準総論、1,2項	原 賢太郎(PMDA)
14:10-14:55 自主基準 3,4,5項	松永 浩和(武田薬品工業株式会社)
14:55-15:10 休憩	
15:10-15:55 自主基準 6,7項	沼 しのぶ(信越化学工業株式会社)
15:55-16:40 質疑応答集	長江 晴男(薬添GMP審査会)
16:40-17:10 質疑応答	
17:15-17:20 閉会の挨拶	木嶋 敬二(本研究の分担研究者、日本医薬品添加剤協会)

【注意事項】

- ① 入口で受け付けを行っています。受け付けを済ませた上でご着席ください。
- ② 他の会議室には絶対に入室しないでください。また、休憩中、共通廊下では静粛に願います。
- ③ 貴重品は各自で管理してください。
- ④ 携帯電話の電源は、お切りいただくか、マナーモードに設定してください。
- ⑤ アンケート用紙にご意見等を記入の上、お帰りの際に提出してください。
- ⑥ お困りの場合は、PMDAのスタッフまでお声がけください。

46

本日のスケジュール及び注意事項

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会

新薬が開ビル14階 PMDA会議室21.22及び23
平成28年10月6日

【スケジュール】

13:15-13:25 開会の挨拶	櫻井 信豪(本研究の研究代表者、PMDA)
13:25-14:10 研究の背景、自主基準総論、1,2項	原 賢太郎(PMDA)
14:10-14:55 自主基準 3,4,5項	松永 浩和(武田薬品工業株式会社)
14:55-15:10 休憩	
15:10-15:55 自主基準 6,7項	沼 しのぶ(信越化学工業株式会社)
15:55-16:40 質疑応答集	長江 晴男(薬添GMP審査会)
16:40-17:10 質疑応答	
17:15-17:20 閉会の挨拶	木嶋 敬二(本研究の分担研究者、日本医薬品添加剤協会)

【注意事項】

- ① 入口で受け付けを行っています。受け付けを済ませた上でご着席ください。
- ② 他の会議室には絶対に入室しないでください。また、休憩中、共通廊下では静粛に願います。
- ③ 貴重品は各自で管理してください。
- ④ 携帯電話の電源は、お切りいただくか、マナーモードに設定してください。
- ⑤ アンケート用紙にご意見等を記入の上、お帰りの際に提出してください。
- ⑥ お困りの場合は、PMDAのスタッフまでお声がけください。

47

厚生労働科学研究報告及び説明会
2016年10月6日
(独)医薬品医療機器総合機構会議室

医薬品添加剤GMP自主基準 -第6項・第7項-

厚生労働行政推進調査事業費補助金
平成28年度 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」

信越化学工業株式会社 沼 しのぶ

48

1. 目次

6 製品実現

- 6.1 製品実現の計画
- 6.2 顧客関連のプロセス
- 6.2.1 要求事項の明確化
- 6.2.2 製品に関する要求事項のレビュー
- 6.2.3 顧客とのコミュニケーション
- 6.3 設計・開発
- 6.4 購買
- 6.4.1 購買プロセス
- 6.4.2 購買情報
- 6.4.3 購買製品の検証
- 6.5 製造及びサービス提供
- 6.5.1 製造及びサービス提供の管理
- 6.5.1.1 製造指図及び記録
- 6.5.1.2 装置の清浄化
- 6.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収
- 6.5.1.4 工程内混合
- 6.5.1.5 工程内管理
- 6.5.1.6 包装及び表示
- 6.5.1.7 装置の使用記録
- 6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション
- 6.5.3 識別及びトレーサビリティ
- 6.5.3.1 トレーサビリティ
- 6.5.3.2 検査及び試験の状態
- 6.5.3.3 表示
- 6.5.4 顧客の所有物
- 6.5.5 製品等の保管
- 6.5.5.1 取扱い及び保管
- 6.5.5.2 包装システム
- 6.5.5.3 出荷及び配送
- 6.6 測定装置及び監視装置の管理

7 評価、分析及び改善

- 7.1 一般
- 7.2 モニタリング及び評価
- 7.2.1 顧客満足
- 7.2.2 内部監査
- 7.2.3 プロセスのモニタリング及び評価
- 7.2.4 製品のモニタリング及び評価
- 7.2.4.1 試験室の管理
- 7.2.4.2 製品の試験及び出荷
- 7.2.4.3 規格外試験結果
- 7.2.4.4 参考品
- 7.2.4.5 試験成績書
- 7.2.4.6 不純物
- 7.2.4.7 安定性
- 7.2.4.8 品質保証期間／リテスト期間
- 7.3 不適合品の管理
- 7.3.1 再加工
- 7.3.2 再処理
- 7.3.3 返品
- 7.4 データの分析
- 7.5 改善
- 7.5.1 継続的改善
- 7.5.2 是正措置
- 7.5.3 予防措置

1. 目次

6 製品実現

- 6.1 製品実現の計画
- 6.2 顧客関連のプロセス
- 6.2.1 要求事項の明確化
- 6.2.2 製品に関する要求事項のレビュー
- 6.2.3 顧客とのコミュニケーション
- 6.3 設計・開発
- 6.4 購買
- 6.4.1 購買プロセス
- 6.4.2 購買情報
- 6.4.3 購買製品の検証
- 6.5 製造及びサービス提供
- 6.5.1 製造及びサービス提供の管理
- 6.5.1.1 製造指図及び記録
- 6.5.1.2 装置の清掃
- 6.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収
- 6.5.1.4 工程内混合
- 6.5.1.5 工程内管理
- 6.5.1.6 包装及び表示
- 6.5.1.7 装置の使用記録
- 6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション
- 6.5.3 識別及びトレーサビリティ
- 6.5.3.1 トレーサビリティ
- 6.5.3.2 検査及び試験の状態
- 6.5.3.3 表示
- 6.5.4 顧客の所有物
- 6.5.5 製品等の保管
- 6.5.5.1 取扱い及び保管
- 6.5.5.2 包装システム
- 6.5.5.3 出荷及び配送
- 6.6 測定装置及び監視装置の管理

7 評価、分析及び改善

- 7.1 一般
- 7.2 モニタリング及び評価
- 7.2.1 顧客満足
- 7.2.2 内部監査
- 7.2.3 プロセスのモニタリング及び評価
- 7.2.4 製品のモニタリング及び評価
- 7.2.4.1 試験室の管理
- 7.2.4.2 製品の試験及び出荷
- 7.2.4.3 規格外試験結果
- 7.2.4.4 参考品
- 7.2.4.5 試験成績書
- 7.2.4.6 不純物
- 7.2.4.7 安定性
- 7.2.4.8 品質保証期間／リテスト期間
- 7.3 不適合品の管理
- 7.3.1 再加工
- 7.3.2 再処理
- 7.3.3 返品
- 7.4 データの分析
- 7.5 改善
- 7.5.1 継続的改善
- 7.5.2 是正措置
- 7.5.3 予防措置

1. 目次

6 製品実現

- 6.1 製品実現の計画
- 6.2 顧客関連のプロセス
- 6.2.1 要求事項の明確化
- 6.2.2 製品に関する要求事項のレビュー
- 6.2.3 顧客とのコミュニケーション
- 6.3 設計・開発
- 6.4 購買
- 6.4.1 購買プロセス
- 6.4.2 購買情報
- 6.4.3 購買製品の検証
- 6.5 製造及びサービス提供
- 6.5.1 製造及びサービス提供の管理
- 6.5.1.1 製造指図及び記録
- 6.5.1.2 装置の清掃
- 6.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収
- 6.5.1.4 工程内混合
- 6.5.1.5 工程内管理
- 6.5.1.6 包装及び表示
- 6.5.1.7 装置の使用記録
- 6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション
- 6.5.3 識別及びトレーサビリティ
- 6.5.3.1 トレーサビリティ
- 6.5.3.2 検査及び試験の状態
- 6.5.3.3 表示
- 6.5.4 顧客の所有物
- 6.5.5 製品等の保管
- 6.5.5.1 取扱い及び保管
- 6.5.5.2 包装システム
- 6.5.5.3 出荷及び配送
- 6.6 測定装置及び監視装置の管理

7 評価、分析及び改善

- 7.1 一般
- 7.2 モニタリング及び評価
- 7.2.1 顧客満足
- 7.2.2 内部監査
- 7.2.3 プロセスのモニタリング及び評価
- 7.2.4 製品のモニタリング及び評価
- 7.2.4.1 試験室の管理
- 7.2.4.2 製品の試験及び出荷
- 7.2.4.3 規格外試験結果
- 7.2.4.4 参考品
- 7.2.4.5 試験成績書
- 7.2.4.6 不純物
- 7.2.4.7 安定性
- 7.2.4.8 品質保証期間／リテスト期間
- 7.3 不適合品の管理
- 7.3.1 再加工
- 7.3.2 再処理
- 7.3.3 返品
- 7.4 データの分析
- 7.5 改善
- 7.5.1 継続的改善
- 7.5.2 是正措置
- 7.5.3 予防措置

1. 目次

6 製品実現

- 6.1 製品実現の計画
- 6.2 顧客関連のプロセス
- 6.2.1 要求事項の明確化
- 6.2.2 製品に関する要求事項のレビュー
- 6.2.3 顧客とのコミュニケーション
- 6.3 設計・開発
- 6.4 購買
- 6.4.1 購買プロセス
- 6.4.2 購買情報
- 6.4.3 購買製品の検証
- 6.5 製造及びサービス提供
- 6.5.1 製造及びサービス提供の管理
- 6.5.1.1 製造指図及び記録
- 6.5.1.2 装置の清掃
- 6.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収
- 6.5.1.4 工程内混合
- 6.5.1.5 工程内管理
- 6.5.1.6 包装及び表示
- 6.5.1.7 装置の使用記録
- 6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション
- 6.5.3 識別及びトレーサビリティ
- 6.5.3.1 トレーサビリティ
- 6.5.3.2 検査及び試験の状態
- 6.5.3.3 表示
- 6.5.4 顧客の所有物
- 6.5.5 製品等の保管
- 6.5.5.1 取扱い及び保管
- 6.5.5.2 包装システム
- 6.5.5.3 出荷及び配送
- 6.6 測定装置及び監視装置の管理

7 評価、分析及び改善

- 7.1 一般
- 7.2 モニタリング及び評価
- 7.2.1 顧客満足
- 7.2.2 内部監査
- 7.2.3 プロセスのモニタリング及び評価
- 7.2.4 製品のモニタリング及び評価
- 7.2.4.1 試験室の管理
- 7.2.4.2 製品の試験及び出荷
- 7.2.4.3 規格外試験結果
- 7.2.4.4 参考品
- 7.2.4.5 試験成績書
- 7.2.4.6 不純物
- 7.2.4.7 安定性
- 7.2.4.8 品質保証期間／リテスト期間
- 7.3 不適合品の管理
- 7.3.1 再加工
- 7.3.2 再処理
- 7.3.3 返品
- 7.4 データの分析
- 7.5 改善
- 7.5.1 継続的改善
- 7.5.2 是正措置
- 7.5.3 予防措置

2. 各項目詳細

本日説明する項目

- 6.2 顧客関連のプロセス
- 6.5.1.2 装置の清掃
- 6.5.1.5 工程内管理
- 6.5.1.7 装置の使用記録
- 6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション
- 7.2.4.6 不純物
- 7.2.4.7 安定性
- 7.3.1 再加工
- 7.3.2 再処理
- 7.4 データの分析
- 7.5 改善
- 7.5.1 継続的改善
- 7.5.2 是正措置
- 7.5.3 予防措置

53

2. 各項目詳細

本日説明する項目

- 6.2 顧客関連のプロセス
- 6.5.1.2 装置の清掃
- 6.5.1.5 工程内管理
- 6.5.1.7 装置の使用記録
- 6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション
- 7.2.4.6 不純物
- 7.2.4.7 安定性
- 7.3.1 再加工
- 7.3.2 再処理
- 7.4 データの分析
- 7.5 改善
- 7.5.1 継続的改善
- 7.5.2 是正措置
- 7.5.3 予防措置

54

6.2 顧客関連のプロセス

6.2.1 製品に関する要求事項の明確化

製造業者は、医薬品添加剤の品質、表示、配送に関する顧客の要求事項を明らかにすること。(以下続く...)

6.2.3 顧客とのコミュニケーション

顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定を設けること。
規格書等を適切に管理すること。顧客からの問い合わせ及び苦情は文書化すること。
重要な変更(3.3 変更の管理 参照)は顧客に通知すること。

→ いままでのGMPIには、「顧客」という用語がありませんでした。顧客の要求事項は、明確にするのであって、すべて受入れなければならないということではありません。「コミュニケーション」とは、顧客と連絡をとる手段をいいます。いかに上手くコミュニケーションを取りあう手段を検討し、規定しましょう。一方的にならないように、品質契約の維持と継続に努めることが大切です。

ここが
Pint!!

いままでのGMPIに「顧客」という概念は無かったのですが、苦情や変更管理では、苦情の回答や変更時のアナウンスで、対顧客(ユーザー)というものは、存在したはずですので、それらの規定や記録を上手に使用していきましょう。

55

6.5.1.2 装置の清掃

製造業者は、清掃の手順を定め、その効果の根拠を示すこと。
複数の製品を製造する工場では、適切な手順の妥当性を示すために、「代表的な製品を用いる手法」(類似製品群)を利用できる。

清掃の手順を文書化すること。
手順書には、職員が、再現性のある有効な方法で各種の装置を清掃できるよう十分に詳細な内容を含めること。
これらの手順に従って実施されたことが確認できる記録があること。

製品の汚染や交叉汚染を防ぐために、装置及び器具類を適切な間隔で清掃し、清浄な状態を保つこと。なお、装置の清掃状況を適切に記録すること。
共用する装置を使用する場合、汚染や交叉汚染の可能性を調査する際に、前の使用状況を特定できることが重要である。(6.5.1.7 装置の使用記録 参照)

→ ここでいう清掃は、清浄化のことであり、製造フロアーや機器の外側の清掃のみをいうものではありません。設備/機器の清浄化も含まれます。
「再現性のある有効な方法」であるかどうかの確認を行って、手順書を完成するようにしましょう。



56

6.5.1.2 装置の清掃

キャンペーン生産中に、偶発的なキャリーオーバーがしばしば起こるが、同一医薬品添加剤での連続するバッチ製造の間の清掃は一般的に求められていないので、通常そのキャリーオーバーは許容できる。

効果的に取り除くことができない残留物が残る製品は、専用装置にて製造すること。連続製造工程では、装置の清掃の頻度は製造業者が定め、妥当性を示すこと

➡ 添加剤の製造設備は、製剤の製造と異なり、バッチ/ロット毎に、容易に設備機器の洗浄が可能であるメーカーの方が少ないです。ただし、「容易にできないから洗浄しない」のではなく、そのメーカーの製造している製品、設備機器と清掃の対象物質を明確にして各社の製品に合った清掃手順を作成しましょう。

ここが
Pint!!

共有設備の場合と専用設備の場合では「清掃」はかなり異なります。どちらにも共通するのは、製品ではない、「異物」ですが、それに加えて共有設備については、他製品とのコンタミネーションがあります。他の製品とのコンタミネーションを除去するための清掃については、評価方法の根拠も必要になる場合がありますので、なぜその評価方法を選択したのかについても、明記するようにしましょう。

57

6.5.1.5 工程内管理

工程内検査及び試験は、工程のモニタリング又は実際の検体の分析に基づき所定の場所と時間を実施すること。

検体がロットを代表するもので明確に表示されるよう、サンプリング方法は文書化すること。工程内検体は、ロットの製造に戻さないこと。

工程内試験の結果は、記録し、所定の工程パラメータ又は許容範囲に適合すること。製造指図書では、順守する手順並びに工程管理のための検査及び試験データの限度値について明示すること。

結果が規定の限度値を外れた場合の処置を定めること。

工程の継続を工程管理試験に基づき製造部門が承認する場合、品質部門による訓練を受けた職員が当該試験を実施し、結果を記録すること。

工程内管理とは？ ……定義及び用語集より

工程をモニターするため、適切な場合には工程を調整するため、又は、製品が規格に適合することを保証するため、製造中に実施する確認。

ここが
Pint!!

工程内試験としては、2つの種類があります。

- ①工程を調整するための、チェック
- ②次工程へ進むための判断に使用し、出荷の際に要求されるものと同等の試験を実施し、バリデーションを実施すれば、最終試験結果としてもちいることができるもの

58

6.5.1.5 工程内管理

参考情報として、医薬審発第568号を紹介します。

「ICHQ6の新医薬品」となっていますが考え方は一緒です。

すべてにおいて、「品質部門」が判定する必要な無く、どのような工程内管理を実施するかは、その工程のリスクに応じて各社で決めればよいと思います。

参考情報

医薬審発第568号 新医薬品の規格及び試験方法の設定について 2.3 工程内試験

工程内試験は、本ガイドラインに示されたように、出荷の際に行われる一連の正式な試験の一部としてではなく、原薬や製剤の製造工程において実施される試験のことである。製造工程の作動状態の指標となるパラメーター群を適切な範囲内に収めることを目的としてのみ行われる工程内試験、例えば、コーティングを施される前の素錠の段階での硬度や摩損度の試験並びに個々の錠剤の質量の試験は規格に含めない。ある試験項目について出荷の際に要求される項目と同等のあるいはそれより厳しい品質基準の下で製造工程中に行われるある種の試験データは、その試験項目が規格に含まれている場合には、出荷の際に規格要件を満たしているかどうかを判定するのに用いても 良いだろう。しかしながら、このアプローチを採用するには、試験結果や製剤の機能特性が工程内の段階から最終製品に至るまで変化しないことを示すバリデーションデータが必要である

59

6.5.1.7 装置の使用記録

品質上重要な装置の使用は、記録し保管すること。

これらの記録により、一連の清掃、設備保守並びに生産活動が特定されることが望ましい。

➡ 品質上重要な装置について管理します。必要な情報は、使用した日時、その時製造していた製品及び清掃、消毒/滅菌(必要であれば)、保守点検の実施日についても記載できるようにします。

ここが
Pint!!

製造装置が専用の製造装置であった場合であって、製造した製品のトレーサビリティがとれるのであれば、装置の使用記録は無理に作成する必要はありません。

参考情報

医薬発第1200 原薬GMPのガイドラインについて

6.2.0 主要な装置の使用・清掃・消毒・滅菌及び保守に係る記録には、日付、時間(必要な場合)製品名、当該装置で製造した各ロットの番号及び清掃・保守点検を行った担当者名を記載する。

6.2.1 もし、製造装置が1種類の中間体・原薬を製造する専用装置であり、かつ、当該中間体・原薬のロット番号が追跡可能な連続した番号である場合、装置に係る個々の記録を作成する必要は無い。なお、専用装置を用いる場合、清掃、保守および使用に係る記録は、ロット記録の一部とする場合又はロット記録とは別に保存する場合がある。

60

6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション

製品の試験のみでは、起こりうる変動を明らかにするには十分ではないことから、製品品質保証の重要な因子には、製造工程の適切な設計と管理を含むこと。医薬品添加剤が設定された規格に合致するように、製造工程の各段階を必要な範囲で管理すること。

プロセスバリデーションの概念は、これらの品質保証の目的を満たすための重要な要素である。バリデーションの基礎を提供するため、工程管理に必要とされる工程反応、操作パラメータ、精製工程、不純物及び重要な試験を文書化すること。

製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること。

例えば、工程能力調査、開発時やスケールアップの報告書等を通して、製造工程が目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認すること

プロセスバリデーションとは？

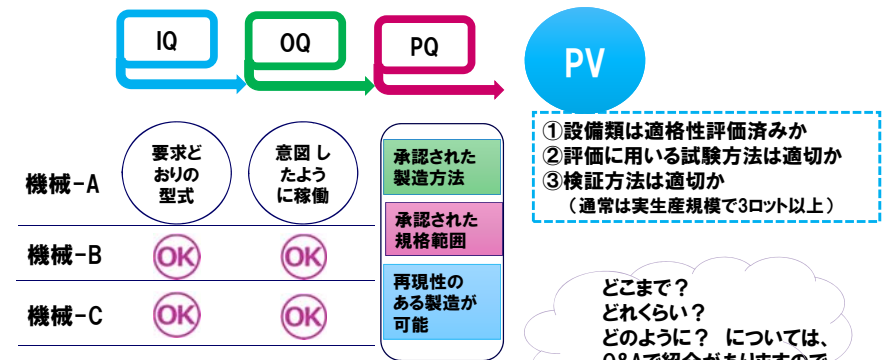
「工業化研究の結果や類似製品に対する過去の製造実績等に基づき、あらかじめ特定した製品品質に影響を及ぼす変動要因(原料及び資材の物性、操作条件等)を考慮した上で設定した許容条件の下で稼動する工程が、目的とする品質に適合する製品を恒常的に製造するために妥当であることを確認し、文書化することをいう。」

これでわかりましたか???

61

6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション

● PVまでの流れを簡単に表してみました。



ここが Pint!!

「適格性評価」という言葉を使用するので難しく感じますが、通常、機器を購入したり、製造設備としてセットする時にはエンジニアであれば、必ず実施している行為です。それらの記録を上手に利用しましょう。

62

2. 各項目詳細

本日説明する項目

- 6. 2 顧客関連のプロセス
- 6. 5. 1. 2 装置の清掃
- 6. 5. 1. 5 工程内管理
- 6. 5. 1. 7 装置の使用記録
- 6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション
- 7. 2. 4. 6 不純物
- 7. 2. 4. 7 安定性
- 7. 3. 1 再加工
- 7. 3. 2 再処理
- 7. 4 データの分析
- 7. 5 改善
- 7. 5. 1 継続的改善
- 7. 5. 2 是正措置
- 7. 5. 3 予防措置

63

7. 2. 4. 6 不純物

条文中に記載されている、実施すべき項目を箇条書きすると・・・

- 製造業者は、
- ①不純物を同定 (可能であれば・・・)
 - ②適切な許容限度を設定する (望ましい)
(適切な安全データ、公定書等の許容限度、適切なGMP考慮事項に基づく)
 - ③設定した許容限度を超えないように製造工程を適切に管理すること。
 - ④必要に応じて医薬品添加剤の規格には、残留溶媒の試験と許容限度を含める (望ましい)。

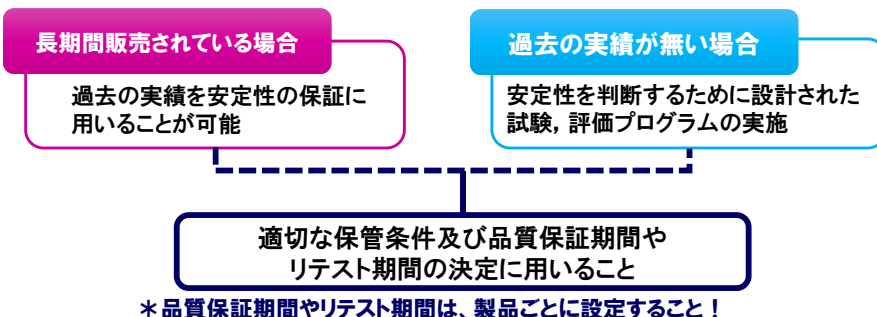
「不純物」という用語は、従来は、条文の解説のみに記載されていました。その解説には、使用している有機溶媒の残留量をppmで表示することと記載されていました。2016年版では、許容限度を設定し、それを超えないように、工程管理を実施しなければならなくなりました。

許容限度は、ICHガイドライン、Q3C または、第17改正日本薬局方の一般試験方法 2.46 残留溶媒 を参考にされると良いです。

64

7.2.4.7 安定性

医薬品添加剤の安定性は、製剤全体の品質に寄与する重要な要素であるため、下記の通り保証する手順を確立すること。



安定性試験のプログラムに含める項目

- ・ロット数、試料量及び試験間隔
- ・試験のための試料の保管条件
- ・安定性評価に適切な試験方法
- ・可能であれば、市場の容器と同等な機能を有する容器での保管

65

7.2.4.7 安定性

ここが
Pint!!

「モデル製品」アプローチを活用しましょう。
「モデル製品」アプローチとは？

異なったグレード(例えば、分子量の違いや、粒子径等が異なる)で、評価製品群を決定し、その評価製品群より、安定性の再現を期待されるいくつかの「モデル製品」を選択すること。この選択は、科学的に適切であり、文書化されていなければならない。

これらの「モデル製品」の安定性試験から得られたデータは、評価製品群の理論上の安定性の決定に使用できる。

というものです。

これを活用することによって、製造しているすべての製品品種の安定性試験を実施しなくても良いことになります。

参考情報

IPEC より、安定性に関する以下のガイドラインが発行されています。

「The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010」

参考にするガイドラインとして、ICHの安定性試験ガイドを紹介されることがありますが、IPECのガイドのほうが、添加剤に適していると思います。

66

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

7.3.1 再加工

製造工程の通常部分の作業を繰り返すこと(再加工)は、その方法で製品が製造されてもよい旨を文書化されている場合にのみ行うこと。
それ以外の全てのケースでは、7.3.2 再処理に従うこと。

7.3.2 再処理

当該製品等について、予め設定された製造工程とは異なる処理(再処理)を行う場合は、製品の品質に対するリスクを文書化し、品質部門による照査と承認を受けた後に実施すること。必要に応じてリスクアセスメントを行う際に、次のことを考慮すること。

- ・再処理の結果として生じる新たな不純物
- ・再処理を管理するための追加試験
- ・記録とオリジナルロットへのトレーサビリティ
- ・再処理された製品の適切な許容基準値
- ・安定性への影響又は再評価期間の妥当性
- ・製品の適格性(性能)

製品を再処理する必要があると確認された場合は、再処理を行わなければならない原因の調査と再処理した製品の評価を行うこと。

当該ロットが設定された製品規格と特性に適合することを保証するために、通常の製品と再処理した製品との品質の同等性についても評価し、文書化すること。製品規格に適合しないロットの製品を他の適合したロットに混合してはならない。

67

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

8. 定義及び用語集の記載は、下記のとおりです。

再加工 : Reprocessing

基準又は規格に適合しないものを含め、中間体、製品を工程に戻し、設定された生産工程の一部である結晶化段階もしくはその他の適切な化学的又は物理的操作段階(例えば蒸留、濾過、クロマト分離、粉碎等)を繰り返すこと。工程内管理試験により反応が不完全であることが示された場合、その後、当該工程を継続することは、通常の工程の一部と考え、再加工とは考えない。

再処理 : Reworking

基準又は規格に適合しない中間体、製品について、許容できる品質を得るために、設定された生産工程とは異なる処理工程(例えば、異なる溶媒による再結晶)を行うこと。

➡ 再加工・再処理とも(原則)

基準又は規格に適合しない中間体・医薬品添加剤を、「再加工」、「再処理」することによって、許容できる品質の中間体・医薬品添加剤とすることをいいます。

再加工の「適合しないものも含め」について

医薬発第1200 原薬GMPのガイドライン 14.22 (抜粋)

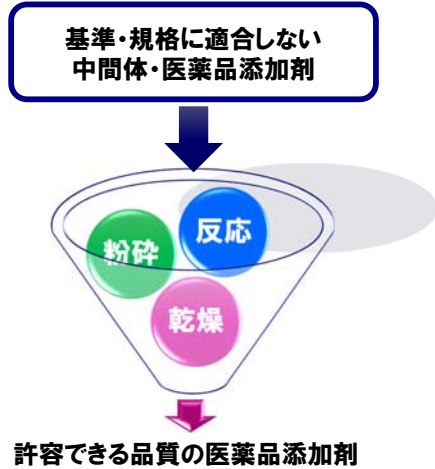
未反応物を工程に戻し、化学反応を繰り返すことは、それが設定した工程の一部でなければ再加工と考える。このような再加工は、中間体・原薬の品質が、生成する恐れのある副生物及び過剰反応物により悪影響を受けないことを保証するために慎重さ評価を行うこと

68

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

再加工と再処理の違い

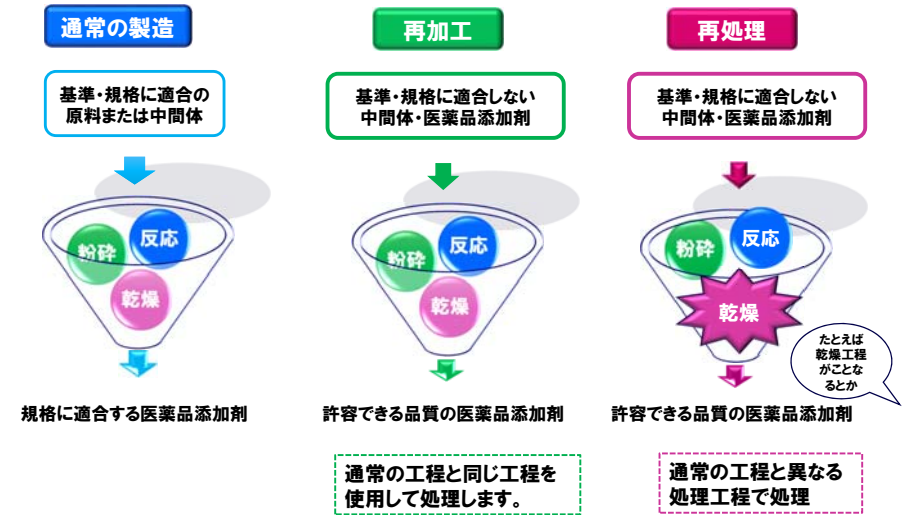
● 再加工も再処理も、何らかの工程を経て、許容できる品質の医薬品添加剤を製造することをいいます。



69

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

再加工と再処理の違い



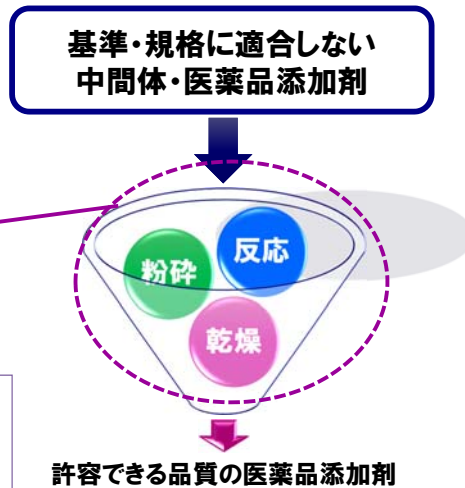
70

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

再加工 (Reprocess)

再加工の手順書を作成し、その手順書どおりに再加工を行うのであれば、通常は、特別な「何か」の必要は無いと思われます。ただし、通常は繰り返さない工程を何度も繰り返すこと等、再加工の内容によっては、医薬品添加剤の品質に与える影響を再度、検証することが必要な場合もあります。

例えば、中間体の水分が、中間品規格に適合しないため、再度、乾燥を行って、許容できる品質としたい。乾燥には、通常、この中間体の製造に使用している乾燥機を、同じ条件で使用する。



*ただし、この乾燥を何度も繰り返した場合、通常では生成しない不純物が生成する可能性も考えられることから、医薬品添加剤の品質を再確認する必要があるということです。

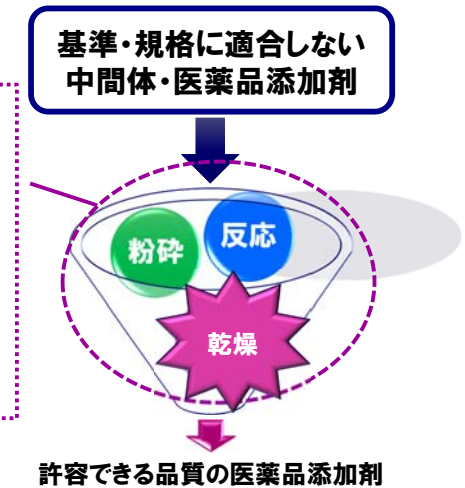
71

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

再処理 (Rework)

再処理を実施する場合は、事前に品質保証部の承認が必要となります。再処理の内容により承認はリスクアセスメントを文書化して承認を受ける必要がある場合もあります。また、再処理を行うことになった原因の調査と再処理した製品の評価やその製品と通常品の同等性の評価も必要となります。再処理については、逸脱の発生時、不適合品の発生時等、原因は様々です。発生原因の実状に合わせた処理を行うようにしましょう。

*リスクアセスメントとは、
リスクを特定
リスクを分析
リスクを評価することをいいます。



72

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

再処理 (Rework)

例えば、中間体の水分が、中間品規格に適合しないため、再度、乾燥を行って、許容できる品質としたい。

-----ここまでは、前述と同じ-----

乾燥には、通常、この中間体の製造に使用している乾燥機を、異なる条件(高温)で使用しなければならない。

- 外観に変化はないか
- 機能性に変化はないか
- 高温にすることによる不純物の生成

*リスクアセスメント

リスクを特定:製品が通常と異なる高温状態となる。

リスクを分析:高温状態になることで、外観に影響が出ないか
不純物が合成されないか、機能性に影響しないか

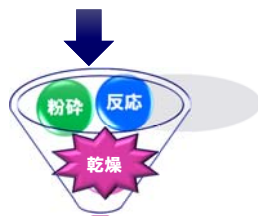
リスクを評価:外観を電子顕微鏡で形状、カラーコンピューターで色調を確認する。

通常は確認されないピークがGC又はLCで確認されないか。

当該製品の“機能”についても評価。

通常の製品との同等性を確認する。

基準・規格に適合しない
中間体・医薬品添加剤



許容できる品質の医薬品添加剤

73

7.3.1 再加工 と 7.3.2 再処理

留意点

- 再加工も再処理も、何らかの工程を経て、許容できる品質の医薬品添加剤を製造することをいいます。
- 設定された生産工程の一部等で処理する場合を再加工、設定された工程とは異なる処理を行う場合は、再処理といます。
- 再加工は、設定された工程で処理を行うからといって、その工程範囲であれば何をして良いというわけではありません。通常は繰り返さない工程を何度も繰り返すこと等、再加工の内容によっては、医薬品添加剤の品質に与える影響を再度、検証することが必要な場合があります。
- 再加工も再処理も、すべての医薬品製造業者があるものではなく、再加工・再処理の事例がある製造業者にのみ、この条文は該当します。つまり、再加工も再処理も行わない製造業者は、この条文への対応は不要です。このような事例のある製造業者のみ、手順を作成しなければなりません。

74

7.4 データの分析

製造業者は、その品質マネジメントシステムの有効性を評価するための手法を開発し、改善するためにデータを使用すること。

データは顧客からの苦情、製品質照査、工程能力指数、内部及び外部の 監査結果から得られる。

それらのデータの分析はマネジメントレビューの一部として使用できる。

(5.6 マネジメントレビュー 参照)

製品の品質特性、顧客からの苦情及び製品の不適合のような重要な指標の定期的な照査は、改善の必要性を判断するために使用することができる。

➡ マネジメントレビューに必要なデータを分析することが必要です。

ここが
Pint!!

マネージメントレビューは、システムの有効性を評価し、継続的な改善を行うものです。分析を行う項目は、各社によって異なることから、各社で決定します。通常は、苦情、品質照査、監査結果などがあげられますが、これが絶対ではありません。

75

7.5 改善

7.5.1 継続的改善

製造業者は、製造及び品質マネジメントシステムのプロセスを継続的に改善すること。継続的な改善を行うために、次の指標を評価すること。

- 不適合品の原因
- 内部及び外部監査の結果
- 顧客からの返品及び苦情
- 工程及び操作上の不具合

7.5.2 是正措置

製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して維持すること。

- 不適合の根本原因の究明
- 是正措置の実施及び効果の確認
- 是正措置に起因する手順変更の実施及び記録

7.5.3 予防措置

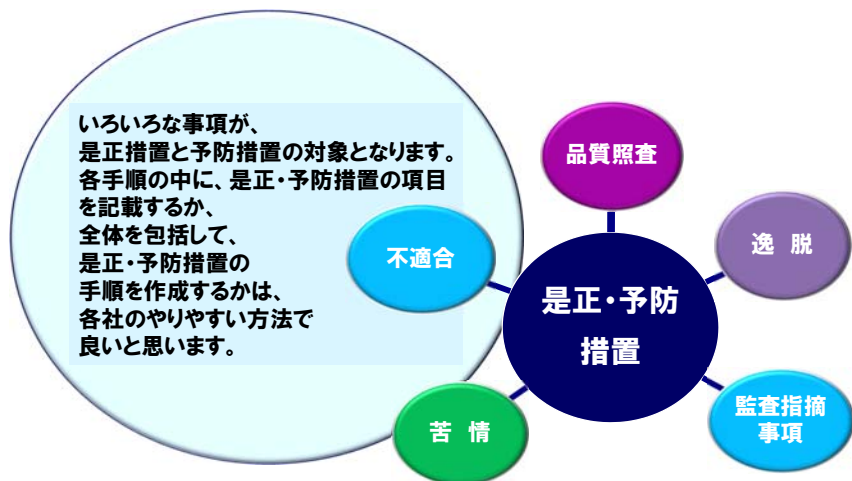
製造業者は、次の項目について手順を確立し、文書化して維持すること。

- リスクのレベルに対応し問題に対処するための予防措置の開始
- 予防措置に起因する手順変更の実施及び記録

76

7.5 改善

- 是正措置や予防措置を行うこと。さらに、データ分析により、継続的改善を実施しましょう！というのが、この「7.5 改善」ということです。



77

7.5 改善

- 是正措置や予防措置を行うこと。さらに、データ分析により、継続的改善を実施しましょう！というのが、この「7.5 改善」ということです。

ちょっと説明

➔ CAPA

Corrective Action and Preventive Action

是正措置

予防措置

ICH Q10では

是正措置：検知された不適合又は望ましくない状況の原因を除去する措置
 予防措置：起こり得る不適合又は他の望ましくない起こり得る状況の原因を除去する措置。

* 予防措置は発生を防止するために講じられるのに対し、是正措置は再発を防止するために講じられます。

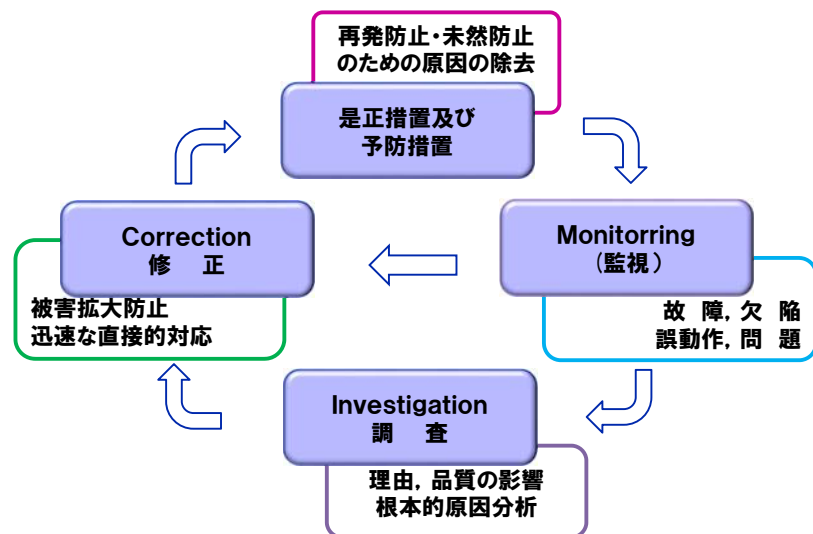
➔ 「講じる」は、リスクマネジメントとリンクします。それを実施するリスクについても検討が必要ということです。

ICH Q9 と Q10に説明されています。参考にしてみてください。

78

7.5 改善

CAPAサイクル ➔ 継続的改善



79

7.5 改善

ここが Pint!!

是正措置や予防措置の対象項目にもよりますが、「件数」に注目したものではありません。重要なことは、「逸脱の内容」となります。



例えば、
 2014年は、逸脱件数は、10件
 2015年は、逸脱件数は、20件
 件数が2倍になったからといって、管理が悪くなったのでは？とすぐに考えるべきでは無いと思われます。

20件の中に2014年の再発が無いのであれば、管理が悪くなったとは一概に言えないと思います。むしろ、大きな苦情が発生するまえに、是正し、予防し、改善できるという考え方をすべきだと思います。件数を気にすると、逸脱報告が適正に行われないう可能性もあります。逸脱報告が適正に行われないうことは、改善の機会を失うことになり、とても残念なことだと思います。

80

7.5 改善



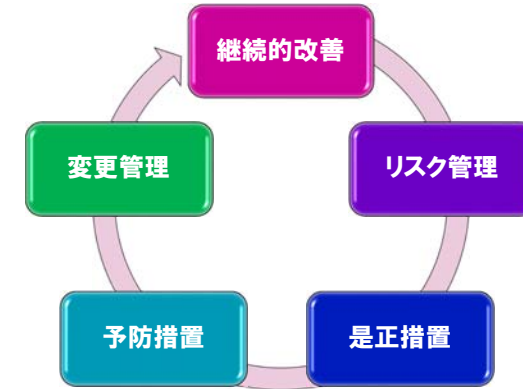
今までは、「変更」はできれば実施しないほうが良いというのが、医薬品業界の考え方でした。しかしながら、現在は、変更管理を適正に実施し、継続した改善を行い、より良い医薬品を製造しましょう！ という考え方なってきました。

81

7.5 改善

改善のまとめ

改善=継続的改善は、是正措置、予防措置のみではなく、リスク管理や変更管理とリンクしています。マネージメントレビューをうまく活用して、個々の管理にならないようにすべてをリンクさせて考えるような管理を目指しましょう。



82

本日のスケジュール及び注意事項

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会

新薬が関ビル14階 PMDA会議室21,22及び23
平成28年10月6日

【スケジュール】

13:15-13:25 開会の挨拶	櫻井 信彦(本研究の研究代表者、PMDA)
13:25-14:10 研究の背景、自主基準総論、1,2項	原 賢太郎(PMDA)
14:10-14:55 自主基準 3,4,5項	松永 浩和(武田薬品工業株式会社)
14:55-15:10 休憩	
15:10-15:55 自主基準 6,7項	沼 しのぶ(信越化学工業株式会社)
15:55-16:40 質疑応答集	長江 晴男(薬添GMP審査会)
16:40-17:10 質疑応答	
17:15-17:20 閉会の挨拶	木嶋 敬二(本研究の分担研究者、日本医薬品添加剤協会)

【注意事項】

- ① 入口で受け付けを行っています。受け付けを済ませた上でご着席ください。
- ② 他の会議室には絶対に入室しないでください。また、休憩中、共通廊下では静粛に願います。
- ③ 貴重品は各自で管理してください。
- ④ 携帯電話の電源は、お切りいただくか、マナーモードに設定してください。
- ⑤ アンケート用紙にご意見等を記入の上、お帰りの際にご提出してください。
- ⑥ お困りの場合は、PMDAのスタッフまでお声がけください。

84

ご清聴ありがとうございました。



83

医薬品添加剤GMP自主基準 Q&Aについて

厚生労働行政推進調査事業費補助金
平成28年度 医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「GMP, QMS, GTP及び医薬品添加剤のガイドラインの国際整合化に関する研究」

長江 晴男

医薬品添加剤GMP自主基準適合審査会

85

本日のスライドに関する説明

1. スライドに示したQ&Aは、文字数を減らすために省略や纏めを行い修正しております。意味は変えないように配慮したつもりですが、最終的な確認には、医薬品添加剤協会のホームページに平成28年8月24日付で掲載された「医薬品添加剤GMP自主基準 Q&A」をご使用ください。
(「Q&A」の「問」を「Q」に、「答」を「A」として表示し、同一ではないことを示しております。)
2. スライド中の緑字は、解説や補完をするための文言で、「Q&A」の本文には記載されておられません。
基本的に「Q」を黒字、「A」を赤字で示しておりますが、文書を読みやすくするために一部青字を使用しております。

86

(全般)

Q: どのような業者に適用されるのか。

A: 医薬品添加剤の製造業者に適用

製造の業務や試験検査の業務に応じて、
当基準のうち必要と考えられる箇所が適用

- ・購入したものを小分け包装して医薬品添加剤として販売する「リパック業者」
- ・試験検査のみを行い販売する業者

なお、医薬品添加剤の製造業者に対して、外部監査を実施するような場合に、本基準を参照されることが望まれる。

(監査基準として本基準が適切と考えられる。)

87

(全般)

Q: 本基準の中に、「リスクに応じて」との記載があるが、そのような記載がある条項は、どのように対応すればよいか。

A: 医薬品添加剤の有する特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクについて、リスクアセスメントを行い、必要な対応を行うことを求めている。

なお、本基準における該当条項が実行されない場合には、実行しない根拠を明確にしたリスクアセスメントの結果を文書化しておくこと。

リスクアセスメントの方法はいろいろあり、必ずしも形式(手法)に従ったリスクアセスメントを行わなければならないわけではない。

88

(1 序文 1.2 法規制の適用)

Q: 品質マネジメントシステムの基準として、ISO9001の考え方を採用することは認められるか。

A: ISO9001に基づき、製造管理及び品質管理の方法を確立することは認められる。

ただし、医薬品添加剤の特性に応じた製造・品質管理の方法を確立するにあたり、ISO9001の考え方を取り込むことだけで十分ではないため、本基準を満足することを確認する必要がある。

既存の管理方法も認められるが、不足している事項があれば、追加する必要がある。

(1.3 適用範囲)

Q: 「本基準は医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造業者に適用される。」とあるが、“使用されることを目的とした”とは何を意図するのか。

A: 製造計画をしたときから医薬品添加剤として製造するものを言う。

例えば、医薬品以外の食品として製造したものの一部を医薬品添加剤として使用する場合は、本基準の適用から除外することも可能であることを意図している。

しかし、この場合は、主目的とした物質を製造するための法令、基準等を遵守しなければならない、品質を保証するために必要なトレーサビリティなど本基準に示された最低限の追加的管理が要求される。

90

(1.4 基準の取扱い)

Q: 医薬品添加剤の一部を医薬品以外に使用する場合、本基準を適用しないことを許容しているのか。

A: 医薬品に使用されることを目的とした添加剤の製造には本基準を適用すること。

しかし、他の目的に使用するために、本基準を満足した上で、追加的に、要求される法令や基準の要求を満たすように管理することを意図したものである。

医薬品添加剤の一部を医薬品以外に使用するとしても、当然、本基準の適用が必要。また、他の目的の使用に要求される法令や基準にも適合することが必要になる。

(1.4 基準の取扱い)

Q: 「医薬品添加剤は非常に多様なため、本基準の幾つかの要求事項は、特定の医薬品添加剤や製造工程には適用することができないこともある。」とは、何を意味するのか。

A: 本基準を遵守しなくても良いことを意味するものではない。

他の使用目的のために遵守すべき法令や基準の要求を満たすことを優先しなければならない場合に、直接的に本基準の要求事項を満足しないことを意味している。

しかし、結果としての管理は、本基準の趣旨を踏まえたものとする必要がある。

本基準の趣旨を十分理解し、製造することが必要となる。

91

(2 一般的ガイダンス 2.2 医薬品添加剤のGMPの実践)

Q:「初期の製造段階から最終段階、精製及び包装に向け工程が進行するに従って段階的に厳密に管理し」とあるが、厳密に管理する工程を、どのように特定すべきか。

A:どの工程から重点的に管理すべきかについては、リスク分析及び工程の十分な知識に基づき決定する。

例えば、HACCP、FMEAのような方法又は詳細な工程系統図を用いて特定しても良い。この際、バッチ製造工程と連続製造工程、専用装置と共用装置、開放工程と閉鎖工程、他の要素に関しても考慮することも重要である。ただし、これらの手法はリスク分析を行うための一つの手法に過ぎないため、医薬品添加剤の製造実態を踏まえ、適切なリスク分析手法を選択することが望ましい。

93

(3 品質マネジメントシステム 3.1 一般要求事項)

Q:「医薬品添加剤の品質を保証するために必要な品質マネジメントのプロセスを明確にすること」の「明確にすべき品質マネジメントのプロセス」とは。

A:組織の目的を達成するため、有効で効率的な手順を作成しておくことが求められている。

NSF/IPEC/ANSI 363(2014)では、品質マネジメントシステムの組織は、以下の事項を行うこと、としている。

- a) 組織の役割、責任、権限及び相互関係を定め理解する。
- b) 具体的な実施事項
- c) 実施及び管理が有効であることを保証する基準及び方法
- d) プロセスを実施し、評価を支援する適切なリソースを用意
- e) プロセス及び方法のモニター評価及び分析
- f) 改善するために、科学及び得られた知識に基づいたアクションの策定

94

(3.2 文書化に関する要求事項 3.2.1 一般)

Q:「製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。」とあるが、「品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書」とはどのような文書があるのか。

A:

- a) 品質マニュアル(3.2.2参照)
- b) 品質目標
- c) 本基準で要求される文書や記録、計画、操作及び管理に必要な文書
- d) 実施しない項目に対し実行しない根拠となるリスクアセスメント結果
- b)で言う「品質目標」とは、「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換する手段(ICH Q10)」として設定する目標

95

(3.2.2 品質マニュアル)

Q:「品質マニュアル」には、どの様な内容を含まなければならないか。

A:組織の品質マネジメントシステムを規定する文書で、品質マネジメントシステムの全体像及び手順を記述した文書。品質マニュアルは最上位の階層に位置し、その下に手順書、作業手順書等が置かれる。

品質方針、適用範囲、経営陣の責任、手順を補う参照情報及びプロセス間の相互関係に関する記述を含めることが望ましい。

なお、品質マニュアル又は同等の文書化された取り組みが確立されていればよい。

文書の名称等にこだわるものではない。

96

(3. 2. 3 文書管理)

Q: 製品品質に影響を及ぼす文書は「原則として品質部門が照査し、承認すること。」とあるが、製品品質に影響を及ぼす文書を品質部門が、照査・承認しなくてよいことがあるのか。

A: 製品品質に影響を及ぼす全ての文書について、品質部門が照査し承認することが望ましい。
ユーティリティー(水、空調等)関係等の文書は、当該部門の責任者の照査・承認も認められるが、品質部門は、品質に影響を及ぼす全ての文書について、少なくとも確認を行うこと。

専門性の高い分野の業務であっても、品質部門の観点からの確認を行う必要がある。

98

(3. 2. 4 記録の管理)

Q: 「委託先の品質データも記録に含めること。」とあるが、「委託先の品質データ」とは、どの範囲のデータか。

A: 試験記録、及び品質に影響を及ぼす可能性のある逸脱、変更が行われた場合は、それらの記録も含み、自社工程で管理する品質データと同等のもの。
なお、品質に影響を及ぼす可能性のある変更が行われる場合は、事前に情報を入手し、評価すること。

(3. 2. 4 記録の管理)

Q: 記録の記入の際に注意することは何か。

A: ボールペンなど明瞭で消えない筆記具を用いる。

記録は、当システムが効果的に運用していることを証明するために作成するので、読みやすく、識別可能で、検索が可能であること。

保管期間中に劣化しないよう保管し、修正を行う場合は、修正者、修正の理由、修正日付を記載した上で、修正前の記録内容が確認できるよう、取り消し線等を用いて修正を行う。

決まりはありませんが、修正前の記録が分かり易いように、1本の取り消し線が製薬企業では多く使われているようです。

(3. 2. 4 記録の管理)

Q: 「記録の保管期間は、医薬品添加剤の品質保証期間又はリテスト期間に対して適切な期間であること。」とあるが、「適切な期間」とはどのような期間か。

A: 例えば、下記のようにすることが考えられる。

- ・品質保証期間に1年を加算した期間
- ・リテスト日を設定した場合は、最初のリテスト日に2年を加算した期間
- ・品質保証期間又はリテスト期間を設定していない場合は、製造日から5年間

保管期間は、あらかじめ手順書等に定めておく必要がある。

100

(3.3 変更の管理)

Q: 製品の品質に影響を及ぼすおそれのある変更を行う際には、何について考慮すべきか。

A: 次の項目についても考慮することが望ましい。

- a) 変更管理プログラムを確立し維持する。
- b) 変更が計画されたら、予測的にリスク評価し、医薬品添加剤の品質が維持されることを確認する。
- c) 変更内容は、速やかに顧客に連絡が必要。その場合、遅くとも変更を実施した医薬品添加剤を出荷する前までには連絡をしなければならない。
- d) 変更管理で発生した文書は、適切に保管する。

101

(4 経営陣の責任 4.2 顧客重視)

Q: 「製造業者は、顧客又はその代理人が、品質マネジメントシステム等について、確認することを原則として認めること。」とは、具体的にどのようなことか。

A: 医薬品製造業者は、医薬品GMP施行通知により、重要な原材料は、取り決めを行い、その内容に従って製造及び品質の管理されていることを、リスクに応じて適切に確認することが求められている。(原料等の供給者管理)

「原則」とは、医薬品製造業者の要求に対応することを基本とするが、機密事項等との関係から開示内容が制限されることがあるので、確認内容については、事前に協議を行い、明確にしておくことが望ましい。

なお、全ての場合に現地での確認を求めるものではなく、取り決め内容に応じて、文書による確認でも差し支えない場合がある。

102

(4.5 責任、権限及び情報交換 4.5.1 責任及び権限)

Q: 「(品質部門の責任として) 品質上重要な原材料及びサービスの供給者を承認すること。」とあるが、「サービスの供給者」とはどのような者を指すのか。

A: 製造業務や検査業務の委託先等が含まれる。品質部門は、品質上のリスクを適正に評価して供給者を承認する必要がある。

103

(4.5.3 内部の情報交換)

Q: 「上級経営陣は、手順書に従って製品回収のような品質上重要な状況について適切に報告を受けること。」にある「製品回収のような品質上重要な状況」については、どの様に取り扱うことが必要となるか。

A: 回収に繋がる事象は、直ちに経営陣に報告し、供給先へも同じタイミングで連絡する等の手順を作成し、手順に従い速やかに連絡することが求められている。

報告が上級経営陣までに速やかに行われる手順を作成し、適切に運用されることが必要である。

104

Q: 医薬品添加剤の設計、製造、包装、試験又は保管について指導を受けるため、外部の専門家を利用することはできるか。

A: 外部の専門家等を利用することはできるが、利用する専門家の信頼性確保や確認内容が適切であるかについて判断する。

また、外部の専門家を利用する場合の手順を文書化しておくこと。

105

Q: 「品質に影響を及ぼす可能性のある者」には、清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事(装置)業者の作業員も含まれるのか。

A: 清掃やメンテナンス等を担当する職員や社外の工事業者の作業員であっても、製品の品質に影響を及ぼしうる作業に従事する者の場合には教育訓練を行い、実施記録を保管する必要がある。

106

Q: 「適切な頻度でGMP教育訓練を行うこと。」とあるが、どの程度の頻度で行えばよいのか。

A: 教育訓練の実施頻度は、製造する製品の種類、使用する構造設備等により大きく異なることから、実情に合わせ、あらかじめ手順書に定める。

なお、教育訓練の内容が的確に実務に反映されていることを評価することが望ましい。

実施された教育訓練が実務に反映されていることを評価することは、品質確保及び教育訓練の成果確認を行う上で重要な事項である。

107

Q: 「製造作業に不必要な品物は作業区域に持ち込まないこと。」の「作業区域」とはどの範囲の場所を示しているのか。

A: 作業区域とは、製品の製造作業を行う場所であり、製造作業の現場に直結している事務室、試験検査室等を含むものである。

108

(5.3 構造設備等 5.3.4 製造用水)

Q: 製造用水の取扱いについて、どのような事項について考慮すべきか。

A: 次の項目についても考慮することが望ましい。
水の供給中断や品質の逸脱が発生した場合、医薬品添加剤の品質が危険にさらされなかったことを示すために、製造装置のモニタリング記録などの化学データと適切な根拠を収集、評価し、文書化する。
また、水が指定された品質に戻ったことが明確に示されるまでは、生産を開始してはならない。

目的の用途に適した品質であることを前提としたうえで考慮すべき事項

(5.4 作業環境)

Q: 「製造時に製品が作業所内の空気に曝される場合には、汚染を最小にするために適切な環境を整えること。製造業者はその環境を維持するために適切な管理を行うこと。」とあるが、どのような事項について考慮する必要があるか。

A: 作業環境に暴露することによる汚染のリスクアセスメントを実施する。次の管理を考慮することが望ましい。なお、作業環境の維持が医薬品添加剤の品質に重要である場合には、その管理を文書化しなければならない。

- a) 空気処理システム
- b) 特別な環境(例えば不活性気体や遮光が必要な場合)
- c) 清浄度及び衛生状態
- d) 廃棄物の分離と処理
- e) 防虫管理
- f) 本基準で要求されるその他のリスクアセスメント

110

(5.4.4 防虫管理)

Q: 建物には、げっ歯類、鳥類、昆虫、他の害虫の侵入がないようにすることとは、建物すべてが対象になるのか。

A: 原材料や製品等が取り扱われる場所(保管場所を含め)が対象。

特に、最終製品が解放される充填工程等に十分な管理が必要であるが、昆虫等の侵入を防ぐためには、当該区域の周辺の状況が大きく影響するため、周辺区域についても当該製造所の実情に合わせ適切に管理を行うこと。

111

(6 製品実現 6.2顧客関連のプロセス 6.2.3 顧客とのコミュニケーション)

Q: 6.2.3項でいう顧客からの「問い合わせ」とは何か。

A: 医薬品添加剤の品質情報等に関する問い合わせをいう。

Q: 顧客との正確かつ適切なコミュニケーションを図るための規定とは具体的に何を指すのか。

A: 顧客の問合せに対する回答、契約、注文処理の要件などに対する規定を設けることをいう。

112

(6.4 購買 6.4.3 購買製品の検証)

Q:「品質上重要な原材料は、区分保管して合格するまで使用しないこと。」とされているが、試験検査の結果を待たずに製造工程に使用することは許されるか。

A:原則として試験検査の結果、合格後に使用すること。

ただし、その後の試験検査結果のリスクを勘案し、品質部門が認める場合は、結果を待たず、製造工程に使用することは認められる。

その場合でも、医薬品添加剤の製造所からの出荷の可否の決定は、これらの結果が出てその適否が判断された後に行わなければならない。

113

(6.5 製造及びサービス提供 6.5.1.3 溶媒、母液及び二次結晶の回収)

Q:6.5.1.3項でいう(「そのような工程はトレースが可能となるよう製造記録又はログを作成すること。」)

「ログ」とは何か。

A:設備のログ(使用記録)ではなく、再使用される母液又はろ液の履歴を記録したもののこと。

品質異常時等を実施する原因究明などに際し、追跡調査ができることが必要である。

114

(6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

Q: 剤形・成分が同一で、濃度(又は含量)や容量が異なるものを数種類製品化する場合、プロセスバリデーションは、すべての濃度(又は含量)及び容量について実施する必要があるか。

A: 類似しているとみなせる場合には、グループ化及び代表製品の選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書にあらかじめ明記した上で、当該代表製品のプロセスバリデーションを行うことで差し支えない。

なお、グループ化を行う場合は、範囲及び選定の合理的な根拠を、バリデーション実施計画書に明記しておくこと。

特に、過去の製造実績の少ない製品等は、グループ化により評価してよいかを慎重に検討すること。製品が類似していても、工程管理等に変動要因の共通性がないと予想される場合には、製品ごとにプロセスバリデーションを行うことが必要である。

115

(6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

Q: 製造スケール200 kg、500 kg、1,000 kgで、同一設備を用いて同一製品を製造する工程のプロセスバリデーションは、最小の200 kg規模のみで実施してもよいか。

A: プロセスバリデーションは、実生産での製造スケールが製品の品質に影響を及ぼさないことをバリデーションすることが目的であるため、設問の場合には、原則として200 kg、500 kg、1,000 kgの3種類の生産規模のいずれについてもバリデーションを実施する必要がある。

ただし、ロットサイズが製品の品質に影響を及ぼさない合理的な理由があり、それがバリデーション実施計画書にあらかじめ明記されているときは、設問の場合には、3種類の生産規模のうち500 kgについては省略しても差し支えない。

116

(6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

Q: 「製造業者は、主として製薬業界で実施される完全な内容のバリデーションを必ずしも実行しなくてもよいが、リスクに応じて設備又は機器の適格性評価を行い、プロセスバリデーションを実施すること。」とあるが、設備又は機器の適格性評価はどの程度実施する必要があるか。

また、既存製品のプロセスバリデーションについては、どのように実施すればよいか。

117

(6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

A: 1. 設備又は機器が意図したとおりに稼働することが前提となるため、何らかの形で適格性を担保することが必要である。

その場合に、適格性評価を厳密に求めるものではなく、製品の特性や、製造工程の特徴等が持つ潜在的なリスクの、リスクアセスメントを行い、必要と考えられる適格性評価を行うことで差し支えない。

設備又は機器の新設、更新の場合には、医薬品添加剤GMP自主基準(2010年版)第3部バリデーション基準が参考になる。

また、既存の設備又は機器を使用している場合は、一定期間ごとの定期点検(校正を含む)等にて正常な稼働を確認し、記録を作成し保管することで、当該設備又は機器の適格性を担保することが考えられる。

2. 既存製品のプロセスバリデーションは、工程が安定しており、製造条件の変更等がなく、十分なロット数の試験検査結果及び製造記録が集積されている場合には、医薬品添加剤GMP自主基準(2010年版)第3部バリデーション基準の回顧的バリデーションが参考になる。

(6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

Q: バリデーション時に「集積された試験検査結果及び製造記録を統計学的方法等により解析する(回顧的バリデーション)評価方法として、すべて「平均値±3σ管理」としなければならないか。

A: 測定値の平均値±3σ値は評価方法の一つで、その他、例えば、CV値、工程能力指数(Cpk)、管理図等を用いても差し支えないが、その工程に係る変動要因の恒常性を検証することで工程の安定性が評価できるものとしなければならない。

既存製品を回顧的バリデーションとしてデータ解析する際の留意事項

119

(6. 5. 2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

Q: バリデーションの実施を他社に依頼することは可能か。

A: 依頼する業務の範囲を明確にし、バリデーションに関する手順書に一般的事項を規定し、かつ個別のバリデーションごとに作成するバリデーション実施計画書にも具体的事項を規定した上で、分析、統計処理等バリデーションの一部を「他社」に委託しても差し支えない。

120

(6.5.2 製造及びサービス提供に関するプロセスバリデーション)

Q: プロセスバリデーションを実施したロット以外に、バリデーションの目的で製造した医薬品添加剤を、規定した製造方法で製造されたこと及び規格に適合したことの確認等、出荷の可否判定を適切に実施し、出荷することは認められるか。

A: 例えば、適格性評価で製造したロットがこれに当たる。この場合は、設問の条件以外に、プロセスバリデーションを実施したロットと同様に製造条件が確定されたもので、あらかじめ適格性評価の実施計画書に出荷の基準が設定され、検証結果としてそれを満たすことが確認されれば、出荷は認められる。

121

(6.5.5 製品等の保管 6.5.5.2 包装システム)

Q: 6.5.5.2 包装システムの項にある「直接の包装、容器の封」の「封」とはどのような状態をいうのか。

A: 開封したら元に戻せないもので容器が閉じられている状態のことである。

例えば、封にシールを使用するのであれば、一度はがすと、再度その容器には貼れなくなるものや、はさみ等で切断すると復元できないもので、社名等識別が可能な固有の記号等が入っており、一般的には市販されていないものをいう。

122

(6.6 測定装置及び監視装置の管理)

Q: 測定装置及び試験装置の校正や保守はどのような考え方で行えばよいか。

A: 一律に規定できるものではないため、対象となる計器のリストを作成し、校正等の方法、頻度等について、製造する品目や、計器の種類、特性、使用目的、使用頻度により、製品の品質へのリスクを勘案して、製造業者として自主的に定めればよい。

自主的に定めた内容は、その根拠を含めて文書化しておく必要がある。

123

(7 評価、分析及び改善 7.2 モニタリング及び評価 7.2.4 製品のモニタリング及び評価 7.2.4.1 試験室の管理)

Q: 購入した試薬及び試液は、通常、名称、濃度等が表示されているが、それでも自社で全ての事項を表示し直すことを求めているのか。

A: 購入した時点で既に表示されている事項に、不足がある場合、これに補足して表示することによりよい。

7.2.4.1 試験室の管理 「購入した試薬及び試液は適切な名称、濃度及び使用期限を表示すること。」

124

(7.2.4.6 不純物)

Q: 医薬品添加剤の残留溶媒の規格(許容限度)については、どのように対応すればよいか?

A: 現在、ICH等の場で議論が深められているため、今後のICH Q3Cでの結論や、局方等の公定書の改訂の内容等を踏まえて対応することが望まれる。

今後の動向を把握するように努めることが必要

125

(7.2.4.7 安定性)

Q: 医薬品添加剤の安定性試験を実施する際の包装容器について注意すべき事項はあるか。

A: 医薬品添加剤の安定性は、原材料中の検出されない変化又は製造手順あるいは貯蔵条件のわずかな変化によって影響を受けることがある。安定性に影響を与える様々なタイプの包装で出荷されることがある(例えば、プラスチック又はガラス製のボトル、金属又はプラスチック製のドラム、バッグ、タンク車、他のバルクコンテナ等)ため、それらの違いによる差異も考慮すること。

医薬品添加剤の出荷容器の材質等を十分考慮する必要がある。

126

(7.2.4.7 安定性)

Q: 7.2.4.7安定性の項に記載されている「モデル製品」アプローチとは、具体的にどのようなものか。

A: 「モデル製品」アプローチとは、先ず、異なったグレード(例えば、分子量の違いや、粒子径等が異なる)で評価製品群を決定し、評価製品群より安定性の再現を期待される「モデル製品」を選択する。

選択根拠は、科学的に適切で、文書化する必要がある。

「モデル製品」の安定性試験から得られたデータは、評価製品群の理論上の安定性の決定に使用できる。

なお、IPECより、安定性に関する以下のガイドラインが発行されているので参考にする。

“The IPEC Excipient Stability Program Guide 2010”

127

(7.3 不適合品の管理)

Q: 不適合品を明確に区分して保管する際に留意すべき事項は何か。

A: 例えば、パレット単位で区分し、「不合格品」等の表示をして他の製品等と物理的に分離区分して保管したり、あるいは、コンピューターにより管理しているラック倉庫のような場合には、パレット単位で区分し、コンピューター上でも「不合格品」として明確に識別できる状態に管理されている等の状態が考えられる。

128

ご清聴ありがとうございました。

医薬品添加剤GMP自主基準を適切に運用していく上で、さらに説明が必要な箇所や追加のQ&Aを作成した方が良い箇所等がありましたらアンケート用紙に、ご記入くださるようお願い致します。

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会

新薬が関ビル14階 PMDA会議室21.22及び23
平成28年10月6日

【スケジュール】

13:15-13:25 開会の挨拶	櫻井 信豪(本研究の研究代表者、PMDA)
13:25-14:10 研究の背景、自主基準総論、1,2項	原 賢太郎(PMDA)
14:10-14:55 自主基準 3,4,5項	松永 浩和(武田薬品工業株式会社)
14:55-15:10 休憩	
15:10-15:55 自主基準 6,7項	沼 しのぶ(信越化学工業株式会社)
15:55-16:40 質疑応答集	長江 晴男(薬添GMP審査会)
16:40-17:10 質疑応答	
17:15-17:20 閉会の挨拶	木嶋 敬二(本研究の分担研究者、日本医薬品添加剤協会)

【注意事項】

- ① 入口で受け付けを行っています。受け付けを済ませた上でご着席ください。
- ② 他の会議室には絶対に入室しないでください。また、休憩中、共通廊下では静粛に願います。
- ③ 貴重品は各自で管理してください。
- ④ 携帯電話の電源は、お切りいただくか、マナーモードに設定してください。
- ⑤ アンケート用紙にご意見を記入の上、お帰りの際にご提出してください。
- ⑥ お困りの場合は、PMDAのスタッフまでお声がけください。

医薬品添加剤GMP自主基準及び関連質疑応答集に関する報告及び説明会

新薬が関ビル14階 PMDA会議室21.22及び23
平成28年10月6日

【スケジュール】

13:15-13:25 開会の挨拶	櫻井 信豪(本研究の研究代表者、PMDA)
13:25-14:10 研究の背景、自主基準総論、1,2項	原 賢太郎(PMDA)
14:10-14:55 自主基準 3,4,5項	松永 浩和(武田薬品工業株式会社)
14:55-15:10 休憩	
15:10-15:55 自主基準 6,7項	沼 しのぶ(信越化学工業株式会社)
15:55-16:40 質疑応答集	長江 晴男(薬添GMP審査会)
16:40-17:10 質疑応答	
17:15-17:20 閉会の挨拶	木嶋 敬二(本研究の分担研究者、日本医薬品添加剤協会)

【注意事項】

- ① 入口で受け付けを行っています。受け付けを済ませた上でご着席ください。
- ② 他の会議室には絶対に入室しないでください。また、休憩中、共通廊下では静粛に願います。
- ③ 貴重品は各自で管理してください。
- ④ 携帯電話の電源は、お切りいただくか、マナーモードに設定してください。
- ⑤ アンケート用紙にご意見を記入の上、お帰りの際にご提出してください。
- ⑥ お困りの場合は、PMDAのスタッフまでお声がけください。

医薬品添加剤GMP自主基準 Q&A（平成29年2月15日）

Q1：

添加剤製造業者は、医薬品添加剤GMP自主基準（平成28年8月24日 厚生労働省 医薬・生活衛生局 監視指導・麻薬対策課 事務連絡 以下「自主基準2016」という。）で求められている事項を、いつまでに自社の品質システムに取り込み、運用を開始しなければならないのか。

A1：

規制上の要求事項ではないため、運用開始時期が定められているものではない。しかし、添加剤の品質を向上させるために、添加剤製造業者が自主的に運用することが求められている。

Q2：

自主基準2016の考え方を導入すると、添加剤の規格及び試験方法を公定書に準じたものに変更しなければならないのか。

A2：

自主基準は品質システムを規定したものであり、添加剤の規格及び試験方法を公定書に準じたものに変更することを求めたものではない。

Q3：

自主基準2016を運用することの意義は何か。

A3：

自主基準2016には、添加剤製造業者が最低限実施すべきと考えられる事項が記載されている。これらの事項を適切に運用することにより、結果として医薬品の品質が確保されることから、添加剤製造業者が自主基準2016の目的を理解し、自社の品質システムに導入することが求められている。

Q4：

添加剤製造業者が採用するリスクアセスメントの手法は、医薬品製造業者が採用しているリスクアセスメントの手法と同一の手法としなければならないのか。

A4：

リスクアセスメントの手法には様々な手法があり、添加剤製造業者が製造管理及び品質管理の実態を踏まえた上で適切な手法を採用することで良い。

Q5：

自主基準2016と医薬品GMPで求める原料等の供給者管理との関係を示して欲しい。

A5：

医薬品GMPでは、医薬品製造業者が原料等の供給者を管理することが求められている。管理の一環として実施する監査の際に、医薬品製造業者及び添加剤製造業者の両者が自主基準2016を参照しながら、製造管理方法及び品質管理方法の妥当性を議論し評価することが期待される。

Q6：

現在、添加剤製造業者が運用している既存のガイドライン（ISO、食添GMP等）を継続して運用しても良いか。

A 6 :

良い。ただし、自主基準 2016 に記載されている各項の目的が達成されることが求められる。

Q 7 :

自主基準 2016 を満たしていれば、IPEC ガイドラインの要求事項を満たしていると言えるか。

A 7 :

同等レベルであると言える。ただし、今後も IPEC ガイドラインの改訂状況を踏まえ、必要に応じて自社の基準として取り込んだ内容を更新していくことが望まれる。

Q 8 :

無菌注射剤に使用される添加剤には、経口固形製剤に使用される添加剤と比較して、上乘せ規格が求められるか。

A 8 :

自主基準 2016 が求める事項は、品質システムに関する基本的な要件である。添加剤の規格の設定にあたっては、添加剤製造業者と医薬品製造業者の両者の合意に基づき、使用目的に応じた適切な項目が設定されるべきである。

Q 9 :

自主基準 2016 は、医薬品添加剤の輸入販売だけを行っている業者にも適用されるのか。

A 9 :

医薬品添加剤の供給に関わる業務を行っている業者にも、その業務（保管等）に応じて必要と考えられる項目が適用される。

Q 10 :

自主基準 2016 の要求事項に対応するためには設備投資がかかり、中小の添加剤製造業者には厳しい状況も想定されるが、自主基準 2016 に記載された通りに運用することが求められるか。

A 10 :

自主基準 2016 の目的を理解した上で、その目的を達成することが必要である。目的を達成するための運用方法については、添加剤の品質特性や、添加剤製造業者の実情等を考慮した上で、科学的根拠に基づく適切な方法を選択することができる。

Q 11 :

従来の添加剤 GMP に必要とされた製品標準書等の文書類について、自主基準 2016 では記載されていないが、要求事項ではないのか。

A 11 :

自主基準 2016 で要求される文書や記録、計画、操作及び管理に関する文書が必要であり、文書の名称は各企業で定めればよい。医薬品添加剤 GMP 自主基準 Q&A の 3. 2. 1 文書化に関

する要求事項 一般¹ を参照のこと。

Q 1 2 :

(自主基準 2 0 1 6 / 3 . 2 . 4 記録の管理) の項について、自主基準 2 0 1 6 の運用に関する記録媒体は紙とすることが原則なのか。電子媒体も認められるのか。

A 1 2 :

電子媒体による記録も認められる。ただし、記録の完全性 (Data integrity) の観点から、(自主基準 2 0 1 6 / 5 . 3 . 2 . 3 コンピュータシステム) の項に記載されている内容について適切に管理を行う必要がある。

Q 1 3 :

(自主基準 2 0 1 6 / 3 . 3 変更の管理) について「品質に影響を及ぼす可能性のある変更については、必要に応じて、顧客及び必要ならば規制当局に通知すること。」とあるが、この「必要に応じて」とは、どの様な場合か。

A 1 3 :

規制当局に届け出ることが求められている事項や顧客との取決め事項のうち、連絡が必要となる場合をいう。

Q 1 4 :

(医薬品添加剤GMP自主基準 Q&Aの4. 2 顧客重視) に、「どのような場合でも、実地での確認を求めるものではなく、取り決め内容に応じて、文書による確認でも差し支えない場合がある。」とあるが、この「差し支えない場合」とはどのような場合か。

A 1 4 :

最終的には顧客が判断する事項である。通常、取引を開始する前に実地による確認が行われ、その後の製品の入荷状況も踏まえ問題がないと判断された場合は文書による確認も行われる場合がある。

Q 1 5 :

(自主基準 2 0 1 6 / 4 . 5 . 2 管理責任者) の項に記載されている管理責任者は、他の責任者と兼務することができるのか。

A 1 5 :

品質部門の責任者と兼務することは出来るが、製造部門の責任者との兼務はできない。

¹ (3. 2. 1 文書化に関する要求事項一般)

問：「製造業者は、品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書及びデータを管理するためのシステムを持つこと。」とあるが、「品質マネジメントシステムの要求事項に対応した文書」とはどのような文書があるのか。

答：「品質マネジメントシステムの要件に対応した文書」として以下が含まれる。

- a) 品質マニュアル (3. 2. 2 参照)
 - b) 品質目標
 - c) 本基準で要求される文書や記録、計画、操作及び管理に必要な文書
 - d) 実施しない項目に対し実行しない根拠となるリスクアセスメント結果
- b) で言う「品質目標」とは、「品質方針及び戦略を測定可能な活動に変換するための手段 (ICHQ10)」として設定する目標である。

Q16：

(自主基準2016/4.6 マネジメントレビュー)の項に記載されているマネジメントレビューとは具体的にどのような事項を行えばよいのか。

A16：

マネジメントレビューとは、上級経営陣が、組織が継続して本基準に適合していることを確認するために実施するものである。上級経営陣は、(4.6.2 マネジメントレビューへのインプット)の項に示された事項の報告を受け、品質マネジメントシステム等の改善の指示や必要な資源の提供を行うことが必要となる。

Q17：

(自主基準2016/5.3.3 ユーティリティ)の項では、ユーティリティ(例えば窒素、圧縮空気、蒸気等)を評価して汚染や交叉汚染のリスクを管理するために適切な処置をとることが求められている。具体的にどのように評価すればよいのか。

A17：

例えば窒素、圧縮空気、蒸気等の使用目的に応じて求められる品質要件を特定し、リスク評価(汚染リスク、交叉汚染リスク等の評価)を行うことが求められる。

Q18：

(自主基準2016/5.4.1 空調システム)の項では、医薬品添加剤の品質を確保するために空調システムを導入する場合には、製造業者はその有効性を検証し、評価することが求められている。具体的にどのように評価すればよいのか。

A18：

空調システムに起因する交叉汚染についてのリスク評価を行い、共用区域で数種の製品を同時に取扱う場合等に対して、適切な措置が施されているか、交叉汚染のリスクが低いと判断できるか等について評価することになる。製品の品質確保のための環境条件を維持することについて評価することも必要である。

Q19：

(自主基準2016/6.2.1 製品に関する要求事項の明確化)の項にある「追加の要求事項」とはどのような事項か。

A19：

当該製品の特性等に応じて、要求することが必要と考えられる事項であり、特別の荷姿を要求するような場合が考えられる。一般の取扱いとは異なることを明らかにして、間違わないように契約書、手順書、記録等に残しておくことが必要である。

Q20：

(自主基準2016/7.2.4.4の参考品)の項にある参考品の保管条件はどのように決定すればよいのか。

A20：

参考品の包装形態は市場に出荷された製品と同じ形態が望ましい。小型化するのであれば、製品と同等の安定性を確保できる形態を選択する必要がある。参考品は、製品の保管条件が設定され

ている場合はその条件下で、設定されていない場合は成り行き温度で保管する。

Q 2 1 :

(自主基準 2 0 1 6 / 7 . 2 . 4 . 1 試験室の管理) の項にある購入した試薬の使用期限は、どのような考え方にに基づき設定するのか。試薬メーカーから開封後の品質は保証できないと言われている。

A 2 1

試薬の使用期限については、試薬の特性及び試験の目的に沿うよう明確な根拠に基づき、企業で決める必要がある。

Q 2 2 :

(自主基準 2 0 1 6 / 7 . 2 . 4 . 6 不純物) の項には、残留溶媒 (I C H Q 3 C) について言及されているものの、元素不純物 (I C H Q 3 D) に関する内容は記載されていない。元素不純物を考慮する必要はないのか。

A 2 2 :

添加剤の品質を確保するために元素不純物の管理が必要と判断された場合は、 I C H Q 3 D を参考にして品質を確保するための方策を講じる必要がある。

Q 2 3 :

(自主基準 2 0 1 6 / 7 . 2 . 4 . 7 安定性) の項に、「長期間販売されている医薬品添加剤については、過去の実績を安定性の保証に用いることができる」と記載されているが、長期間販売されている医薬品添加剤の安定性の評価を行ったことがない場合、安定性の評価方法を教えてほしい。

A 2 3 :

安定性に関するデータがなく、長期間販売されている添加剤の場合、当該添加剤の参考品を用いて試験を行うこと等で、安定性について回顧的な評価を行うことも考えられる。

Q 2 4 :

(自主基準 2 0 1 6 / 7 . 5 . 2 是正措置) 及び (自主基準 2 0 1 6 / 7 . 5 . 3 予防措置) の項では、手順を確立し、文書化して維持することが求められている。それぞれ独自に手順書を作成する必要があるのか。

A 2 4 :

(自主基準 2 0 1 6 / 7 . 5 . 2 是正措置) 及び (自主基準 2 0 1 6 / 7 . 5 . 3 予防措置) の項に規定されている事項が記載されているのであれば、独立して作成する必要はない。

以 上



The IPEC - Europe Good Distribution Practices Audit Guideline

*FOR
PHARMACEUTICAL
EXCIPIENTS*

2011

IPEC Europe Good Distribution Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients

This document has been written to provide a tool for those auditing companies involved in the supply chain of pharmaceutical excipients.

This Audit Guideline should be used in conjunction with the IPEC Good Distribution Practices Guide. The explanatory notes in this guideline are provided to help the auditor obtain the maximum benefit in its application.

This document is a revised version of the IPEC Good Distribution Practice Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients 2008 [1].

IPEC Europe 医薬品添加剤の適正流通基準監査ガイドライン

この文書は、医薬品添加剤のサプライチェーンに関与する会社を監査する為のツールを提供するために書かれたものである。

この監査ガイドラインは、IPEC Good Distribution Practices Guide と併用されるべきものである。このガイドラインの注釈は、監査者が利用する場合に、最大の効果を得る事を支援するために提供されるものである。

この文書は IPEC Good Distribution Practices Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients 2008 [1]の改訂版である。

Table of contents	Page
I. Introductory Note	3
II. Scope	4
III. Pharmaceutical Grade Excipients.....	4
IV. Acknowledgements	5
1. Quality Management	6
2. Organisation and Personnel.....	8
3. Premises.....	10
4. Warehousing and Storage.....	12
5. Equipment	16
6. Documentation	19
7. Repackaging and re-labelling	22
8. Complaints.....	27
9. Recalls	27
10. Returned Goods.....	28
11. Handling of non-conforming materials	28
12. Dispatch and Transport.....	29
13. Contract Activities.....	31
Appendix Bibliography	33

目次

I . Introductory Note	序文
II . Scope	適用範囲
III . Pharmaceutical Grade Excipients	医薬グレード添加剤
IV . Acknowledgements	謝辞

1. Quality Management	品質マネジメント
2. Organization and Personnel	組織及び従業員
3. Premises	施設
4. Warehousing and Storage	入庫及び保管
5. Equipment	設備
6. Documentation	文書管理
7. Repackaging and re-labeling	詰め替え並びに再ラベリング
8. Complaints	苦情
9. Recalls	回収
10. Returned Goods	返品
11. Handling of non-conforming materials	不適合品の取扱い
12. Dispatch and Transport	出荷と輸送
13. Contract Activities	委託業務
Appendix Bibliography	付属書 参考文献

I. Introductory Note

The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) first published a *GMP Audit Guideline for Distributors of Bulk Pharmaceutical Excipients* in 2000. This document was designed as a questionnaire to assist in evaluating the practices and quality systems of distributors who sell, store or repackage pharmaceutical excipients or any combination thereof.

For the purpose of this guideline “distributors” includes those parties involved in trade and distribution, (re)processors, (re)packagers, transport and warehousing companies, forwarding agents, brokers, traders, and suppliers other than the original manufacturer.

I. 序文

The International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) は 2000 年に最初の *GMP Audit Guideline for Distributors of Bulk Pharmaceutical Excipients* を出版した。この文書は、医薬品添加剤の販売、保管又は詰め替え、あるいはこれらのどれかの組み合わせを行う流通業者の業務及び品質システムの評価を支援する為の質問表として作成された。

このガイドラインが目的とする「販売業者」とは、通商・流通に関する業者、（再）加工業者、（再）包装業者、運輸・倉庫業者、運送業者（乙仲）、ブローカー、トレーダー、並びにオリジナル製造業者以外の供給業者を含む。

It is recognised by IPEC Europe that other documents are available and widely applied throughout the distribution industry. With this in mind and in order to maintain consistency, IPEC Europe has utilised many aspects of the Safety and Quality Assessment Scheme - SQAS Distributor Questionnaire (ESAD system, primarily Section F and Sub Section G) [2]. As this document was revised during 2011 [3], IPEC Europe also adapted this audit guideline accordingly. Wherever possible, original ESAD 2011 questions have been used. However, there are occasions when the IPEC - Europe GDP Audit Guideline has additional questions not referenced in the ESAD 2011 questionnaire.

Some editorial changes have been made, some redundant questions deleted and additional questions inserted, which are highlighted in grey. Furthermore, this document is now a separate document of IPEC Europe. IPEC Americas published its own GDP audit guide reflecting the needs of the industry in North America [8].

IPEC Europe は、他の文書があり、流通業界で広範囲に適用されていることを認識している。このことを認識し、また一貫性を保つために、IPEC Europe は、Safety and Quality Assessment Scheme – SQAS Distributor Questionnaire (ESAD system, primarily Section F and Sub Section G) [2] {安全性及び品質評価スキーム—SQAS 販売業者質問表 (ESAD system、主にセクション F 及びサブセクション G の部分 [2]) } の多くの内容を取り入れている。この文書が 2011 [3] 中に改訂されたために、それに応じて IPEC Europe もこの監査ガイドラインを対応させた。可能な場合には、オリジナル ESAD 2011 の質問を用いた。しかしながら、IPEC Europe GDP 監査ガイドラインには、ESAD 2011 の質問表を参照していない追加の質問が含まれる場合がある。

いくつかの編集面の変更が行われ、いくつかの余分な質問は削除され、また追加の質問が挿入されているが、追加部分は灰色で網掛けしている。更にこの文書は、現在 IPEC Europe の個別のものである。IPEC Americas では、北米の業界のニーズを反映させ、独自の GDP 監査ガイドを発行している[8]。

For definition of technical terms, please refer to the Glossary in the *IPEC Good Distribution Practices Guide* [4].

More information on the SQAS ESAD Distributor system may be found at the following address
www.sqas.org

For auditing of manufacturing activities such as blending, mixing, milling, micronisation or any other physical manipulation of pharmaceutical excipients, please refer to the *IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients* [5].

技術用語の定義については、*IPEC Good Distribution Practices Guide* [4]を参照を参照されたい。
SQAS ESAD 流通業者システムに関する更なる情報は、次のアドレス www.sqas.org でみることができる。

医薬品添加剤の配合・調合、混合、粉碎、微粉碎あるいは他の物理的な操作のような製造活動の監査については、*IPEC-PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients* [5]を参照されたい。

II. Scope

This Questionnaire is linked to the *IPEC Good Distribution Practices Guide* [4] (based on the *WHO Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials* [6]), and therefore it follows the same structure.

It applies to all steps in the distribution/supply chain starting from the point at which an excipient is transferred outside the control of the original manufacturer's material management system. Some sections and/or sub-sections in this document may not apply to all involved parties.

II. 適用範囲

この質問表は、*IPEC Good Distribution Practices Guide* [4] (*WHO Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials* [6]に基づく) とリンクするものであり、したがってこれは同じ構成になっている。

これは、添加剤がオリジナル製造業者のマネジメントシステムの管理外に移った時点から始まり、流通／サプライチェーンにおける全てのステップに適用される。この文書のいくつかのセクション及び(又は)サブセクションは、関係する業者全てに適用されなくても良い。

This document is meant to provide a framework for the auditor who must always decide to what level of detail and focus the audit must follow. It can therefore be used either as a questionnaire to be completed by a distributor/supplier, or as an audit check-list.

この文書は、何処をどの程度監査しなければならないかを常に決定しなければならない監査者のための枠組みを提供することを目的としたものである。したがって、これは流通業者／供給業者により記入されるべき質問表として、あるいは監査におけるチェックリストとして用いることができる。

III. Pharmaceutical Grade Excipients

Parties involved in the supply chain should be aware that an excipient can only be pharmaceutical grade when it is in compliance with pharmacopoeial specification and/or appropriate regulatory requirements (if existing for the relevant excipient) and is manufactured, repackaged, and handled in accordance with excipient GMPs (e.g. *IPEC PQG GMP* [5], *WHO Excipient GMP* [7]). Upgrading technical or industrial grade material to pharmaceutical grade quality based only on analytical results found in conformance with the requirements of a pharmacopoeial monograph is an unacceptable practice.

III. 医薬グレード添加剤

サプライチェーンに関与する業者は、添加剤が薬局方の規格及び(又は)該当する法規制(もし当該添加剤に関して存在していれば)に適合し、また添加剤 GMP (たとえば、*IPEC PQG GMP* [5]、*WHO 添加剤 GMP* [7]) に従って製造、詰め替え、及び取り扱われている場合にのみ、医薬グレードにできることを認識すること。薬局方のモノグラフの要求事項に適合する分析結果のみに基づいて、テクニカルあるいは工業用グレードの原材料を医薬グレードにアップグレードすることは受け入れられない行為である。

IV. Acknowledgements

The GDP Committee of the International Pharmaceutical Excipients Council – Europe (IPEC - Europe) prepared this document.

IPEC Europe, the International Pharmaceutical Excipients Council Europe, is an association that serves the interests of producers, distributors and users of pharmaceutical excipients. Together with its sister associations, IPEC Americas and IPEC Japan (JPEC), the Council is a member of IPEC Federation whose global membership extends to more than 200 companies.

IPEC Europe represents the views of its members to appropriate regulatory bodies (European Commission, EMA, European Pharmacopoeia) and is recognised by Government agencies around the world as the voice of European producers and users of pharmaceutical excipients. Combined advocacy is essential to ensure introduction to the market of safe new excipients which meet globally accepted standards.

Activities within IPEC Europe are organised through Committees or Working Parties, the activities of which are communicated during the Annual General Meeting and in IPEC Europe newsletter, which are regularly posted on the website (www.ipec-europe.org).

IPEC greatly appreciates the many hours of hard work by the following individuals devoted to developing this Audit Questionnaire and the generous support provided by their employers:

iv. 謝辞

The International Pharmaceutical Excipients Council – Europe (IPEC - Europe)の GDP 委員会がこの文書を作成した。

IPEC Europe、The International Pharmaceutical Excipients Council Europe は、医薬品添加剤の製造業者、流通業者及びそのユーザーの利益に役立つ協会である。その姉妹協会の IPEC Americas、IPEC Japan と共に、当協会は IPEC Federation の一員であり、その世界の会員数は 200 社以上である。

IPEC Europe は、そのメンバーの意見を当該規制当局（欧州委員会、EMA、ヨーロッパ薬局方）に代表して伝え、世界中の政府機関によりヨーロッパの医薬品添加剤の製造業者及びユーザーの声として認識されている。世界的に受け入れられる基準に適合する安全な新規添加剤の市場への導入を確実なものとするために、共同した提唱が不可欠である。

IPEC Europe 内の活動は、委員会あるいは実行委員会を通して組織され、その活動は年次総会及び IPEC Europe ニュースレターで伝達され、定期的にウェブサイト (www.ipec-europe.org) に掲載される。

IPEC は、この監査質問表の作成に貢献した下記の関係者による長時間の作業と、彼らの所属企業の温かい協力に深く感謝を申し上げる

IPEC-EUROPE

Dr. Mathias Brenken	Dow Deutschland Anlagengesellschaft mbH
Michael Cooke	Univar Europe
Christiane Dzala	Bayer Pharma AG
Dr. Steven Hewitt	Sanofi
Andrea Ivens	Brenntag GmbH
Dr. Andreas Lekebusch	Biesterfeld Spezialchemie GmbH
Dr. Frank Milek	Aug. Hedinger GmbH & Co. KG – <i>GDP Committee Chairman</i>
Dr. Axel Sewing	VWR International AG
Allan Whiston	QA Resolutions Ltd.

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
1. Quality Management				1. 品質マネジメント
Q 1.1	Is there a quality management system implemented (Covered by an ISO 9001:2000 certification)?	1.1 1.2 1.3	G1.1	(ISO 9001:2000 認証でカバーされた) 実施されている品質マネジメントシステムがありますか？
Q 1.2	Are the GTDP*/HACCP** principles part of the quality system? * Good Trade and Distribution Practices ** Hazard Analysis and Critical Control Point	1.2	F1.1.1	GTDP*/HACCP**の原則が品質システムに組み込まれていますか？ *適正貿易・流通基準 **ハサップ、危害分析と重要管理点
Q 1.3	Is there a quality manual and written procedures describing all GTDP related processes?	1.2		品質マニュアル及び GTDP に関連するプロセスをすべて記載した手順書がありますか？
Q 1.4	Is there a third party certification of the quality system (Covered by ISO 9001:2000 certification or third party HACCP verification)?	1.8	G1.2	(ISO 9001:2000 認証又は第三者 HACCP 認証でカバーされた) 品質システムの第三者認証がありますか？
Q 1.5	Is there a library of relevant regulations on excipients for pharmaceuticals?	1.1	G1.3	医薬品用の添加剤に対する関連規制のライブラリーがありますか？
Q 1.6	Is a person designated or a source defined to keep the company informed about legislative developments in the area of excipients for pharmaceuticals?	1.1	G1.4	医薬品用の添加剤の分野における法的な動向に関して、会社に伝えるための要員を任命していますか、あるいはその情報源を定めていますか？
Q 1.7	Are responsibilities for assessing the impact of such legislative developments and for proposing actions to comply with these clearly defined?	1.1	G1.5	そのような法的な動向の影響を評価すること及びこれらに適合させるための行動を提案することの責任がはっきりと定められていますか？
Q 1.8	Is a regular review made of the system for	1.1	G1.6	定期的なレビューが法的要求事項への適合を確認するためのシステムになっ

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	compliance with legal requirements?			ていますか？
Q 1.9	Does the company have a written policy including management's active commitment to Quality?	1.1	G1.7	経営者の積極的姿勢を含む品質に対する方針書を会社は持っていますか？
Q 1.10	Is the policy signed by top management?	1.1	G1.8	その方針はトップマネジメントによって署名されていますか？
Q 1.11	Does the company operate a documented system for quarantining suspect product?	11.1	G1.9	会社は、疑わしい製品を隔離するための文書化されたシステムを運用していますか？
Q 1.12	Is there a procedure for internal audits of the management system including an audit plan?	1.9	G1.10	監査計画を含むマネジメントシステムの内部監査の手順はありますか？
Q 1.13	Do those carrying out auditing have training in auditing and evaluation techniques?	2.2	G1.11	監査の実施者は、監査の訓練を受けていて、判定技術を有していますか？
Q 1.14	Is a formal management review of the Quality Management System held at least once a year?	1.9	G1.12	品質マネジメントシステムの正式なマネジメントレビューは、少なくとも年に一度はありますか？
	Do management reviews consider:			マネジメントレビューは、以下のことを考慮していますか？
Q 1.15	- findings of internal audits, recommendations made and corrective actions taken?	1.9	G1.13a	内部監査での指摘事項、推奨事項及び実行された是正措置
Q 1.16	- the overall effectiveness of the system in achieving quality objectives?	1.2	G1.13b	品質目標達成におけるシステムの全般的な有効性
Q 1.17	- opportunities for updating and/or improving the system?	1.9	G1.13c	システムを更新及び/又は改善する機会
Q 1.18	Do management reviews consider trends in customer complaints?	1.2	G1.14	マネジメントレビューは、顧客の苦情の傾向を考慮していますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 1.19	Do management reviews consider trends in supplier related non-conformance claims?	1.2	G1.15	マネジメントレビューは、供給者に関連する不適合クレームの傾向を考慮していますか？
Q 1.20	Does the distributor demonstrate his responsibilities to assure compliance with Product Stewardship principles along the entire supply chain?	1.4	F7.1	流通業者は、サプライチェーン全体において、プロダクトステewardシップ（販売した製品について、その製品を使用する次の顧客、最終的には消費者、更に廃棄にいたるまで、全ての過程でケアしようというもの）に従っていることを保証するために責任を表明していますか？
Q 1.21	Is there an adequate number personnel available either in-house or contracted out to carry out all the operations in compliance with the IPEC GDP Guide?	1.5	F1.2.5	IPEC GDP ガイドを遵守して全ての活動を行うために、社内あるいは委託のいずれの場合でも、十分な数の利用できる要員がいますか？
Q 1.22	Are there authorized release procedures in place?	1.7		承認された出荷手順がありますか？
Q 1.23	Is there a copy of the manufacturers' documents (such as COA or COC) supplied with each delivery?	1.7		出荷毎に供給される製造者の文書（COA や COC 等）の写しはありますか？
2. Organisation and Personnel				2. 組織及び従業員
Q 2.1	Has the company a sufficient number of qualified employees for these operations?	2.1	F1.2.1	会社は、業務のために十分な数の適格な従業員を有していますか？
Q 2.2	Have all (including administrative) personnel, involved in handling and distributing Food, Cosmetic or/and Pharma grade products been made aware of the risks for human health?	2.2	F1.2.2	食品、化粧品又は/及び医薬用グレードの製品の取扱い、流通に関与する（管理者を含む）全ての従業員は、ヒトの健康に対するリスクについて知らされていますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 2.3	Have all (including administrative) personnel, involved in handling and distributing Food, Cosmetic or/and Pharma grade products been formally qualified according to written criteria?	2.4	F1.2.3	食品、化粧品又は/及び医薬用グレードの製品の取扱い、流通に関与する（管理者を含む）全ての従業員は、明文化された基準に従い正式に適格であるとされていますか？
Q 2.4	Is there a person with the specific responsibility and the appropriate authority to deal with excipient related quality issues within the company?	2.1	F1.2.4	会社の中に、添加剤の品質に関することを取り扱う、特定の責任と適切な権限を持つ人がいますか？
Q 2.5	Are employees qualified according to GDP principles?	2.3	F1.2.6	従業員は、GDP の原則に従って適格であるとされていますか？
Q 2.6	Is there a specific qualification required for employees responsible for key activities in Health, Safety, Environment (HSE) and Quality?	2.5	F1.2.7	健康、安全、環境（HSE）と品質において重要な活動に責任のある従業員に要求される特定の必要条件がありますか？
Q 2.7	Are the HSE responsible persons providing regular training to employees dealing with hazardous materials?	2.5		HSE の責任者は、危険品を取り扱う従業員に対する定期的な訓練を実施していますか？
Q 2.8	Have job descriptions been made and regularly updated?	2.2	G2.1	職務記述書（ジョブ・ディスクリプション）が作成され、定期的に更新されていますか？
Q 2.9	Has an evaluation been made of all activities to identify training needs?	2.1 2.2	G2.2	訓練の必要性を特定するために、全ての活動の評価がなされていますか？
Q 2.10	Are personnel qualified for GTDP relevant operations with specific (technical) background/education?	2.2	G2.3	特定の（技術的）バックグラウンド／教育が必要な GTDP に関連する作業に対して、従業員は認定されていますか？
Q 2.11	Is initial and ongoing training provided?	2.4		導入教育及び継続した教育・訓練が実施されていますか？
Q 2.12	Are GTDP principles part of regular training?	2.3	G2.4	GTDP の原則が定期教育・訓練の一部とされていますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 2.13	Are employee training and qualification records maintained?	2.4	G2.5	従業員の教育・訓練及び資格認定の記録は維持されていますか？
Q 2.14	Are internal and external training courses documented? <i>(Documentation of training should include records of training effectiveness.)</i>	2.4	G2.6	内部及び外部での教育・訓練が文書化されていますか？ (教育・訓練の文書記録は、教育・訓練の有効性の記録を含むこと)
Q 2.15	Are contracted service providers included in the training program?	2.2		サービスの受託会社は、教育・訓練プログラムに含まれていますか？
Q 2.16	Are contractors provided with information relevant to the job to be done?	2.2 2.3 13	G13.7a	受託業者には、遂行する業務に関する情報が提供されていますか？
Q 2.17	Are contractors provided with appropriate training if necessary?	2.2 2.3 13	G13.7b	必要な場合、受託業者には適切な教育・訓練が実施されていますか？
Q 2.18	Are contractors provided with appropriate personal protective equipment?	2.5	G13.7c	受託業者には、適切な保護具が提供されていますか？
Q 2.19	Are there procedures in place ensuring good hygiene of the personnel where exposure to material in open containers may occur (e.g. monitoring of health conditions, wearing of protective clothes, respecting food/drink policy, etc.)?	2.6	G2.7	容器が開封され、製品に暴露されることが起こりうる場合、従業員が良い衛生状態であることを確実にする（例えば健康状態のモニタリング、保護具の着用、飲食方針の遵守、等）手順はありますか？
3. Premises				3. 建屋
Q 3.1	Are areas where pharmaceutical starting materials are handled designed and operated in a way to ensure cleanliness, appropriate hygiene and a minimisation of cross-contamination risks?	3.1	G3.1	医薬品の出発物質を扱う場所については、清潔であること、適切な衛生状態であること及び交差汚染のリスクを最小限にすることを確実にするように設計し、運用されていますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 3.2	Are premises well constructed and in visibly good condition?	3.1	G3.2	建屋は適切に建設され、見た目は良好ですか？
Q 3.3	Are appropriate laboratory facilities available?	3.1	F1.5.4	適切な試験設備が利用できますか？
Q 3.4	Has the site implemented security measures to control access of unauthorized persons?	3.2	G3.3 S1.1.1	施設では、権限を持たない者の出入りを制限するための安全対策が実施されていますか？
Q 3.5	Are the premises designed, operated, and maintained to avoid infestation by rodents, birds, insects, and other vermin?	3.3		建屋は、げっ歯類、鳥、昆虫、及び他の有害動物の侵入をを防ぐように、設計、運用及び維持がされていますか？
Q 3.6	Is there an effective pest control program in place?	3.3	G3.4	効果的な防虫対策プログラムがありますか？
Q 3.7	Is the warehouse well ventilated?	3.4	G4.7	倉庫は適切に換気されていますか？
Q 3.8	If a heating/air-conditioning system is installed is it compatible with the stored products?	3.4	G4.8	もし、加温／空調システムが設置されている場合、保管される製品と適合性がありますか？
Q 3.9	Is there adequate lighting in the warehouse?	3.4	G4.10	倉庫には適切な照明がありますか？
Q 3.10	Is the design and operation of the air handling system appropriate to avoid contamination and degradation of products?	3.4		製品の汚染や劣化を防ぐために、空気処理システムの設計及び運用は適切ですか？
Q 3.11	Are the design, operation and maintenance of gas utility systems (e.g. nitrogen or compressed air) appropriate to avoid contamination of products?	3.4		製品の汚染を避けるために、（例えば窒素や加圧空気など）ガス供給システムの設計、運用及び維持は、適切ですか？
Q 3.12	If sampling is performed, are sampling areas arranged and procedures in place to prevent contamination and cross-contamination?	3.5	G3.5	サンプリング実施される場合、サンプリングエリアは汚染や交差汚染を防止するための対応がなされ、またその手順がありますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 3.13	Is there a separate sampling area in a controlled environment?	3.5		管理された環境下の、区切られたサンプリング場所がありますか？
Q 3.14	Are cleaning procedures in place for sampling areas?	3.5		サンプリング場所の清掃手順はありますか？
Q 3.15	Are all samples taken and retained according to written procedures?	3.5	F1.6.1	手順書に従って、全てのサンプルは採取され保管されていますか？
Q 3.16	Are sampling procedures sufficient to ensure representative samples for quality control?	3.5	F1.6.2	サンプリング手順は、代表サンプルが品質管理を確保する為に十分ですか？
Q 3.17	Are utensils and sampling devices cleaned and stored in a manner to prevent contamination?	3.5	F1.6.3	汚染が防止できるように、用具やサンプリング器具は洗浄され保管されていますか？
Q 3.18	Do sampling processes ensure sufficient protection of product quality?	3.5	F1.6.4	サンプリングプロセスは、製品の品質を十分に維持することを確実にしていますか？
Q 3.19	Is it ensured that sampling installation is able to provide a representative sample?	3.5	F2.1.9	サンプリング装置が代表サンプルを提供可能なことを確実にしていますか？
4. Warehousing and Storage				倉庫及び保管
Q 4.1	Are all product receipts performed according to written procedures?	4.1	F1.4.1	手順書に沿って、全ての製品の受け取りが実行されていますか？
Q 4.2	Is product reception recorded/documentated according to a written procedure?	4.1	F1.4.3	製品の受け入れは、手順書に従って記録／文書化されていますか？
Q 4.3	Are there appropriate intake control procedures in place with conformity inspection, including the seals?	4.1	F1.4.2	封印（の確認）等の適合性検査を含む搬入管理の手順がありますか？
Q 4.4	Are there appropriate written procedures for	4.1	F2.1.8	タンク／サイロの洗浄とメンテナンスのための、適切な手順書はあります

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	cleaning and maintenance of tanks/silos?			か？
Q 4.5	Are there written procedures and documentation for loading of products?	4.1 12	F3.1.1	製品の積込みのための、手順書と文書記録がありますか？
Q 4.6	Are there written procedures and documentation for unloading of products?	4.1	F3.1.2	製品の荷下ろしのための、手順書と文書記録がありますか？
Q 4.7	Are there written procedures to prevent contamination in the case that a container has to be opened?	4.1	F6.1.5	容器開封が必要な場合、汚染防止のための手順書がありますか？
Q 4.8	In the case that a container has to be opened, is there a quality re-certification and release procedure?	4.1	F6.1.6	容器開封が必要な場合、品質の再証明と出荷の手順がありますか？
Q 4.9	Is there a procedure for re-sealing containers after opening?	4.1	F6.1.7	容器開封後に再封印する手順はありますか？
Q 4.10	Are there written procedures for storage and warehousing of products?	4.1		製品の入庫と倉庫保管のの手順書がありますか？
Q 4.11	Does the procedure for storage of packaged products consider the risk of incompatibilities between products?	4.1	G4.11	包装された製品の保管手順は、製品間の混在禁忌リスクを考慮していますか？
Q 4.12	Is the product received in bulk checked and/or tested for quality and identification at the receiving site?	4.1	F1.5.1.	大量に受け取る製品は、受領場所において品質及び確認のためのチェック／試験がされていますか？
Q 4.13	Is each product lot released and re-certified each time it is mixed with another lot?	4.1	F1.5.3	別のロットと混合される場合、各製品ロットはその都度出荷及び再証明がされますか？
Q 4.14	Are materials stored in compliance with safety requirements?	4.2		原材料は、安全要求事項を遵守して保管されますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 4.15	Are containers stored in dedicated areas with adequate separation from other products in order to prevent errors?	4.2	F6.1.1	容器は、間違いを防止するために、他製品から適切に分離された専用エリアに保管されますか？
Q 4.16	Are the racking systems in good condition and protected from vehicle collision?	4.2	G4.9	ラックシステムは、良好な状態にあり、かつ車両の衝突から守られていますか？
Q 4.17	Are containers of sensitive products stored under appropriate storage conditions that are adequately monitored?	4.7	F6.1.4	影響を受けやすい製品の容器は、適切にモニターされる相応しい条件で保管されますか？
Q 4.18	Are containers stored protected from adverse weather conditions?	4.3	F6.1.3	保管されるコンテナは、悪天候条件から保護されますか？
Q 4.19	Are receipt and dispatch bays equipped with means to protect materials from weather?	4.3	G4.1	入荷及び出荷のための区画は、天候から物質を保護する手段が備わっていますか？
Q 4.20	Are rejected and recalled materials stored in a defined segregated area?	4.4	G4.2	不合格で回収された製品は、定められた隔離エリアに保管されますか？
Q 4.21	Are materials in segregated areas controlled with appropriate systems (e.g. physical or computerized)?	4.5		隔離エリアにある製品は、（例えば、物理的、あるいはコンピューターによる）適切なシステムで管理されますか？
Q 4.22	Are segregated materials appropriately labelled?	4.5	G4.3	隔離される製品は、適切に表示されますか？
Q 4.23	Are specific storage conditions maintained, monitored and controlled where necessary?	4.6 4.7	G4.4	必要に応じて、特定の保管条件が維持、監視及び管理されますか？
Q 4.24	Are storage requirements for dangerous goods met on site and during transportation?	4.8		危険性のある商品の保管に関する要求事項は、現地及び輸送中に満たされていますか？
Q 4.25	Is there a system in place to ensure that equipment for bulk storage is designed	4.9	F2.1.1	バルク保管用の設備が製品の要求事項に従って設計されていることを保証するシステムがありますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	according to product requirements?			
Q 4.26	Is the storage tank equipped with a monitored nitrogen blanketing system or a drying equipment, if necessary, to protect the product against oxidation and / or moisture?	4.9	F2.1.5	必要な場合、製品を酸化や吸湿から保護するため、モニター付きの窒素ブランケットシステムや除湿設備が保管タンクに備えられていますか？
Q 4.27	Is the quality of the blanketing gas, if used, compatible with the product?	4.9	F2.1.6	使用する場合、ブランケットガス（シール用ガス）の品質は製品との適合性がありますか？
Q 4.28	Is it ensured that the storage temperature is always kept within a defined range and controlled, if necessary for product quality or stability?	4.9	F2.1.7	製品の品質や安定性に必要な場合、保管温度は常に特定の範囲に維持管理されることが確実にされていますか？
Q 4.29	Is adequate spill clean-up equipment available and are procedures in place for containing/collecting any spillage?	4.10	G4.5	適切な流出物の清掃設備が利用可能であり、流出物の封じ込め／回収の手順がありますか？
Q 4.30	Can spills be adequately contained?	4.10	G4.6	流出物は、適切に封じ込められますか？
Q 4.31	Are waste materials awaiting disposal stored safely and properly?	4.11		処理待ちの廃棄物は、安全且つ適切に保管されますか？
Q 4.32	Does the company apply FIFO (First In First Out) or EEFO (Earliest Expiry First Out) principles in the warehouse?	4.12		会社は、倉庫で FIFO（先入れ先出し）又は EEFO（先に使用期限が切れるものから先出し）原理を適用していますか？
Q 4.33	Are containers stored subject to a shelf life control system?	4.12	F6.1.2	容器は、有効期間管理システムに従って保管されますか？
Q 4.34	Is there a separate storage area provided for pharmaceutical starting materials? <i>(Acceptable practice is to store pharmaceutical starting materials together with other raw materials used for cosmetic,</i>	4.13	G4.12	医薬品用の出発物質のための分離された保管エリアがありますか？ <i>（慣行では、医薬用出発物質を、化粧品、食品及び飼料に使用される他の原材料と共に保管することが許容される）</i>

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	<i>food and feed applications.)</i>			
Q 4.35	Is there a written cleaning program in place?	4.13		文書化された洗浄プログラムはありますか？
Q 4.36	Are there records for cleaning activities available?	4.13		洗浄作業の記録はありますか？
5. Equipment				設備
Q 5.1	Is there a documented approach for the design and modification of equipment for the handling of pharmaceutical starting materials including location, operation and maintenance of equipment?	5.1 5.2		医薬品出発物質の取扱いのための、配置、操作及び整備を含む、設備の設計と改善のための導入文書はありますか？
Q 5.2	Is each piece of equipment in contact with the product made of suitable materials (e.g. not reactive, additive, or absorptive and will not adversely affect the product)?	5.1 5.2	F1.7.3	製品と接触する設備の各部品は、適した材料（例えば、反応性でない、付加的でない、あるいは吸収性がなく、また製品に悪影響を与えない）から作られていますか？
Q 5.3	Is the entire equipment in contact with products drained and capped after the operation, according to written procedures?	5.1	F3.2.5	製品と接触する装置全体は、操作後に手順書に沿って空にされ／封印されていますか？
Q 5.4	Is each piece of equipment (specifically auxiliary equipment) designed and used in a manner that minimizes the potential for contamination of the product with lubricants, coolants, metal fragments, or other extraneous materials e.g. from pressurised air?	5.1 5.2 5.6	F1.7.5	設備（特に補助設備）の各部品は、潤滑剤、冷却液、金属片、あるいは他の外部物質（例えば加圧空気から）による製品の汚染の可能性を最小限にするように設計され、使用されていますか？
Q 5.5	Is defective equipment taken out of service, (e.g. either removed, disposed of or status labelled)?	5.1		不完全な設備は使われなくなっていますか（例えば、移動、処分あるいは状態の表示など）？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 5.6	Is the entire equipment in contact with products located in clean areas?	5.1 5.2	F3.2.1	製品に接触する装置全体は、クリーンエリアに配置されていますか？
Q 5.7	Are there procedures in place to ensure compatibility of equipment with the products?	5.2	F5.1.3	製品と装置の適合性を保証するための手順書がありますか？
Q 5.8	Is pipe work (including devices) in contact with product labelled with direction of flow, where applicable (including name of material)?	5.3 5.4	G5.1 F1.7.2	製品と接触する配管（機器を含む）は、該当する場合（物質名を含む）流れの方向を表示されていますか？
Q 5.9	Is the entire equipment in contact with products clearly labelled?	5.4	F3.2.4 F5.1.2	製品に接触する装置全体は、明確に表示されていますか？
Q 5.10	Are there a sufficient number of balances and measuring devices available which are necessary for the operation carried out?	5.5	G5.2	実施する作業に必要な、十分な数の天秤及び測定機器がありますか？
Q 5.11	Is there evidence (records) of regular (quality-critical) equipment calibration?	5.5	G5.3	定期的（品質上重大な）設備校正の、証拠（記録）がありますか？
Q 5.12	Is there a process in place to consider if deviations of calibration of quality critical equipment have had an impact on the quality of product since the last successful calibration?	5.5		品質上重大な装置の校正からの逸脱が、最終校正以降に製品の品質に影響を与えたかどうかを考慮する特定のプロセスがありますか？
Q 5.13	Do operation procedures detail how each piece of equipment critical to the processes should be used?	5.6	G5.4	プロセスにとって重要な装置の各部品が、どのように使用されるべきかを、操作手順に詳細に記載していますか？
Q 5.14	Is the maintenance policy covered by written procedures?	5.6	G5.5	整備方針が手順書に記載されていますか？
Q 5.15	Is there a Preventative Maintenance Plan?	5.6	G5.6	予防保守計画がありますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 5.16	Are maintenance records available?	5.6	G5.7	整備記録がありますか？
Q 5.17	Is there a process in place for monitoring and approving the quality of maintenance?	5.6	G5.8	整備の質を監視し承認するプロセスがありますか？
Q 5.18	Is each piece of equipment in contact with the product cleaned and maintained according to written procedures?	5.6 5.8	F1.7.4	製品に接触する装置の各部品は、手順書に従って洗浄及び維持されますか？
Q 5.19	If product exposure to, or contamination with, lubricants or coolants is possible, are these materials suitable for use in food applications?	5.6		製品が、潤滑剤／冷却剤に暴露／接触する可能性がある場合、これらの物質は食品用途での使用に適していますか？
Q 5.20	Is appropriate cleaning equipment selected to avoid contamination of products?	5.7	G5.9	製品の汚染を避けるために、適切な洗浄設備が選定されますか？
Q 5.21	Is each piece of equipment in contact with the product dedicated to the product or effectively cleaned according to a written procedure?	5.8	F1.7.1	製品と接触する装置の各部品は、その製品専用とされていますか、あるいは手順書に従って効果的に洗浄されていますか？
Q 5.22	Are all pieces of equipment coming in contact with the product, compatible with the product and in compliance with legal requirements?	5.8	F2.1.2	製品と接触する装置の全部品は、製品との適合性がありますか、及び法的要求事項に適合していますか？
Q 5.23	(If equipment is not dedicated) is the equipment only used for Food, Cosmetic, and/or Pharma grade products?	5.8	F2.1.3	(もし設備が非専用の場合) 設備は、食品、化粧品及び (又は) 医薬グレードの製品のためだけに使用されますか？
Q 5.24	Is there an effective cleaning procedure in place, whenever product change is necessary?	5.8	F2.1.4	製品の切替えが必要な場合、効果的な洗浄手順がありますか？
Q 5.25	Is controlled testing equipment available?	5.5	F1.5.4	管理された試験機器がありますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 5.26	Is all the equipment in contact with products dedicated or are validated cleaning procedures applied in case of product changes?	5.8	F3.2.2 F3.2.3 F5.1.1	製品と接触する全ての装置は専用ですか、そうでなければ製品の切換え時にバリデートされた洗浄手順が適用されていますか？
Q 5.27	Is cleaning efficiency of non-dedicated equipment verified?	5.8		非専用装置の洗浄の有効性は実証されていますか？
6. Documentation				文書化
Q 6.1	Is there a document control system in place ensuring proper design, approval, review, and distribution of necessary documentation? (Covered in the case of ISO 9001:2000 certification)	1.2 6.1 6.2 6.10	G6.1	必要な文書化を、適切なデザイン、承認、レビュー及び配布を確実にを行う文書管理システムがありますか？ (ISO 9001:2000 認証の場合はカバーされている)
Q 6.2	Is there evidence that documents are laid out in an orderly manner and with clear and unambiguous content?	6.2	G6.2	文書は、正しい手順で、明白かつ明確な内容で説明されている証拠はありますか？
Q 6.3	Is every product lot accompanied by a certificate of analysis (COA) or certificate of conformity (COC)?	6.3	F1.4.4	全ての製品バッチに、試験成績書 (COA) 又は適合証明書 (COC) は添付されていますか？
Q 6.4	Do COAs clearly indicate which tests are performed on every lot and which results are obtained by skip lot testing?	6.3	F1.4.5	COA は、どの試験が全ロットに対して行われているか、またどの試験結果がスキップロット試験によるものかを明示していますか？
Q 6.5	Does this certificate provide information about the origin of the product?	6.3	F1.4.6	この証明書は、製品の製造元に関する情報を提供していますか？
Q 6.6	Are COAs from original manufacturers checked against agreed specifications?	1.7 6.4	G6.3	オリジナル製造業者からの COA は、合意した規格と照合されていますか？
Q 6.7	Is regulatory and quality information from	6.6	G6.4	製造者からの規制及び品質情報は、顧客に伝えられていますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	the manufacturer transferred to customers?			
Q 6.8	Is the company able to provide full traceability on product origin?	6.5 7.11	F1.3.1	会社は、製品起源の完全なトレーサビリティを提供可能ですか？
Q 6.9	Is the company able to provide full traceability in its own operations?	6.5 7.11	F1.3.2	会社は、自社の作業についての完全なトレーサビリティを提供可能ですか？
Q 6.10	Is the company able to provide full traceability on product destinations?	6.5 7.11	F1.3.3	会社は、製品の送り先の完全なトレーサビリティが提供可能ですか？
Q 6.11	Are distribution records kept for each shipment?	6.5	F4.1.9	販売記録は、出荷毎に保管されていますか？
Q 6.12	Are loading/shipment data documented so that details can easily be traced back?	6.5	F6.2.2	詳細が容易に追跡できるよう、出庫／出荷のデータは文書管理されていますか？
Q 6.13	When new updated information becomes available, is it dispatched in a timely manner?	6.6	G6.9	新しい更新情報が利用可能になった時、適宜配信されますか？
Q 6.14	Is it ensured that no upgrading of industrial or technical grade products with identical names to food, cosmetic and/or pharma grade products can occur?	See III in the Guideline	F1.4.9	同一名を持つ工業用又はテクニカルグレードの製品の、食品、化粧品及び（又は）医薬用グレードへの格上げが起こり得ない保証はありますか？
Q 6.15	Are labels applied to containers clear, unambiguous, and permanently fixed?	6.7 1.7	G6.5	容器に貼り付けるラベルは、明白かつ、明確で取り外せないような方法で取り付けられていますか？
	Is it ensured that the following information is provided with each shipment, either on the label or on the COA:			出荷毎に、ラベル又は COA 上に、以下の情報（→）が提供されることを確実にしていますか？
Q 6.16	- the name of product, including grade and amount?	6.8	G6.6a	（→）製品名、グレード及び量を含む

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 6.17	- the batch number assigned by the original manufacturer or the batch number assigned by the re-packer, if the material has been repacked and re-labelled?	6.8	G6.6b	(→) オリジナル製造業者によるバッチ番号又は、製品が再包装及び再ラベルされる場合、再包装業者によるバッチ番号
Q 6.18	- the retest date or expiry date and storage conditions (where applicable)?	6.8	G6.6c	(→) リテスト日又は使用期限及び保管条件（該当する場合）
Q 6.19	- identification of the original manufacturing site and contact details of the supplier?	6.8	G6.6d	(→) オリジナル製造業者の製造場所と、供給業者の連絡先の詳細
Q 6.20	Is the expiry date, re-test date or the shelf-life written on each container (drums, IBCs, bags, etc)?	6.8	F5.2.6	使用期限、リテスト日あるいは有効期間は、各容器（ドラム、IBCs、袋など）に記載されていますか？ IBC: Intermediate bulk containers（運搬用中型容器）
	Is a Safety Data Sheet (SDS) provided in the local language:			安全性データシート（SDS）は、現地語で（→）
Q 6.21	- with each sample of a commercialised product?	6.9	G6.7a	(→) 商業化した製品の各サンプルに提供されますか？
Q 6.22	- with a first order in a timely manner?	6.9	G6.7b	(→) 最初のオーダー時にタイムリーに提供されますか？
Q 6.23	Are details recorded of the SDS dispatch showing addressee and date?	6.9	G6.8	受取人及び日付を示した SDS の発送の詳細は記録されていますか？
Q 6.24	Are records and documents for every delivered batch retained for a defined period of time?	6.10	F1.4.7	出荷毎にバッチの記録及び文書は、定められた期間保管されていますか？
Q 6.25	Is it ensured that COAs of the original manufacturer are only used for originally sealed and properly stored products?	6.5	F1.4.8	オリジナル製造業者の COA は、オリジナル製造業者により封印され、適切に保管された製品に対してのみ用いられることが保証されますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
7. Repackaging and re-labelling				詰め替え及び再ラベリング
Q 7.1	Are there written procedures in place for each processing operation?	7.1	F5.4.1	各処理作業に対する手順書はありますか？
Q 7.2	Are batches of processed products sufficiently tested for quality and released?	7.1	F5.4.2	処理された製品のバッチは、品質について十分にテストされ、出荷判定されていますか？
Q 7.3	If hazardous (e.g. toxic, corrosive) products are present on the site, is there a written procedure for segregation or prevention of cross contamination? <i>(The scope of this question includes highly active material, e.g. cytotoxics, antibiotics.)</i>	7.2	F5.1.9	危険な（例：有毒、腐食性）製品が敷地内に存在する場合、隔離又は交差汚染の予防のための手順書がありますか？ （この質問の範囲は、高活性物質を含む。例：細胞毒性物質、抗生物質）
Q 7.4	Is the environment of the re-packaging operation separated from other operations (or at least devoted to compatible products)?	7.2	F5.1.6	詰め替え作業の環境は、他の作業から区分され（あるいは少なくとも互換性のある製品にあてられ）ていますか？
Q 7.5	Are there written procedures in place for all packaging and labelling operations?	7.2	F5.2.3	全ての包装及びラベリングの作業に対する、手順書がありますか？
Q 7.6	Are line clearance checks and label controls carried out to avoid mislabelling?	7.2	G7.1	誤ったラベリングを防止する、ラインクリアランスチェックとラベル管理を実施していますか？
Q 7.7	Are there appropriate hygiene procedures in place for repackaging operations and repackaging personnel?	7.2	G7.2	詰め替え作業や詰め替え要員のための、適切な衛生手順はありますか？
Q 7.8	Are written procedures in place to ensure batch homogeneity in case of mixing different batches in tanks/silos?	7.2	F2.2.1	タンク又はサイロで異なるバッチを混合する場合、バッチの均一性を保証する手順書はありますか？
Q 7.9	Is a sample for retention taken before	7.2	F3.2.14	保存サンプルは荷降ろしの前に採取されますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	unloading?			
Q 7.10	Can liquid product be filtered prior to the re-packaging operation when required?	7.2	F5.1.4	必要な場合、詰め替え作業に先立って液体製品をろ過することができますか？
Q 7.11	Is there always a representative sample taken after batch mixing?	7.2	F2.2.2	バッチ混合の後、必ず代表サンプルを採取していますか？
Q 7.12	Is there always a new batch number assigned in case of batch mixing?	7.2	F2.2.3	バッチ混合の場合は、常に新しいロット番号をつけていますか？
Q 7.13	Is it ensured that analytical data on COAs for mixed batches are always based on new analyses?	7.2	F2.2.4	混合バッチに対する COA の分析値は、常に新しい分析に基づくことが保証されますか？
Q 7.14	Is each packed lot fully traceable (including the packaging material)?	7.2	F5.2.1	(包装材料を含めて) 包装された各ロットの完全なトレースは可能ですか？
Q 7.15	Are there packaging and labelling records available for each packaging and/or labelling operation?	7.2	F5.2.4	包装及び／又はラベリングの各作業に対応して包装／ラベリングの記録が残されますか？
Q 7.16	Are samples of each batch of labels kept with the packaging/labelling records?	7.2	G7.3	各バッチのラベルのサンプルが、包装／ラベリング記録と共に保管されますか？
Q 7.17	Is mixing of lots from different manufacturers avoided?	6.3 7.2	G7.5	異なる製造業者からのロットの混合が避けられていますか？
Q 7.18	Is each lot homogeneous in quality?	7.3	F5.2.2	各ロットは品質面で均一と言えますか？
Q 7.19	Is there a system in place to prevent mixing of lots that do not conform to the specification with conforming lots?	7.3	G7.6	規格に適合しないロットを、適合しているロットと混合することを防止するシステムがありますか？
Q 7.20	Are key point analyses performed for positive identification and detection of	7.3	F3.2.13	荷降ろし前に、そのものであることを確認及び明らかな汚染を検出するため

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	evident contamination before unloading?			の重点項目の試験が実施されますか？
Q 7.21	Is the product checked and/or tested for quality and identification each time it is transferred from one container to another?	7.3	F1.5.2	製品を別の容器に移す場合、都度、製品の品質及び確認の試験及び／又はチェックを行いますか？
Q 7.22	Are there key point controls performed prior to each packaging process?	7.3	F5.2.7	包装の各プロセスに先立って行われる重要項目の管理はありますか？
Q 7.23	Is it clearly indicated on COAs issued by the distributor on the basis of own analyses, which items are performed on the specific lot and which are created via skip lot testing?	7.4	F2.2.5	流通業者が自身の分析に基づき発行した COA には、どの項目が当該ロットに対して試験され、またどの項目がスキップロット試験によるものかに関して明確に示されていますか？
Q 7.24	Is it clearly indicated on COAs issued by the distributor on the basis of own analyses, who performed the analyses and who released the product?	7.4	F2.2.6	流通業者が自身の分析に基づき発行した COA には、誰が分析を行い、また誰が製品の出荷判定をしたかに関して明確に示されていますか？
Q 7.25	Is the customer informed when mixed lots are supplied?	7.4	G7.4	混合されたロットが供給される場合、顧客は通知されていますか？
Q 7.26	Are the methods used for the analysis clearly indicated on the COAs issued by the distributor?	7.5		流通業者が発行する COA には、分析に使われた方法が明確に示されていますか？
Q 7.27	Prior to filling, is quality and cleanliness of containers controlled?	7.6	F5.3.1	充填前に、容器の品質と清浄度は管理されていますか？
Q 7.28	Is there a written report for each cleanliness inspection?	7.6	F5.3.2	全清浄度検査の報告書がありますか？
Q 7.29	Is there a system to guarantee compatibility between product and packaging material?	7.6	F5.3.3	製品と包装材料の間の適合性を保証するシステムがありますか？
Q 7.30	Is packaging material compatible with the	7.6	F5.3.4	包装材料は、製品の有効期間に対して適合していますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	product shelf-life?			
Q 7.31	Are container suppliers selected according to quality criteria?	7.6	F5.3.5	容器の供給業者は、品質評価基準に従って選択されていますか？
Q 7.32	Are container suppliers qualified and periodically assessed?	7.6	F5.3.6	容器の供給業者は、適格性評価がなされており、また定期的に評価されていますか？
Q 7.33	Are container suppliers informed about the sensitive usage of the product?	7.6	F5.3.7	容器の供給業者は、その製品が、慎重に扱うべき用途に用いられることを知らされていますか？
Q 7.34	Is there an agreement about the primary packaging materials used with the original manufacturers?	7.6	G7.7	一次包装材料について、オリジナル製造業者との合意がありますか？
Q 7.35	Are there written procedures on product shelf life control?	7.6	F1.3.4	製品の有効期間の管理についての手順書がありますか？
Q 7.36	Are stability studies carried out in case products are repackaged into container different from the containers used by the original manufacturer when this may be critical to product stability?	7.6 7.15	G7.13	オリジナル製造業者が使用したものと異なる容器に製品が詰め替えられ、このことが製品の安定性にクリティカルであるかも知れない場合、安定性試験が実施されていますか？
Q 7.37	Are the use of reconditioned containers and the re-use of primary packaging materials prohibited?	7.7	F5.3.8	再生容器の使用及び一次包装材料の再使用は禁止されていますか？
Q 7.38	In the event of reuse of primary packaging material, is a validated cleaning procedure followed and previous labelling removed?	7.7	G7.8	一次包装材料の再使用では、バリデートされた洗浄手順が適用され、前のラベルは除去されていますか？
Q 7.39	Is the environment of the re-packaging operation clean and dust free?	7.8	F5.1.7	詰め替え作業の環境は、清潔且つダストフリーですか？
Q 7.40	Is the environment of the packaging	7.8	F5.1.8	製品に必要な場合、包装作業の環境は、濾過された空気で加圧されますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	operation pressurised with filtered air if necessary for the products?			
Q 7.41	Is the re-labelling process consistent with legal requirements and industry standards?	7.9	Di4.7.1	再ラベルプロセスは、法的要求事項と業界基準に合致していますか？
Q 7.42	Is there a review prior to use, of label contents against information from product suppliers?	7.9	Di4.7.2 G7.7	製品供給業者からの情報に対して、使用前にラベル内容のレビューをしていますか？
Q 7.43	Is the name of the original manufacturer mentioned on product labels?	7.10		オリジナル製造業者の名称は、製品ラベルに記載されていますか？
Q 7.44	Are written testing procedures in place for all tests carried out?	7.12	F1.5.5	実施される全ての試験の手順書がありますか？
Q 7.45	Are all test data recorded and archived in a traceable way?	7.12	F1.5.6	全ての試験データは、記録され、さかのぼれるように保管されていますか？
Q 7.46	Are repackaged batches released by the quality unit or function, independent from operations?	7.12	G7.10	詰め替えたバッチは、実作業から独立した品質部門等により出荷判定されていますか？
Q 7.47	Are repackaging and quality records reviewed prior to batch release?	7.12	G7.11	詰め替えと品質の記録を、バッチの出荷判定前にレビューされていますか？
Q 7.48	Are only official pharmacopoeia methods or validated analytical test methods used?	7.13	G7.12	薬局方の方法、またはバリデートされた分析方法が使われていますか？
Q 7.49	Is each packed lot linked to a retained sample?	7.14	F5.2.5	各包装ロットは、保存サンプルにリンクされていますか？
Q 7.50	Are retained samples of sufficient size kept for each lot or shipment of repackaged or bulk products for a defined period?	7.14	F1.6.5	詰め替え製品又はバルク製品に対する各ロット又は出荷に対して、十分な量の保存サンプルが、決められた期間保管されていますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 7.51	Are retained samples stored for at least one year after expiry date?	7.14		保存サンプルは、少なくとも使用期限後 1 年間は保管されていますか？
8. Complaints				苦情
Q 8.1	Does the company operate a complaint procedure that describes actions to be taken?	8.1		会社は、とるべき行動を記載した苦情処理手順を運用していますか？
Q 8.2	Does the complaint procedure contain recall criteria?	8.1	G8.1	苦情処理手順は、リコール基準を含みますか？
Q 8.3	Are complaints recorded and investigated to identify the origin and reason?	8.2 8.4	G8.2	苦情は記録され、原因と理由を確かめるために調査されていますか？
Q 8.4	Are other batches considered during an investigation of a complaint?	8.3	G8.3	苦情調査に際して、他のバッチについても考慮されますか？
Q 8.5	Are appropriate follow-up actions including a possible recall taken?	8.4	G8.4	起こりうるリコールを考慮した、適切なフォローアップがとられていますか？
Q 8.6	Is there a procedure ensuring the original manufacturer and customers are informed in case of serious quality problems including recalls?	8.5 9.2	G8.5	リコールを含む重大な品質問題が、オリジナル製造業者と顧客に、通知されることを保証する手順がありますか？
9. Recalls				リコール
Q 9.1	Is there a written procedure for product recall in case of a quality concern?	9.1	F1.3.6	品質に懸念がある場合の、製品リコールのための手順書がありますか？
Q 9.2	Is the recall procedure regularly reviewed and updated?	9.3	G9.1	リコール手順は、定期的にレビューされ、更新されますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 9.3	Is there a procedure ensuring all customers and authorities are informed in case of serious or potentially life-threatening situations?	9.5	G9.2	生命にかかわる重大な又は可能性のある状況が、全ての顧客と当局に通知されることを保証する手順がありますか？
Q 9.4	Do records contain sufficient information to allow a recall?	9.6		記録には、リコールを承認するための十分な情報が含まれますか？
Q 9.5	Are records readily available to the designated person responsible for recalls?	9.6		リコールに関する責任者が、容易に記録を利用できますか？
Q 9.6	Is the effectiveness of the recall system evaluated?	9.7	G9.3	リコールシステムの有効性が評価されていますか？
10. Returned Goods				返品
Q 10.1	Are returned products stored separately and appropriately handled according to written procedures?	10.1 4.4 9.4	F6.3.1	返品された製品は、手順書に従って、分別保管され、適切に取り扱われていますか？
Q 10.2	Is there a system in place to ensure that returned goods are placed in quarantine?	10.1	G10.1	返品された製品が、隔離保管されることを保証するシステムがありますか？
Q 10.3	Is there a procedure defining the process of deciding about the fate of returned goods?	10.1	G10.2	返品された製品の処理を決定するプロセスを定めた手順がありますか？
11. Handling of non-conforming materials				不適合品の扱い
Q 11.1	Are there written procedures on how to handle non-conforming, returned and rejected lots?	11.0	F1.3.5	不適合品、返品及び不合格ロットの扱い方に関する手順書がありますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 11.2	Is there a procedure ensuring that non-conforming materials are prevented from reintroduction into market unless downgraded or reprocessed?	11.1	G11.1	不適合品がダウングレード又は再加工されないまま、市場への再出荷をを防止することを保証する手順がありますか？
Q 11.3	Are activities with non-conforming products documented (including downgrading and disposition)?	11.1 11.3	G11.3	不適合品に関する活動は（ダウングレードと処分を含む）文書化されていますか？
Q 11.4	Are product non-conformances investigated including consideration of other batches?	11.2	G11.2	製品の不適合は、他バッチの考察も含めて調査されますか？
Q 11.5	Is feedback from customers entered into the non-conformance system?	11.2	G11.4	顧客からのフィードバックは、不適合の管理システムに加味されていますか？
Q 11.6	Is there a procedure in place to prevent blending of non-conforming materials with compliant materials?	11.4	G11.5	不適合品を、適合品へブレンドすることを防ぐ手順がありますか？
12. Dispatch and Transport				出荷及び輸送
Q 12.1	Are there procedures in place to ensure controlled conditions during transportation of products where necessary?	12.1	G12.1	必要な場合、製品輸送中の管理条件を保証する手順がありますか？
Q 12.2	For container loading/shipment is there a check list for final inspection?	12.1	F6.2.1	容器の積載／輸送における最終検査のための、チェックリストがありますか？
Q 12.3	Are special transport conditions stated on the label where necessary?	12.2	G12.2	必要な場合、特別な輸送条件がラベル上に記載されていますか？
Q 12.4	Is there an evaluation of transporters in accordance to SQAS or similar schemes?	12.3	F4.1.1	SQAS(Safety and Quality Assessment System)又は類似システムに合致した輸送業者の評価がありますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 12.5	Is a key point analysis performed for positive identification and detection of evidence of contamination after loading?	12.3	F3.2.10	積載後に汚染の証拠を積極的に確認し検出する重点項目分析が行われていますか？
Q 12.6	Are there formal agreements in place with transport contractors, specifying sealing requirements?	12.3 12.8	F4.1.7	封止の要求事項を指定する運送請負業者との正式な取り決めがありますか？
Q 12.7	Is the integrity of seals checked before unloading?	12.4	F3.2.12	封印の完全性は荷卸し前にチェックされますか？
Q 12.8	Is dedicated transport equipment exclusively used?	12.4 12.5	F4.1.3	専用の運送設備のみが用いられていますか？
Q 12.9	If non-dedicated equipment is used, are there any specific cleaning procedures with a cleaning certificate imposed?	12.4	F4.1.4	非専用設備が使われる場合、洗浄証明を必要とする、特定の洗浄手続きがありますか？
Q 12.10	Are cleaning procedures validated?	12.4 12.7	F4.1.5	洗浄手順はバリデートされていますか？
Q 12.11	If non-dedicated equipment is used, is there a list imposed of prohibited or allowed last cargoes?	12.4 12.7	F4.1.6	非専用設備が使われる場合、直前の積荷に関する禁止又は許容を示すリストがありますか？
Q 12.12	Is there an inspection made of the transport equipment cleanliness before loading?	12.4	F3.2.7	積載前に、運送設備の清浄度に関する検査がありますか？
Q 12.13	Is inspection cleanliness documentation available?	12.4	F3.2.8	清浄度の検査書類は入手可能ですか？
Q 12.14	Are loading and unloading operations designed to avoid contamination of products?	12.4	F3.2.6	積載及び荷卸し作業が、製品の汚染を避けるように設計されていますか？
Q 12.15	Is there a formal agreement with transport companies, specifying suitable materials in	12.5	F4.1.8	製品と接触する適切な材料を指定する運送会社との正式な取り決めがありますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
	contact with the products?			
Q 12.16	Is a retained sample from the filled transport equipment taken after loading?	12.5	F3.2.9	保存サンプルは、充填された運送設備から積載後に採取されますか？
Q 12.17	Are packaging materials used which prevent damage to the materials?	12.6	G12.3	製品の損傷を防ぐ包装材料はが使用されていますか？
Q 12.18	Is it ensured that bulk transport equipment and containers received and delivered are properly sealed?	12.8	F1.4.10	受け渡しされるバルク輸送設備と容器は適切に封止されていることが保証されていますか？
Q 12.19	Are all valves and openings sealed after loading?	12.8	F3.2.11	全てのバルブと開口部は、積載後に封止されますか？
Q 12.20	Are transport regulations applied?	12.9		輸送に関する法規は遵守されていますか？
13. Contract Activities				請負に関する活動
Q 13.1	Is there a written procedure for selection and use of contractors for handling of pharmaceutical starting materials?	13.1	G13.1	医薬品出発原料の取り扱いのための、請負業者の選定と使用に関する手順書がありますか？
Q 13.2	Does this procedure include safety and quality criteria for the selection of contractors?	13.2	G13.2	この手順は、請負業者の選定のための、安全と品質についての評価基準を含みますか？

Question Number	Question	Refer to IPEC GDP Guide section	Refer to SQAS Distributor ESAD 2011 section	
Q 13.3	If a sub distributor is supplied, are they signatories to a Responsible Care or Responsible Distribution program?	13.2	F7.2	<p>二次流通業者が入る場合、それらの業者はレスポンシブル・ケア又はレスポンシブル ディストリビューションプログラムへの署名者ですか？</p> <p>レスポンシブル・ケア：化学物質を扱う企業が化学製品の開発から製造、使用、廃棄に至る全ての過程において、自主的に環境・安全・健康を確保し、社会からの信頼性向上とコミュニケーションを行う活動。</p> <p>Responsible Distribution：化学物質流通工業における化学物質の安全取り扱いのためのマネジメントシステム。</p>
Q 13.4	Does this procedure include performance evaluation of these contractors?	13.2	G13.3	手順は、これら請負業者の業績評価を含みますか？
Q 13.5	Are contract acceptors evaluated to comply with GTDP principles prior to entering into the contract?	13.2 13.3	G13.4 F7.4	契約に先立ち、契約受託者が GTDP (Good Trade and Distribution Practices) の基準に従っているか評価されていますか？
Q 13.6	Are contract acceptors periodically re-evaluated according to GTDP principles?	13.3	G13.5 F7.4	契約受託者は、GTDП の基準に従って定期的に再評価されていますか？
Q 13.7	Are contracts specifying the distribution of GTDP related task between contract giver and contract acceptor?	13.1 13.4	G13.6	契約は、契約委託者と契約受託者の間の GTDP に関する作業分担を特定していますか？
Q 13.8	Is sub-contracting prohibited unless specific controls are performed?	13.5	F4.1.2	特定の管理が行われない場合、下請け契約は禁止されていますか？

Appendix Bibliography

- [1] The IPEC Good Distribution Practice Audit Guideline for Pharmaceutical Excipients
The International Pharmaceutical Excipients Council, 2008

- [2] SQAS Distributor / ESAD for Chemical Distributors, Questionnaire and Guidelines
CEFIC and FECC, March 2006

- [3] SQAS Distributor / ESAD for Chemical Distributors, Questionnaire and Guidelines
CEFIC and FECC, April 2011

- [4] The IPEC Good Distribution Practice Guide for Pharmaceutical Excipients
The International Pharmaceutical Excipients Council, 2006

- [5] The Joint IPEC – PQG Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients
The International Pharmaceutical Excipients Council and Pharmaceutical Quality Group, 2006

- [6] Good Trade and Distribution Practices for Pharmaceutical Starting Materials
World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 917, 2003

- [7] Good Manufacturing Practices: Supplementary Guidelines for the Manufacture of
Pharmaceutical Excipients
World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 885, 1999

- [8] IPEC Americas Good Distribution Practices Audit Guide for North American Distribution of
Pharmaceutical Excipients
The International Pharmaceutical Excipients Council Americas, 2011

Additional references

Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals
World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 908, 2003

Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients (ICH Q7)
International Conference on Harmonisation, 2000

Model Certificate of Analysis
World Health Organization, WHO Technical Report Series, No. 902, 2002