

(平成17年12月12日WEB掲載版)

厚生労働科学研究費補助金

平成16年度

医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

分担研究報告書

規制管轄当局のGMP査察ガイドライン案の研究：GMP査察のシステム制度と書面調査基準

平成15年度

医薬等医療技術リスク評価研究事業

GMP査察方針・手法の研究

分担研究報告書

規制管轄当局のGMP査察ガイドライン案の研究

添付資料 GMP査察システム化制度と評価基準研究資料

厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価研究事業）

GMP 査察方針・手法の研究

平成 16 年度 分担研究報告書

規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究：GMP 査察のシステム制度と書面調査基準

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 青柳 伸男

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品事業の国際化の中で、ICH や ISO による医薬品・医療機器の開発及び製造・品質管理に関わる国際的調和がより一層、重要視されてきている。また、製造・供給する医薬品・医療機器の適正品質の確保は最終ユーザーである患者に対する企業の責任である。この背景の中で、行政当局は国際調和を視野に入ながら、最重要課題である患者の立場に立った医薬品・医療機器の適正品質確保のために、医薬品・医療機器の製造所の監視・指導を限られた資源の中で遂行することが優先である。日本国内で供給される医薬品・医療機器の製造所が国内外問わず承認事項を満たす適正品質を確保するために、査察機関は効率的かつ適切な監視・指導を実現することが急務である。平成 16 年度の本研究班は、平成 15 年度の厚生労働科学研究で国際調和に関わる行政当局の GMP 査察方針に基づき、GMP 査察の普遍化、適正化及び効率化を図るための GMP 査察へのシステム査察手法の導入と製造所の評価基準及び優良製造所における GMP 査察の効率化のための書面査察基準と運用を研究の最終成果とした。また、製造所における GMP の活動状態のレベルを確認させるとともに、行政当局の監視指導方法が明確にできることを目的として、格付け結果を製造所に提示することを提案した。GMP 査察のシステム制度として、6 つのシステム（品質システム、構造設備システム、原材料・中間製品・製品管理と保管システム、包装及び表示システム、試験室管理システム、製造管理システム）について、査察目的と査察対象を提案した。各システムの評価基準と総合評価基準を設定し、製造所毎の格付けを提案し、格付けに基づき、査察資源を優良製造所からこれに至らない製造所に有効に展開し、GMP 査察の効率化を提案している。GMP 査察の効率化の中で、優良格付けの製造所に対しては、書面での GMP 査察も併用することを提案し、書面による GMP 査察の基準と査察内容を提案した。

研究協力者

西畑利明（研究リーダー：参天製薬）、坂本知昭（国立衛研薬品部）

柳原義彦（医薬品医療機器総合機構）、石井勇司（静岡県）、栗原陽子（大阪府）

今井勇治（愛知県）伊井義則（小野薬品）、原 芳明（ザルトリウス）

稲津邦平、竹谷浩一（参天製薬）

A．研究目的

医薬品 GMP 査察（薬事法上の GMP 適合性調査のこと）は、製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製品を製造し、さらに、恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時に、リスクマネジメントの観点から品質マネジメントが整備されていることを確認することにより、供給される製品から国民が診断と治療上での利益を獲得することを保証する。また、GMP 査察を通じて、製造業者、製造販売業者を指導することで、製品の品質確保に努める。さらに、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証の確保を要求する上で、国際的調和に基づいた手法による GMP 査察が推奨される。

平成 15 年度厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」では規制管轄当局（行政）による“GMP 査察の方針（GMP 査察基本方針と 11 項目 GMP 査察方針）”を提案し、改正薬事法に対応すべく“GMP 査察の分類と査察プログラム”の提案を行った。また、方針に従い行政査察の根幹となるべく“GMP 査察のシステム制度の考え方”について、今後の本研究に関わる提案を行った。

平成 16 年度の厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」は平成 15 年度の成果（GMP 査察方針）に基づき、“GMP 査察のシステム制度の実施手法”と、“GMP 査察の分類と査察プログラム”の中での“書面査察基準手法”についての提案を主研究目的とした。実際の GMP 査察の実行に関わるチェックリスト作成については平成 17 年度の厚生労働科学研究とし、本年度はチェックリスト作成のための調査にとどめた。

B．研究方法（研究細目と方法）

本研究は、平成 15 年度厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究」の継続研究であり、平成 15 年度の成果をより具体化するものがあるため、調査及び研究方法は平成 15 年度に準じた。即ち、製

造所における遵守要件としての日本の薬事法に加え、グローバルに理解を得ることも目的としているため、海外（米国及び欧州）の医薬品等管轄当局及び ISO の品質マネジメントシステムも参照することは平成 15 年度の研究手法と同じである。

1．GMP 査察のシステム制度とシステム評価基準及び製造所格付け：GMP 査察のシステム制度導入提案は、1)限られた査察要員・予算をリスクに応じて有効かつ効率的に配分し、適正品質な製品を恒常的に提供できるように製造所及び製造販売業者を監視し、指導するため、と 2) 製造販売業者が供給する製品及び製造業者が製造する製品に対する自己管理機能及び自浄機能を育てるためであることは平成 15 年度の本研究ですでに述べた。

GMP 査察のシステム制度の導入を具体的にするために、製造所の品質保証システムを 6 つのシステム（品質システム、構造設備システム、原材料・中間製品・製品管理と保管システム、製造管理システム、包装及び表示システム、試験室管理システム）に分割し、GMP 査察をシステム化することを基本的概念として平成 15 年度に提案済みであり、平成 16 年度は平成 15 年度の調査した資料を研究材料とし、各システムの具体的な評価手法と判定基準及び総合評価基準は欧米との整合性を図ることを念頭に置き、調査・研究した。

GMP 査察のシステム制度導入に伴い、製造所における各システムの評価対象と評価基準及び総合評価基準に基づき、製造所の格付けとその基準について研究した。製造所の格付け提案は、適正品質の製品を継続的に製造・供給するために、規制管轄当局が行う指導に関わる人的資源の対象企業を適正に選定することを目的としている。即ち、国民の立場に立ち、指導の適正化と効率化により、全ての製造所が国民の信頼を継続的に得ることを目的とした研究方法としている。

2．GMP 査察の分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”

研究細目は次の事項とし、改正薬事法や厚生労働科学研究を考慮し、協議した。改正薬事法にお

いては、GMP への適合がこれまでの製造業の許可要件から、医薬品の品目ごとの承認要件のひとつへと、位置付けが改められている。また、同法第 14 条第 6 項では、承認を受けた医薬品の製造所における GMP の適合性について、承認取得後 5 年ごとに書面調査又は実地調査を受けなければならないとする、GMP 適合性の定期的な再調査に関する規定が設けられている。

こうした再調査の効率化と適正化に資するため、GMP 適合性再調査における書面調査適用基準及び GMP 適合性再調査における書面調査実施手順について検討した。

1) 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準と調査手順の研究

2) 既承認品目を新たな製造所において製造する場合の GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の研究

3) 医薬品承認前査察における GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の研究

3. 査察チェックリストの作成：査察チェックリストの作成は本厚生労働科学研究の平成 17 年度の研究内容とし、本年度はチェックリスト作成の参考となる資料の収集と本年度の主研究項目である GMP 査察のシステム制度及び GMP 査察の分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”に基づくチェックリストの項立て設定を研究内容とする。そのため、研究方法としては、資料収集とその整理である。

C. 研究結果

1. GMP 査察のシステム制度

GMP 査察のシステム制度とは、査察対象となる法的要件である GMP と自主的企業努力である品質マネジメントを統合し、全体を 6 つのカテゴリー（システムと呼ぶ）に分割し、各システムの構築性・機能性を調査するものである。製造所の 6 つの各システムについて査察・評価し、各システムの評価により判定した総合評価に基づき、製造所

の格付けを行う。製剤区分毎の製造所の格付けを行うことにより、製造所毎の査察内容（特に査察方法）を決定し、全ての製造所が高い品質の医薬品を継続的に供給することを目的とした指導が効率的に実施できる。6 つのシステムのうち製造システム以外のシステムは製造業許可区分に係わらない普遍的なシステムであるが、製造システムは製造業許可区分により要求事項が異なるため、製造業許可区分に基づいて製造システムを分類する。なお、表示・包装及び保管の製造業に関しては、製造システムは適用せず、普遍的なシステムである包装・表示システム及び保管システムを製造に対するシステムとして適用する。

GMP 査察のシステム制度は次の 6 つの分類とする。

普遍システム：

品質システム

構造設備システム

保管システム

包装・表示システム

試験室管理システム

特有システム（製造業許可区分）：

製造システム：一般、無菌、生物由来、放射性

1.1 GMP 査察のシステム制度の各システムの査察対象と確認対象

査察対象は法的要件である GMP に関わる事項であり、確認対象は自主的企業努力を期待する品質マネジメントに関わる事項とする。

1.1.1 品質システム

1) 査察目的：GMP に関連する文書及び承認申請書に従い作業をしていることの遵守状況及び管理状態を調査する。別途、自主的企業努力である品質マネジメントの実施状況も確認することを付随的な目的とする。

2) 査察対象：組織、製品標準書、文書管理、製品品質の照査、出荷管理、変更管理、逸脱管理、品質情報・品質不良、自己点検、回収処理、GMP 教育訓練、コンピューター管理、製造販売業者

との合意事項の遵守

3) 確認対象：品質方針、品質マネジメント構築文書、継続的改善、傾向分析、原材料ベンダー監査、経営トップの参画、内部監査、セキュリティ、環境対策（排気・排水・廃棄物・被洗濯物）

1.1.2 構造設備システム

1) 査察目的：中間製品（中間体）、最終製品（原薬）の製造に用いる適切な環境や人員及びその他の資源を適切に供給するための1次的な構造設備に対する管理方法や活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、図面管理、原水管理、排水管理、外気一次処理、射光管理、出入り口管理、構造躯体管理、衛生管理、防虫・防鼠管理

1.1.3 原材料・中間製品・製品管理と保管システム

1) 査察目的：中間製品（中間体）、最終製品（原薬）に使用される水、ガスを含む原料、容器/栓及び中間製品（中間体）、最終製品（原薬）を管理する方法と活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、受入れ、区分保管、表示管理、出納管理、不合格品管理、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、清掃管理、環境管理、出荷作業、特定教育訓練

1.1.4 包装・表示システム

1) 査察目的：中間製品（中間体）、最終製品（原薬）の包装と表示管理の方法と活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、作業前確認、表示材料管理、工程管理、異物混入・汚染・混同防止、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、洗浄管理、清掃管理、環境管理、バリデーション、特定教育訓練

1.1.5 試験室管理システム

1) 査察目的：試験検査室の手順、試験、分析方法の開発及びバリデーションまたはベリフィケーション、及び安定性プログラムに関連する方法と

活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：手順書・記録書、検体採取、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、試薬・試液・標準品管理、試験動物管理、試験検査結果判定、合格ラベル・情報管理、参考品管理、衛生管理、安定性試験、バリデーション、委託試験管理、特定教育訓練

1.1.6 製造システム

1) 査察目的：バッチの調合、製剤化、工程内サンプリングと試験、及びプロセス・バリデーションを含めた中間製品、最終製品の製造を管理する方法と活動の遵守状況及び管理状態を調査する。

2) 査察対象：製造システムは、製造業許可区分に応じて査察対象を設定する。無菌、生物由来及び放射性医薬品製造については、“ア.一般”に記載されている査察対象に特有の査察対象を追加する。

ア.一般：手順書・記録書、製造指図書管理、作業前確認、工程管理、異物混入・汚染・混同防止、施設及び設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、製造用水管理、空調管理、作業着管理、洗浄管理、衛生管理、清掃管理、環境管理、バリデーション、特定教育訓練

イ.無菌医薬品製造：微生物管理（含むモニタリング）、エンドトキシン管理、培地充填試験、サニタイズ、浮遊塵埃管理、滅菌管理、消毒剤等管理、清掃用具管理

ウ.生物由来医薬品製造：原料入手・保管管理、ウイルス等の除去・不活性化工程の製造管理、清掃用具管理、原料取り扱い管理、

エ.放射性医薬品製造：放射性原料入手・保管管理、放射線被爆確認管理、放射性物質廃棄管理、

1.2 システム制度における GMP 査察の評価基準と評価結果への対応

GMP 査察のシステム制度では製造所の各システムの評価により判定した総合評価を行い、製造所の格付け及び監視指導の方法を決定する

1.2.1 法的要件の各システム（品質システムについては法的要件対象だけ）の評価レベル基準と

指導基準

1) 評価レベル I

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項で、恒常的に適正な品質の医薬品を製造・供給できることの活動が確認でき、且つ、全ての活動に対する根拠が明確で、環境変化(科学技術の変化に伴い、起こりうる GMP 要件変化も含め)への迅速かつ適切な対応が可能と判断でき、特別に指導する事項がない。

(2) 指導基準：現状の継続的維持

2) 評価レベル II

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項で、恒常的に適正な品質の医薬品を製造・供給できることの活動が確認できる。しかし、活動の一部で根拠の脆弱性がみられるため、環境変化(科学技術の変化に伴い、起こりうる GMP 要件変化も含め)への迅速な対応ができるよう自主的改善を指導する。

(2) 指導基準：次回の査察時に改善実施の有無を確認する。

3) 評価レベル III

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項で、適正な品質の医薬品を製造・供給できることの活動が確認できる。製造する製品の欠陥に繋がる恐れはないが、実行している多くの活動方法の根拠が脆弱で、環境変化(科学技術の変化に伴い、起こりうる GMP 要件変化も含め)に対し、論理的な対応を可能にする指導が必要である。

(2) 指導基準：査察官に指示された期限内に改善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。次回査察時に改善結果報告書を提出させる。

4) 評価レベル IV

(1) 評価基準：GMP 査察対象に対し、要求するすべての事項に対する活動は実施されていることは確認できる。しかし、万が一の欠陥につながることを回避するために活動内容の変更を指導する必要がある。

(2) 指導基準：査察官に指示された期限内に改

善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。改善状況については、改善計画書に記載された改善終了期日後に速やかに改善結果報告書を提出させる

5) 評価レベル V

(1) 評価基準：

ア．規格試験結果における製品の品質欠陥は発生していないものの、GMP 要求事項の中で、特に製造する医薬品の適正品質確保のために重要な項目の活動が確認できない。

イ．品質欠陥が確認された。

(2) 指導基準：

ア．指摘事項が改善されるまで、指摘事項に関連する品目出荷の停止、又は、廃棄命令。査察後、速やかに改善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。速やかな改善結果報告書の提出を要求する。

イ．当該ロット又は当該品目の廃棄命令。回収の必要性の判断指示。品質欠陥の原因が解消されるまで、当該品目の製造行為の停止。査察後、速やかに改善計画書を提出させ、必要に応じて適切な指示を行う。速やかな改善結果報告書の提出を要求する。

1.2.2 品質システムのうち、自主的企業努力の確認対象にかかわる調査の評価基準と評価結果への対応

1) 評価レベル I

(1) 評価基準：調査対象のすべての項目に対する活動が確認でき、品質マネジメントの遂行上で、特定すべき欠陥がない。

(2) 指導基準：現状の継続的維持

2) 評価レベル II

(1) 評価基準：調査対象のすべての項目に対する活動が確認できるが、品質マネジメントの遂行上で活動方法に指導すべき事項が確認できる。

(2) 指導基準：改善の意志を確認する。改善が実施されていれば、次回査察時に改善結果報告書を提出させる。

3) 評価レベル III

(1) 評価基準：調査対象事項で全く実施されていない項目がある。

(2) 指導基準：改善の意志を確認する。改善が実施されていれば、次回査察時に改善結果報告書を提出させる。

1.2.3 各システムの評価ランクと評価基準

製造所における、法的要件の各システム及び自主的企業努力を要請する品質システムの査察あるいは確認対象の査察・確認結果に基づき、システムごとに評価ランクを決定する。各評価ランクの評価基準は次のように設定する。

1) 評価ランク a：査察・確認対象における評価結果として、レベル III～V がないこと

2) 評価ランク b：査察対象における評価結果として、レベル IV～V がないこと

3) 評価ランク c：レベル V がないこと

4) 評価ランク d：レベル V が存在すること

1.2.4 製造所の格付け

6 つの各システムの評価ランク結果に基づき、製造所を総合評価し、製造所の総合評価を製造所の格付けとする。総合評価の評価基準は次の通りである。ただし、品質システムには自主的企業努力も含んでいるため、他の 5 システムを分離した評価基準とする。なお、製造業者の判定は、以降に実施される更新に伴う査察により再評価される。また、回収が発生し、その原因が品質保証システムの重大な欠陥によると判断した場合は、格付けを下げる事が出来る。

1) 総合評価 A：各システム評価の結果で、品質システムが a 評価であり、6 システムのうちで a 評価が 3 システム以上で、c 及び d 評価のシステムがない。

2) 総合評価 B：各システム評価の結果が b 評価以上であり、c 及び d 評価のシステムがない。

3) 総合評価 C：各システム評価の結果で、品質システムが c 評価以上で、他のシステムにも d 評価のシステムがない。

4) 総合評価 D：各システム評価の結果で、d 評価のシステムが存在する。

1.3 GMP システム査察制度における査察手順と GMP システム制度査察手法

1.3.1 GMP システム査察への移行手順

1) 改正薬事法施行後、製造業許可更新までに、全製造所に対して査察を行い、製造所の各システムの評価及び製造所の総合評価（以下、格付け）を行う。

2) 格付けが終了した製造所に対しては、システム制度査察手法に基づいた査察を行う。ただし、格付けが行われていない製造業者に対しては従来の手法による GMP 査察を行う。

1.3.2 GMP システム制度査察の手法

製造所の GMP システム制度査察手法は、既承認医薬品の GMP 適合性再調査（製造業許可更新時査察、収去時査察、構造設備変更時査察）及び承認前査察（新規医薬品の品目追加、既承認品目の承認事項変更）に分ける。

ただし、GMP システム制度査察移行後における GMP 査察中に各システムの評価で V に該当する事項が確認された場合は、GMP システム制度査察手法を中止し、従来の査察手法を採用する。また、査察方法として書面査察を採用できるのは、2 年以内に実地の GMP 査察が行われている製造所に限定する。2 年以内に GMP 査察が行われていない製造所は実地にて GMP 査察を行う。

1) 既承認医薬品の GMP 適合性再調査（査察）定期的 GMP 適合性調査（査察）

(1) 製造業許可更新時

ア．製造所格付 A：

査察方法：実地又は書面（セクション 2.1 の書面調査適合基準に適合する場合は書面）

査察対象：全システム（査察時に過去 5 年間の GMP 査察結果の確認：製造業者が過去の GMP 査察記録を提出する）

イ．製造所格付 B：

査察方法：実地又は書面（セクション 2.1 の書面調査適合基準に適合する場合は書面）

査察対象：全システム（査察時に過去 5 年間の査察結果の確認と品質システム実施状況確

認：製造業者が過去の GMP 査察記録を提出する、と同時に品質システムの稼動にかかわる資料の提出)

ウ．製造所格付 C：

査察方法：実地

査察対象：品質システムと指定するシステム（指定するシステムは、過去 5 年間に行った査察結果に基づき、通知する）

(2) 収去時及び構造変更時

ア．製造所格付 A：

査察方法：実地

査察対象：製造業の有効許可期間である 5 年間で、全システムを最低 1 回は実地で調査する。この実地調査は収去、一変申請、品目追加等を含めた承認前査察で製造業者を訪問する際に合わせて行うことができる。

イ．製造所格付 B：

査察方法：実地

査察対象：製造業の有効許可期間である 5 年間で、全システムを最低 1 回は実地で調査する。この実地調査は収去、一変申請、品目追加等を含めた承認前査察で製造業者を訪問する際に合わせて行うことができる。

ウ．製造所格付 C：

査察方法：実地

査察対象：製造業の有効許可期間である 5 年間で、全システムを最低 1 回は実地で調査する。この実地調査は収去、一変申請、品目追加等を含めた承認前査察で製造業者を訪問する際に合わせて行うことができる。

2) 承認前査察（品目追加申請、一変申請）

(1) 新有効成分含有医薬品の新規品目追加

ア．製造所格付 A：

査察方法：実地

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）と GMP 適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

イ．製造所格付 B：

査察方法：実施

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）と GMP 適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

ウ．製造所格付 C：

査察方法：実地

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）と GMP 適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

(2) 新有効成分含有医薬品に該当しない新規品目追加

ア．製造所格付 A：

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション 2.3 に適合する場合は書面）。

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）と GMP 適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

イ．製造所格付 B：

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション 2.3 に適合する場合は書面）。

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）と GMP 適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

ウ．製造所格付 C：

査察方法：実地

査察対象：新規追加品目の製造に関わる技術的適格性（技術移転も含む）と GMP 適合性（該当製品の製造システムとその他必要なシステム）。

(3) 既承認医薬品の製造品目追加（製造場所変更）

ア．製造所格付 A：

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション 2.2 に適合する場合は書面）。

査察対象：変更対象

イ．製造所格付 B：

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション 2.2 に適合する場合は書面）

査察対象：変更対象

ウ．製造所格付 C：

査察方法：実地

査察対象：変更対象。ただし、必要に応じて、指定するシステム

（４）既承認医薬品の承認事項のうち製造場所以外の変更

ア．製造所格付 A：

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション 2.2 の記載に準じ、適合する場合は書面）

査察対象：変更対象

イ．製造所格付 B：

査察方法：実地または書面（書面調査適合基準はセクション 2.2 の記載に準じ、適合する場合は書面）

査察対象：変更対象

ウ．製造所格付 C：

査察方法：実地

査察対象：変更対象。ただし、必要に応じて、指定するシステム

（５）軽微変更

ア．製造所格付 A：

査察方法：省略。

イ．製造所格付 B：

査察方法：省略

ウ．製造所格付 C：

査察方法：書面

査察対象：変更対象

2. GMP 査察の書面査察基準

2.1 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準と調査手順の設定（略称：既承認品目書面調査基準）

2.1.1 書面調査適用の可否判定の方法

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される既

承認医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査による実施の可否を判断するための基準を示すものである。製造所格付が A あるいは B で、次の要件をすべて満たす品目については、書面調査の対象とすることができる。

1) 過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、不備が認められないか、あるいは重篤でない不備が認められたが既に改善済みであることが確認されていること。

2) 過去 2 年以内に、当該製造所に起因する医薬品の回収が発生していないこと。

ただし、回収対象品目や回収原因について、調査対象品目との関連性が認められない場合にはこの限りでない。

3) 調査対象品目について、過去 5 年間、当該製造所に関係するクラス の回収、又は回収命令による回収が生じていないこと。

2.1.2 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査実施手順

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される既承認医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査を実施する際の手順を示すものである。

1) 調査対象とする書面

調査対象品目についての下記の文書・記録類とする。

なお、調査はこれらの書面の正本について行うことを原則とするが、調査に支障がないと認められる場合には、その写しや翻訳版、抜粋等を用いることができる。

(1) 製品標準書

(2) 承認書

(3) 最近の製品品質の照査記録（あるいは回顧的バリデーションの計画書及び実施記録等）

(4) 最近の変更管理記録

(5) 最近の製造指図書並びに製造、試験検査及び出荷判定の記録（1 ロット分）

(6) 最近の製造販売業者による GMP 適合性確認の記録

2) 調査方法

(1) 主要な調査事項

ア．製品標準書と承認書の整合性：製品標準書の改訂履歴について、承認事項の一部変更承認状況との整合性を調査すること。必要に応じて最近の変更管理記録、最近の製造指図書並びに製造、試験検査及び出荷判定の記録との整合性についても調査すること。

イ．最近の製品品質の照査記録（あるいは回顧的バリデーションの計画書及び実施記録等）：製品品質や製造工程の恒常性、安定性について評価・確認されていることを調査すること。なお、製品品質の照査が行われていない場合には、これに代えて回顧的バリデーションの計画書及び実施記録や、出荷判定で不適と判断されたロットの有無を含む重大な逸脱の発生状況等についても調査が必要となること。

ウ．最近の製造販売業者による GMP 適合性確認の記録：製造販売業者による指示事項に適切に対応し、必要な事項が製品標準書等に反映されていることを調査すること。

(2) 調査対象品目の選定

書面調査は、調査対象品目ごとに実施することを原則とするが、品目数が多い場合には、許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、調査を行う品目を選択し、その結果をもって他の品目の調査の全部又は一部に代えることができること。

(3) 不備事項等が認められた場合等の措置

書面調査の結果、不備事項や疑問点等が認められた場合には、現地調査を行うなど、必要な措置を講ずること。

2.2 既承認である医薬品の製造品目追加時の GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定（略称：既承認品目追加書面調査基準）

2.2.1 書面調査適用の可否判定の方法

製造所格付が A あるいは B で、次の要件をすべて満たす品目については、書面調査の対象とする

ことができる。

1) 製造所において、調査対象品目の製造に係る主要な構造設備の変更が生じていないこと。

2) 過去 2 年以内に当該製造所に対して現地調査による GMP 査察が行われており、その結果、不備が認められないか、あるいは重篤でない不備が認められたが既に改善済みであることが確認されていること。

3) 過去 2 年以内に、当該製造所に起因する医薬品の回収が発生していないこと。

ただし、回収対象品目や回収原因について、調査対象品目との関連性が認められない場合には、この限りでない。

（補足）複数の調査対象品目がある場合の現地調査結果の利用

複数の調査対象品目がある場合には、許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、現地調査を行う品目を選択し、その結果を利用することで、他の品目については書面調査を行うことができること。

2.2.2 医薬品製造品目追加時の GMP 適合性調査に係る GMP 適合性書面調査実施手順

既承認医薬品を新たな製造所で製造する場合等、製造品目追加時の GMP 適合性調査について、書面調査を実施する際の手順を示すものである。

1) 調査対象とする書面

調査対象品目についての下記の文書・記録類とする。なお、調査はこれらの書面の正本について行うことを原則とするが、調査に支障がないと認められる場合には、その写しや翻訳版、抜粋等を用いることができる。

(1) 製品標準書

(2) 承認書

(3) 技術移転の記録

(4) 予測的バリデーションの計画書及び実施記録

(5) その他、GMP に係る製造販売業者からの指示事項・取決め事項への対応の記録

2) 調査方法

(1) 主要な調査事項

ア． 製品標準書と承認書との整合性：調査対象品目は既承認品であることから、承認事項一部変更承認内容についても調査すること。

イ． 製品標準書と技術移転の記録の整合性：技術移転の記録が適切なものであることを確認のうえ、その結果が予測的バリデーションの計画書や製品標準書に適切に反映されていることを調査すること。なお、ここでいう技術移転の対象には、開発段階のもの、これまで当該製品を製造していた製造所に係るものの両者が含まれること。

ウ． 製品標準書と予測的バリデーションの実施記録との整合性：予測的バリデーションが適切に行われ、その結果が製品標準書に適切に反映されていることを調査すること。

エ． GMP に係る製造販売業者からの指示事項への対応状況：上記アからウに掲げる他、GMP に係る当該製品の製造販売業者からの指示事項・取決め事項に適切に対応し、必要な事項が製品標準書等に反映されていることを調査すること。

(2) 調査対象品目の選定

書面調査は、調査対象品目ごとに実施することを原則とする。ただし、複数の調査対象品目がある場合には、許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、調査を行う品目を選択し、その結果をもって他の品目の調査の全部又は一部に代えることができること。

(3) 不備事項等が認められた場合等の措置

書面調査の結果、不備事項や疑問点等が認められた場合には、実地調査を行うなど、必要な措置を講ずること。

2.3 医薬品承認前査察における GMP 適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定（略称承認前書面調査基準）

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される、承認審査における医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査による実施の可否を判断するための基準を示すものである。

2.3.1 書面調査適用の可否判定の方法

製造所格付が A あるいは B で、次の要件をすべて満たす品目については、書面調査の対象とすることができる。

1) 査察対象品目が、新有効成分含有医薬品に該当しないこと。

2) 製造所において、調査対象品目の製造に係る主要な構造設備の変更が生じていないこと。

3) 過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、不備が認められないか、あるいは重篤でない不備が認められたが既に改善済みであることが確認されていること。

4) 過去 2 年以内に、当該製造所に起因する医薬品の回収が発生していないこと。

ただし、回収対象品目や回収原因について、調査対象品目との関連性が認められない場合には、この限りでない。

（補足）類似する調査対象品目がある場合の、実地調査結果の利用：製品の容量や有効成分の含量が異なるもの、あるいは名称のみが異なるものなど、類似する複数の調査対象品目がある場合には、この中から実地調査を行う品目を選択し、その結果を利用することで、他の品目については書面調査を行うことができること。

2.3.2 医薬品承認前査察における GMP 適合性書面調査実施手順

改正薬事法第 14 条第 6 項に規定される承認審査における医薬品の GMP 適合性調査について、書面調査を実施する際の手順を示すものである。

1) 調査対象とする書面

調査対象品目についての下記の文書・記録類とする。なお、調査はこれらの書面の正本について行うことを原則とするが、調査に支障がないと認められる場合には、その写しや翻訳版、抜粋等を用いることができる。

(1) 製品標準書（案）

(2) 承認申請書の申請者控え

- (3) 技術移転の記録
- (4) 予測的バリデーションの計画書及び実施記録
- (5) その他、GMP に係る製造販売業者からの指示事項・取決め事項への対応の記録

2) 調査方法

(1) 主要な調査事項

ア 製品標準書(案)と承認申請書の申請者控えとの整合性

イ 製品標準書(案)と技術移転の記録の整合性
技術移転の記録が適切なものであることを確認のうえ、その結果が予測的バリデーションの計画書や製品標準書(案)に適切に反映されていることを調査すること。

ウ 製品標準書(案)と予測的バリデーションの実施記録との整合性

予測的バリデーションが適切に行われ、その結果が製品標準書(案)に適切に反映されていることを調査すること。

エ GMP に係る製造販売業者からの指示事項への対応状況

上記アからウに掲げる他、GMP に係る当該製品の製造販売業者からの指示事項・取決め事項に適切に対応し、必要な事項が製品標準書(案)等に反映されていることを調査すること。

(2) 調査対象品目の選定

書面調査は、調査対象品目ごとに実施することを原則とする。

ただし、製品の容量や有効成分の含量が異なるもの、あるいは名称のみが異なるものなど、類似する複数の調査対象品目がある場合には、この中から調査を行う品目を選択し、その結果をもって他の品目の調査の全部又は一部に代えることができること。

(3) 不備事項等が認められた場合等の措置

書面調査の結果、不備事項や疑問点等が認められた場合には、実地調査を行うなど、必要な措置を講ずること。

2.4 準用

ここに提案する書面調査基準は、システム査察の実施を前提としている。すなわち、システム査察により相応のGMP適合性評価が確立した製造所は書面調査の対象となりえる、という考え方を基本とするものである。

しかしながら、システム査察の普及とその結果に基づく製造所の評価(格付け)の確立には相応の期間を要すると思われることから、システム査察に先行して、これまでの査察結果等に基づく査察機関の判断により、これら書面調査基準を試行的に適用することも有益であると考ええる。

また、今回提案する3つの書面調査基準が想定する以外にも、例えば製造方法の一部変更に伴うGMP査察等が生じるが、このような場合には、査察の目的等に応じて、ここに提案する基準を準用して支障ないものと考ええる。

3. 査察チェックリストの作成準備

平成17年度の本研究である査察チェックリスト作成のための資料調査を実施した。

D. 考察

1. GMP 査察のシステム制度

ICHによる国際調和並びに販売承認制度の導入などにより、GMP査察レベルも高度化、専門化していくことが予想される。これに対応するため、我が国においても新たなGMP査察方針を構築する必要がある。WHOをはじめ欧米のGMPには、品質に対する経営者責任及び品質保証システムが重視されていることもあり、我が国のGMPにおいてもこれらの概念を導入し、効率的かつ合理的な査察手法を策定する必要があり、品質システムの重要性を提案し、国際調和を図った。

法的要件であるGMP基準に適合した医薬品製造所においては、適正品質の医薬品の製造・供給が達成されているが、進歩する科学技術や新たな概念等によりGMPは向上されていくべきものと考えられる。また、品質保証の国際統一基準である

ISO-9001 は日本国内での法的な要求事項ではないが、継続的改善や経営者の品質保証業務への参画等の品質マネジメント概念を要求することで、不良医薬品の発生を予防する策として有効であり、品質システムにその概念を導入した。従って、製造業者に対する査察事項として、法的要件である GMP への遵守状況（行政査察項目）以外に、高度な企業努力である品質マネジメントの実施状況も確認（行政確認項目）することを提案した。

また、GMP 査察に品質マネジメント概念を導入することにより、製造業者のみならず、製造販売業者が製造業者の GMP 活動を推進する組織体制の構築をより適切に指導することが可能になると考える。

2. GMP 査察の分類と査察プログラムの“書面査察基準手法”

2.1 既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準と調査手順の設定

改正薬事法においては、GMP への適合が、これまでの製造業の許可要件から、医薬品の品目ごとの承認要件のひとつへと位置付けが改められている。また、同法第 14 条第 6 項では、承認を受けた医薬品の製造所における GMP の適合性について、承認取得後 5 年ごとに書面調査又は実地調査を受けなければならないとする、GMP 適合性の定期的な再調査に関する規定が設けられている。

こうした再調査の効率化と適正化に資するため、研究成果のセクションの提案を行った。なお、製造移管品等、既承認医薬品であるが当該製造所においては新規生産品目となるもの（旧制度下での追加許可品目に相当するもの）の取扱いについては、本項によらず別途、既承認品目追加書面調査基準に示すこととする。

提案した既承認医薬品の GMP 適合性再調査における書面調査適用基準及び GMP 適合性調査に係る書面調査実施手順についての解説は次のとおりである。

2.1.1 の書面調査適用の可否判定の方法については：

解説 1 2.1.1.1) において「過去 2 年以内に」としている理由は、EU 及び米国においても査察の頻度は 2 年に 1 回を基本としていることによる。

解説 2 2.1.1.1) における「重篤でない不備」とは、1.2.3 で示した評価ランク b に相当する不備をいう。

解説 3 2.1.1.1) について、システム査察に示された製造所の総合評価が実施された場合には、「過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、製造業者格付けが A または B を維持していること。」と改めることができる。

解説 4 2.1.1.1) にいう「実地調査による GMP 査察」については、その目的や内容を問うものではないこと。なお、別途、本研究に係るシステム査察において、GMP を構成する各システムについて 5 年以内ごとに 1 回、査察を行うことを提案している。

解説 5 2.1.1.2) のただし書きについては、回収原因の究明結果や調査対象品目の製造方法等を考慮し判断すべきものであること。

解説 6 2.1.1.3) について、前回の調査以降、当該製造所に關係シクラス の回収、又は回収命令による回収が生じている品目については、書面調査とすることはできないとする趣旨である。

2.2.2 の医薬品製造品目追加時の GMP 適合性調査に係る GMP 適合性書面調査実施手順については：

解説 1 2.1.2.1) (4) 最近の変更管理記録については、承認事項の一部変更承認申請審査等の際に確認済みである場合には、調査を省略することも可能であること。

解説 2 2.1.2.2) (1) イの「製品品質の照査記録」は「平成 16 年度厚生労働科学研究において検討されている「医薬品製剤 GMP ガイドライン」の「2.5 製品品質照査」に従い実施することを推奨する。

解説3 2.1.2.2)(2)の「許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、」について、調査対象品目は許可の区分ごとに選定することを原則とするが、通常、同一製造所においては異なる区分についても同一のGMP管理がなされていること等を考慮し、ある区分の品目の調査結果を他の区分の調査に利用することも可能な場合があるとする趣旨である。

2.2 既承認である医薬品の製造品目追加時のGMP適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定

改正薬事法では、旧薬事法における製造品目追加許可は廃止されているが、製造移管等により、これまで他の製造所で製造されていた既承認医薬品等が、あらたに別の製造所において製造される際に、そのGMP適合性調査を行うことは、改正法下においても想定される。本基準はこうした調査を想定したものである。

提案した医薬品製造品目追加時のGMP適合性調査に係る書面調査適用基準、及び医薬品製造品目追加時のGMP適合性調査に係る書面調査実施手順についての解説は次のとおりである。

書面調査適用基準の可否判定の方法については：

解説1 2.2.1.1)について、調査対象品目の製造に伴い、主要な構造設備の変更が生じる場合には、必然的に実地調査が行われるものと解される。

解説2 2.2.1.2)において「過去2年以内」としている理由は、EU及び米国においても査察の頻度は2年に1回を基本としていることによる。

解説3 2.2.1.2)にいう「実地調査によるGMP査察」については、その目的や内容を問うものではないこと。なお、別途、本研究に係るシステム査察において、GMPを構成する各システムについて5年以内ごとに1回、査察を行うことを提案している。

解説4 2.2.1.2)における「重篤でない不備」とは、1.2.3で示した評価ランクbに相当する不

備をいう。

解説5 2.2.1.2)について、システム査察に示された製造所の総合評価が実施された場合には、「過去2年以内に当該製造所に対して実地調査によるGMP査察が行われており、その結果、製造所格付けがAまたはBを維持していること。」と改めることができる。

解説6 2.2.1.3)のただし書きについては、回収原因の究明結果や調査対象品目の製造方法等を考慮し判断すべきものであること。

解説7 2.2.1.(補足)の「許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、」について、調査対象品目は許可の区分ごとに選定することを原則とするが、通常、同一製造所においては異なる区分についても同一のGMP管理がなされていること等を考慮し、ある区分の品目の調査結果を他の区分の調査に利用することも可能な場合があるとする趣旨である。

医薬品製造品目追加時のGMP適合性調査に係るGMP適合性書面調査実施手順の解説について：

解説1 2.2.2.1)(3)の技術移転については、平成15年度の厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」によりガイドライン案が示されている。

解説2 2.2.2.2)(2)の「許可の区分、製品特性、製造工程の類似性等を考慮し、」について、調査対象品目は許可の区分ごとに選定することを原則とするが、通常、同一製造所においては異なる区分についても同一のGMP管理がなされていること等を考慮し、ある区分の品目の調査結果を他の区分の調査に利用することも可能な場合があるとする趣旨である。

2.3 医薬品承認前査察におけるGMP適合性調査に係る書面調査適用基準と調査手順の設定

改正薬事法第14条第6項に規定される、承認審査における医薬品のGMP適合性調査について、書面調査による実施の可否を判断するための基準を示すものである。

こうした承認前査察 (PAI : Pre-Approval Inspection) の効率化と適正化に資するため、承認前査察における GMP 適合性書面調査適用基準及び承認前査察における GMP 適合性書面調査実施手順についての解説は次のとおりである。

書面調査適用基準の可否判定の方法については：

解説 1 改正薬事法では、承認を受けようとする医薬品の製造所が製造業の許可を受けていることが承認要件のひとつとされている (改正薬事法第 14 条第 2 項第 2 号)

すなわち製造業の許可が製造販売承認に先行する。

解説 2 2.3.1.1) は、新有効成分含有医薬品については、実地調査が必要であるとの趣旨である。ただし 2.3.1.(補足) において、類似する複数の調査対象品目がある場合には、実地調査と書面調査を組み合わせることも可能としている。

なお、新有効成分含有医薬品以外の新医薬品には、新剤型医薬品や新投与経路医薬品等がある。

解説 3 2.3.1.2) について、調査対象品目の製造に係る主要な構造設備の変更が生じる場合には、必然的に実地調査が行われるものと解される。

解説 4 2.3.1.3) において「過去 2 年以内に」としている理由は、EU 及び米国においても査察の頻度は 2 年に 1 回を基本としていることによる。

解説 5 2.3.1.3) にいう「実地調査による GMP 査察」については、その目的や内容を問うものではないこと。なお、別途、本研究に係るシステム査察において、GMP を構成する各システムについて 5 年以内ごとに 1 回、査察を行うことを提案している。

解説 6 2.3.1.3) における「重篤でない不備」とは、1.2.3. で示した評価ランク b に相当する不備をいう。

解説 7 2.3.1.3) について、システム査察に示された製造所の総合評価が実施された場合には、

「過去 2 年以内に当該製造所に対して実地調査による GMP 査察が行われており、その結果、製造業者格付けが A または B を維持していること。」と改めることができる。

解説 8 2.3.1.4) のただし書きについては、回収原因の究明結果や調査対象品目の製造方法を考慮し判断すべきものであること。

医薬品承認前査察における GMP 適合性書面調査実施手順について：

解説 1 2.3.2.1) (1) で製品標準書 (案) としているのは、承認内容が確定しなければ製品標準書は作成できないため、調査の時点での製品標準書は、その案にとどまるものであること。

解説 2 2.3.2.1) (3) の技術移転については、平成 15 年度の厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」によりガイドライン案が示されている。

軽微変更においては正式な GMP 調査を行わないとされている。しかし、格付 C の製造所からの承認事項軽微変更届けをそのまま受け取るとはリスクマネジメント上、好ましくないと考え、少なくとも書面による査察を行なうべきであると提案した。(1.3.2.2) (5)

3. 査察チェックリスト

本年度の研究成果に基づき、平成 17 年度はチェックリストの作成作業を行う。

E. 結論

行政当局は国際調和を視野に入ながら、最重要課題である患者の立場に立った医薬品・医療機器の適正品質確保のために、医薬品・医療機器の製造所の監視・指導を限られた資源の中で遂行することが優先である。日本国内で供給される医薬品・医療機器の製造所が国内外問わず承認事項を満たす適正品質を確保するために、査察機関は効率的かつ適切な監視・指導を実現することが急務である。平成 15 年度の厚生労働科学研究で国際調和に関わる行政当局の GMP 査察方針に基づき、

GMP 査察の普遍化、適正化及び効率化を図るための GMP 査察へのシステム査察手法の導入と製造所の評価基準及び優良製造所における GMP 査察の効率化のための書面査察基準と運用を研究の最終成果とした。また、製造所における GMP の活動状態のレベルを確認させるとともに、行政当局の監視指導方法が明確にできることを目的として、格付け結果を製造所に提示することを提案した。GMP 査察のシステム制度として、6 つのシステムについて、査察目的と査察対象を提案した。各システムの評価基準と総合評価基準を設定し、製造所毎の格付けを提案し、格付けに基づき、査察資源を優良製造所からこれに至らない製造所に有効に展開し、GMP 査察の効率化を提案している。GMP 査察の効率化の中で、優良格付けの製造所に対しては、書面での GMP 査察も併用することを提案し、書面による GMP 査察の基準と査察内容を提案した。

F．健康被害情報

なし

G．研究発表

なし

H．知的財産件の出願・登録状況

なし

参考文献

1. 薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備に関する政令案新旧対照条文
2. 改正薬事法の施行について(案) (平成 17 年度施行事項について) 平成 15 年 6 月 厚生労働省 医薬局
3. 改正薬事法の施行について(案) (製造管理・品質管理の基準：GMP について) 平成 15 年 8 月 厚生労働省 医薬食品局
4. 改正薬事法施行令及び施行規則(案)の要点について (平成 16 年 2 月 20 日 「改正薬事法の施行に関する説明会 - 政省令の内容を中心として -」 日本製薬団体連合会薬事法改正プロジェクト 説明会資料)
5. 厚生労働科学研究“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”、平成 14 年度
6. 厚生労働科学研究“品質保証システムに関する研究”、平成 14 年度
7. 厚生労働科学研究“GMP 査察方針・手法の研究：規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究”、平成 15 年度
8. 21 CFR Part 210-211 Current Good Manufacturing Practice Final Rule 1978 Food and Drug Administration
9. Compliance Program Guidance Manual Program 7536.002 “Drug Manufacturing Inspections” Food and Drug Administration
10. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832 “Pre-Approval Inspections/Investigations” Food and Drug Administration
11. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.843 “Post-Approval Audit Inspections” Food and Drug Administration
12. Compliance Policy Guides 7151.01 “Inspectional Authority; Refusal to Permit Inspection”
13. Compliance Policy Guides 7153.01 “Inspection of Firms when Legal Action is Pending”
14. Compliance Policy Guides 7151.02 “FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections”
15. Compliance Policy Guides 7150.13 “Use of Microfiche and/or Microfilm for Method of Records Retention”

16. FDA/ORR Compliance Policy Guides Chapter 1 Subchapter 130 Inspections(上記 7151.01、7153.01、7151.02、及び 7150.13 に相当)
Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration
17. Investigational Operations Manual Chapter 5 “ Establishment Inspection ” Food and Drug Administration
18. EudraLex Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices (EU-GMP)
19. ISO9000:2000 “ Quality management systems - Fundamentals and vocabulary ”
20. ISO9001:2000 “ Quality management systems - Requirements ”

厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価研究事業）

GMP 査察方針・手法の研究（H15-医薬-41）

分担研究報告書

規制管轄当局のGMP 査察ガイドライン案の研究

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 青柳 伸男

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品、医療機器および医薬部外品 GMP 査察は、製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製品を製造でき、さらに、恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時にリスクマネジメントの観点から品質マネジメントが整備されていることを確認することにより、供給される製品から国民が診断と治療上での利益を獲得することを保証する。また、GMP 査察を通じて、製造業者、製造販売業者を指導することで、製品の品質確保に努める。さらに、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証の確保を要求する上で、GMP 査察が国際的調和に基づいた手法で実施することが推奨される。規制管轄当局（行政）による GMP 査察は医薬品、医療機器および医薬部外品を使用する立場の国民の健康福祉を守ることが目的であり、その目的を達成する戦略としての GMP 査察手法を明文化し、被査察者の理解を促すことが必要である。また、行政査察は効率的かつ平等であることが必要であることを方針に含める必要がある。以上の目的を達成するために、GMP 査察担当官が査察の本質を確認するとともに、適正かつ公正な査察を遂行するためには、GMP 査察担当官が査察を実施する上でのガイドラインを作成することが必要である。GMP 査察ガイドラインを広く公表することで、製造業者および製造販売業者の理解を求める上でも重要である。GMP 査察ガイドライン案作成にかかわる本研究の成果としては、国民に不適切な製品が渡る危険を回避するための GMP 基本方針と査察の実施方針 11 項目を提言した。GMP 査察方針に基づき、GMP 査察の公平性と効率化を達成するために、GMP 査察システム制度の導入とシステム制度に基づく査察手法と評価基準を提言した。さらに、GMP 査察の根拠を明確にする目的で、薬事法に基づき、GMP 査察の分類と査察プログラムを提言した。

研究協力者

西畑利明（研究リーダー：参天製薬）、青柳伸男（国立衛研薬品部）

檜山行雄（国立衛研薬品部）、坂本知昭（国立衛研薬品部）

柳原義彦（大阪府健康福祉部）、栗原陽子（大阪府健康福祉部）

齋藤明男（群馬県保健福祉部）、石井勇司（静岡県環境森林部）

伊井義則（小野薬品）、橋本葎人（千代田化工建設）

原 芳明（ザルトリクス）、平松勝太（山之内製薬）

今井昭生（E-ガイ）、西岡和幸（参天製薬）

A．研究目的

医薬品、医療機器および医薬部外品 GMP 査察は、製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製剤を製造でき、さらに、恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時にリスクマネジメントの観点から品質マネジメントが整備されていることを確認することにより、供給される製品から国民が診断と治療上での利益を獲得することを保証する。また、GMP 査察を通じて、製造業者、製造販売業者を指導することで、製品の品質確保に努める。さらに、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証の確保を要求する上で、GMP 査察が国際的調和に基づいた手法で実施することが推奨される。

規制管轄当局（行政）による GMP 査察手法は医薬品、医療機器および医薬部外品を使用する立場の国民の健康福祉を守ることが目的であり、その目的を達成する戦略としての GMP 査察手法を明文化し、被監査者の理解を促すことが必要である。また、行政監査は効率的でかつ平等であることが必要であること方針に含める必要がある。

以上の目的を達成するために、GMP 査察担当官が査察の本質を確認するとともに、適正かつ公正な査察を遂行するためには、GMP 査察担当官が査察を実施する上でのガイドラインを作成することが必要である。さらに、GMP 査察官ガイドラインを広く公表することで、製造業者および製造販売業者の理解を求めるとも重要である。

本研究は規制管轄当局が担当する GMP 査察の方針と GMP 査察の方法に関わるガイドライン案を提案するものである。

B．研究方法

遵守要件としての日本の薬事法及び厚生労働省例に加え、リスクマネジメントおよびリスクアセスメントの必要性を研究し、規制管轄当局の担当者による GMP 査察ガイドライン案を検討する。本ガイドライン案は日本国内で使用する全ての医

薬品、医療機器及び医薬部外品に適用するため、国内製造製品および輸入製品の区別なく、GMP 査察を履行するために整備することから、グローバルに理解を得ることも目的としており、海外（米国および欧州）の医薬品等管轄当局および ISO の品質マネジメントシステムも参照する。

本ガイドライン案の研究は GMP 査察官による査察の科学性向上と整合性を確保するとともに国際的に受入れられるべく整備するものであり、研究の焦点として調査・協議し、提案する項目を以下に示す。

- 1．規制管轄当局が実施する医薬品・医療機器及び医薬部外品の GMP 査察方針
- 2．規制管轄当局が実施する GMP 査察のシステム化制度と査察手法
- 3．規制管轄当局が実施する GMP 査察の分類と査察プログラム

ガイドライン案作成にあたり、薬事法および厚生労働省令の遵守を基本に GMP 査察方針を反映すべく GMP 査察の分類と GMP 査察手法を研究する。

1. GMP 査察方針：GMP 査察の基本方針（ビジョン）と GMP 査察の実施方針を達成するための GMP 査察方針（戦略）を作成する。GMP 査察の基本方針は国民の健康福祉を増進することに基づき、不良品を市場に供給しないことを主眼とし、協議した。

GMP 査察方針は、研究・協議内容として、監査の分類、査察手法としてのシステム制度、製品リスクに重点を置いた査察の取り入れ、区分許可制での医薬品の剤形に応じた GMP 査察、および監査プログラムを明文化することとした。GMP 査察方針は、被査察側の GMP 意識向上を指導する上での被査察側の品質システムへの取組み確認、被査察側のリスクマネジメントやリスクアセスメントへの取組み確認、被査察側の履行している GMP の科学性と継続可能性の確認、などを含むことも研究・協議した。

2. GMP 査察のシステム制度：限られた査察要員・予算をリスクに応じて有効かつ効率的に配分し、優良な製品を恒常的に提供できるように製造所お

よび製造販売業者を監視し、指導するために、GMP 査察のシステム制度を導入し、適正且つ公平にすることを研究・協議した。

- 1) GMP 査察のシステム制度は、製造所の GMP 活動について、課題の発見と重点指導項目を適確に把握するために導入する
- 2) GMP 査察のシステム制度では、製造所の品質保証システムを 6 つのシステム（品質保証システム、構造設備システム、原材料・中間製品・製品管理と保管システム、製造管理システム、包装および表示システム、試験室管理システム）に分割し、GMP 査察をシステム化する。
- 3) 分割した各システムの評価についてレベル分けを行う。レベルに応じて各システムの確認方法（省略、書面調査、実地調査）を決定する。尚、品質に関しては、ランクに拘わらず、実地調査を行う。
- 4) 6 つのシステムの評価レベルを総合的に評価し、製造業者としての GMP 適合性のランク分けを行う
- 5) 製造所としての情報、履歴、GMP 適合性ランク等を記載した製造業者プロフィールを作成・更新する。

3. GMP 査察の分類と査察プログラム：研究内容は次の事項とし、協議した

- 1) 査察の分類：改正薬事法下で実施が想定される GMP 監査を、その実施主体と目的別に分類し、実施の根拠や主要な査察事項を提案する。
製造所の一般的な GMP 査察：新規製造所、既存製造所の更新。実施時期：新規製造所の承認前、更新は行政の計画
製造所の特別な GMP 査察：収去時に一般的な GMP 査察の一部を実施
申請新製品（新規有効成分含有・新規形状製品および後発製品）の承認前の GMP 査察（承認前査察）。実施時期：承認申請後の審査期間中
承認後の医薬品の確認に関わる GMP 査察

（承認後査察）：承認前査察では確認できない事項が存在する場合（例えば、承認前査察でプロセスバリデーションのプロトコルだけを査察した場合）および必要に応じて出荷バッチの妥当性の監査。実施時期：承認後、数ヶ月以内

突発的事象発生時の GMP 査察：不良製品。
実施時期：突発的事象発生後随時

- 2) 査察プログラム：標準的な GMP 査察の流れをモデル的に提案する
- 3) 実施調査（On Site Audit）
- 4) 書面調査について：GMP 監査は、実地調査によることが原則であるが、前回までの査察結果や、査察対象製造所の実績、対象品目の製品特性等を考慮し、書面調査とすることも可能である。また、改正薬事法第 14 条第 6 項においては、承認取得後の品目の定期的な GMP 評価は、書面調査又は実地調査のどちらかによることができる旨が規定されている。このため、ここでは品目についての GMP 監査を書面調査とすることができる場合を考察する。
- 5) 査察項目の一部省略について：製造所の GMP 適合性評価において、製造所の GMP 適合性評価を目的とする査察において、前回の査察により適合が確認されている調査事項について、一定期間、査察を省略あるいは簡略化することが可能となる場合を、項目ごとに考察した。なお、簡略化とは、例えば前回査察日以降の実施状況を聞き取り調査し、必要に応じて記録類を確認することが想定される
- 6) 医薬品 GMP 査察の実施で考慮すべきその他の事象
中期計画に基づく、製造所の更新に関わる一般的な GMP 査察：継続的 GMP 査察であるため、GMP 査察実施には数ヶ月早期化・遅延化の猶予は可能
収去時の査察：必要に応じて実施
承認前・承認後査察：承認前査察について

は新製品を市場に早期に提供するために、新規医薬品は全体の審査状況を踏まえて実施する。

突発的事象発生時の査察は緊急性を要する場合は、最優先性が必要である。

- 7) 製造販売業者の責任に係わる査察：GMP 査察は基本的には製品製造所（製造販売業者の製造所および販売許可を有しない製造業者）が主体となる。しかし、市場に製品を供給する製造販売業者に係わる査察についても触れる必要があるため、製造販売業者の責任履行に係わる項目も研究対象とした。協議対象事項は次の項目である。

組織及び管理体制（品質マネジメントシステム及び自己点検システム）

品質保証体制（製造販売統括責任者のもとでの品質保証と安全性調査の業務実態）

製造所でのバリデーションの責任

不具合処理の責任

社外クレームに対する責任

製造所での変更管理に対する責任

自社製造所の内部監査および製造委受託とベンダーAudit の責任

承認申請書：剤の処方とその根拠

ア 製剤の規格（根拠）および規格試験方法（バリデーションを含む）

イ 製造工程のデザインおよび重要工程とその根拠

ウ 製剤原料（原薬および添加剤）と材料（直接容器等）の規格とその根拠

エ その他：製品の特徴も含め

GMP 査察：承認内容との整合性の確認

ア 製造指図が承認内容を満たしていること

イ 規格試験の指図が承認内容を満たしていること。分析機器のメンテナンスとバリデーションとの整合性

ウ 製造の各工程における終点設定の有無とその根拠

*重要工程の管理方法とその根拠

*製造バリデーションの実態とその適正

*日常管理項目がバリデーションに基づいていることの確認

*製造設備のメンテナンスとバリデーションとの整合性

エ 原料・材料の管理の設定とその根拠

オ その他：製造する製品に応じた環境衛生など

C. 研究結果

医薬品・医療機器及び医薬部外品のライセンサーは製造販売業者であるが、規制管轄当局が実施する GMP 査察は製造所（製造販売業者の製造所および受託機能を有する製造業者）を基本的に査察対象とする。ただし、製造販売業者は GMP の観点からは販売にかかわる出荷判定の責任を担うことから、GQP に係わる業務遂行責任があり、規制管轄当局は製造販売業者を査察実施場所として GMP 査察を行うこと、あるいは製造所での GMP 査察に際し、製造販売業者に業者側の責任者として立会いを要請することがある。この研究結果を踏まえ、本研究の成果は以下の GMP 査察ガイドライン案として提言する。

<GMP 査察ガイドライン案>

（緒言）

国民が診断及び治療を受ける上で、使用あるいは処方される医薬品、医療機器および医薬部外品としての製品による有益性を保証するために、規制管轄当局は供給される製品の品質を製造所で確認し、保証する必要がある。このため、規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造・供給する製品の品質保証を恒常的に理解を促がす指導の標準化のため、および規制管轄当局査察官の査察の公正・適正化を推進するための GMP 査察方針と GMP 査察手法を、規制管轄当局査察官を対象にしたガイドラインの整備を行うものである。

1. 医薬品、医療機器及び医薬部外品 GMP 査察方針

国民が治療を受ける上で、使用あるいは処方される医薬品、医療機器および医薬部外品としての製品による有益性を保証するために、規制管轄当局は、供給される製品の品質（有効性、安全性、均質性を含む製品の品質原則）を製造所での GMP 査察で確認し、保証する必要がある。また、規制管轄当局は、製造業者及び製造販売業者に製造・供給する製品に係わる品質保証の恒常性に理解を促がす指導を標準化及び規制管轄当局査察官による査察の公正・適正化を図るためのガイドラインとして GMP 査察方針と GMP 査察手法の整備を行うものである。

(1) **（査察の基本方針）**国民の健康維持を最重点に、規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質確保に関わる活動について GMP 査察を実施し、国民に不適切な製品が渡る危険を回避することを GMP 査察の基本方針とする。

ア 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質保証のための必要基本活動としての厚生労働省令（製造管理・品質管理の基準：GMP）に対する遵守状況を含めた活動を査察し、必要に応じて指導に努めなければならない。

イ 基本方針を達成するために、以下に記載する事項を実行することを GMP 監査方針とする。

(2) **（査察方針：査察の分類）**規制管轄当局は、製造業者と製造販売業者の区別、ならびに新規承認申請時、更新申請時、構造設備・製造プロセス・処方の変更時、不具合発生時などの区別に基づき、製造業者及び製造販売業者に対し、GMP 査察の目的、根拠、査察項目を明確にし、運用することを GMP 査察方針とする。査察の目的は次の事項を基本とする。

ア 新規製造所あるいは新規製造設備が GMP に適合しており、適切な製品を製造できることを確認すること。

イ 製造所において、GMP の要求事項そのものが

製造所での製品製造において適切であるか検証するとともに、製造所が GMP に関する理解を深めることを助けること。

ウ 製造所が GMP に適合して製造しているか調査し、不適合の場合には問題のある製品を工場出荷させないこと、または、製造販売業者に市場に製品出荷させないこと。万が一、既に市場に出まわっている時には製造販売業者に回収を指図すること。

エ 製造販売業者が供給（出荷）するあるいは供給（出荷）している製品に対する品質保証および安全性調査に関わる組織・体制と活動が適正であることを確認。

(3) **（査察方針：査察のシステム制度）**規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に対し実施する GMP 査察に、システム制度を整備し運用することを GMP 査察方針とする。

ア システム制度の整備は GMP 査察項目の分類と分類毎の細目を整備することで査察の適正化・公正化を達成すること、および GMP 査察の評価基準に基づき、指導の適正化を図ることを目的とする。

(4) **（査察方針：被査察側の品質システム）**規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に対し、業者の GMP にかかわる品質システムを主要査察項目とすることを GMP 査察方針とする。

ア 品質システムは、製造業者および製造販売業者が製造供給する製品の品質確保を遂行するために必要に応じて構築すべく、製品設計システムあるいは技術移転システム、製造管理システム、品質管理システム及び品質マネジメントで構成する。

(5) **（査察方針：被査察側のリスクマネジメント）**規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者による品質システム運用において、特にリスクマネジメントにかかわる組織体制の整備を確認することを GMP 査察方針とする。

ア 製造所においては、リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の運用の適正化に基づ

- く不良品供給の回避を含む。
- イ 製造販売業者においては、リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の立案に加え、製品回収管理及び製品品質に基づく副作用報告の調査体制を含む。
- (6) **(査察方針：承認前査察)** 規制管轄当局は、製造販売業者が申請する新有効成分医薬品などの新規製品、後発製品、および既存製品の一部変更製品（製造場所あるいは製造工程変更も含め）については、承認要件として承認前までに該当医薬品にかかわる査察を実施することをGMP査察方針とする。
- (7) **(査察方針：製造工程管理の科学的妥当性とリスクアセスメント)** 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が行う製品の製造工程のうちで特に重要工程の工程管理に係わる科学的妥当性と運用の標準化を確認することをGMP査察方針とする。
- ア 科学的妥当性は、構築する工程管理の必要性和工程管理方法の恒常性に係わるリスクアセスメントを含むことを推奨しなければならない。
- イ 技術移転時には製造する製品の同等性保持の観点から工程管理手法に基づき実施することを推奨しなければならない。
- (8) **(査察方針：査察項目と品目および剤形)** 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分、品目、剤形および製造方法などの特異性に基づき査察項目を設定することをGMP査察方針とする。
- (9) **(査察方針：製品のリスクに基づく査察)** 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分、製造方法あるいは機能のリスクアセスメントに基づき、査察内容を分類し、高リスク製品については重点査察対象とすることをGMP査察方針とする。
- (10) **(査察方針：査察プログラムと査察の合理化)** 規制管轄当局は、監査に際し、製造業者および製造販売業者の協力を得やすいように事前に査

察目的と査察プログラムを提示し、査察に臨むことをGMP査察方針とする。

ア 規制管轄当局は、査察すべき製造業者および製造販売業者のGMP遵守状況に照らし合わせて、適切且つ合理的な査察を実施することをGMP査察方針とする。

(11) **(査察方針：国際化)** 規制管轄当局のGMP査察は国内だけでなく、海外の製造所にも適用されることから、(1)に示す基本方針に沿って、海外製造所の査察を実施することをGMP査察の方針とする

(12) **(査察方針：年次報告)** 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に年次報告の作成を推奨する活動を行うことをGMP査察方針とする。

ア 製造業者および製造販売業者が作成する年次報告書において、製造および販売する製品毎の品質管理状況が確認できる場合は、一部省略査察を採用することがある。

2. GMP 査察のシステム化制度と査察手法

(1) **(一般)** 規制管轄当局は、構造設備・製造管理・品質管理・品質マネジメントシステムに係わる厚生労働省令に定める基準への適合性についてGMP査察を実施する。

ア 承認前査察時には、重要製造工程の工程管理の科学的妥当性と恒常的運用適応性についても検証する。

(2) **(システム化制度)** 規制管轄当局は、GMP査察にシステム化制度を整備する。

ア システム化制度は、製造所での作業内容に基づき査察対象項目をシステム分類し、各分類項目での主要査察細目を整備する。

イ システム化制度は、分類項目評価と総合評価の評価基準を明確にする。

(3) **(システム化制度に含むリスク重点方式)** 規制管轄当局は、GMP査察にシステム化制度を整備する中で、リスク重点方式査察を実施する。

ア リスク重点方式査察は製品の品質を確保するために必要な品質に関わるGMP遵守の確保の観

点からの重要項目と、安全性確保のために特に管理が必要とする高リスク製品の観点からの重要工程と工程管理については重点的な GMP 査察を実施する。

イ 高リスク製品は次の記載事項に該当するものである。高リスク製品については、品質保証システムの評価と合わせて査察頻度（製造業更新期間内での査察）を決定する。

生物由来製品

新薬・新剤形として承認されてから使用実績が少ない製品

製造工程で無菌製管理が必要な製品

封じ込め管理が必要な製品

細胞・組織毒性が高い有効成分を含む製品
有効成分の均一性の観点から、物理的混合からなる製品（錠剤など）で、含有量が少ない製品

(4)（システム分類）GMP 査察のシステム化制度における査察対象項目のシステム分類は、品質保証システム、構造設備（施設及び設備機器）システム、原材料・中間製品・製品管理と保管システム、製造管理システム、包装及び表示システム、試験室管理システム、の6項目である。

ア 品質保証システム：品質保証の基本的な仕組みである品質保証の目標と目標達成のための手法の構築と運用のシステムの適正を査察する。このシステムの査察細目は、品質マネジメント、組織管理、文書管理、自己点検と管理者監査、教育訓練、製品品質の照査、衛生管理、販売後の製品の安定性・安全管理、苦情・回収・警告処理、不合格品処理、再加工、適格性評価・バリデーション、委受託製造、変更管理、逸脱管理、年次記録レビューを含む

イ 構造設備（施設及び設備機器）システム：このシステムの査察細目は、施設及び設備機器の適格性確認（設計、据付時、稼動時）と保守点検、ユーティリティ管理（空調・水処理システム等）設備稼働に必要で製品に接触する物質の適正使用、装置の校正及び予防保全、洗浄と

洗浄バリデーション、汚染防止管理、保管設備の適格性・保安全管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。

ウ 原材料・中間製品・製品管理と保管システム：このシステムの査察細目は、原材料・中間製品・製品の物流（受入れ、サンプリング、試験、保管、出納）管理、供給業者の試験結果についての検証、不合格品の隔離保管、製造用水及び工程で使用されるガスの管理、製品の物流（保管・出荷）管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。

エ 製造管理システム：このシステムの査察細目は、手順書類、製造指図書・記録書、ロット混合、製剤化、工程管理（工程内サンプリングと試験も含む）、汚染・混同防止、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。特に重要工程と工程管理は査察細目を含む。

オ 包装及び表示システム：このシステムの査察細目は、受入れ、手順書・記録書、ラベル（表示資材）検査と使用法、ラベル（表示資材）の保管・発行、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。

カ 試験室管理システム：このシステムの査察細目は、機器管理、セキュリティ、試薬・試液・標準物質管理、手順書・記録書、バリデーション・検証、サンプリング、当該システムに関する変更管理・逸脱管理、生データの信頼性と保管管理、安定性試験・参考品・保存品を含む。

(5)（承認前査察）承認申請製品（新有効成分含有医薬品等の新規製品、後発製品および一部変更品目など）は承認前査察の対象とし、(4)に記載する項目に加え、ここに記載する項目が査察対象となる。ただし、(4)の記載項目については、対象製品の製造および品質管理に関わる項目は必須査察細目とするが、製造所の全般については(7)の査察手法に従う。

ア 承認前査察の目的は、承認申請書に記載されている臨床試験第3相あるいは相当する臨床

試験で使用した治験薬・治験医療機器と同等の製品が承認後に恒常的に製造・供給できることを確認することである。

イ 承認申請製品の承認前査察では臨床試験第3相あるいは相当する臨床試験で使用した治験品の製造工程と承認後の製品の製造工程が同等であることを確認するため、製品開発報告書と技術移転に関わる企画書および報告書を要求する。製品開発報告書に基づき承認後の製品を製造する製造所の製造工程を確認する。ここで要求する製品開発報告書は、新製品の開発のうち、製造工程開発の経緯および開発の科学的根拠を総括したものである。

ウ 後発製品の承認前査察でヒトに対する同等性試験を実施している場合には、同等性試験に用いた開発品と承認後の製品の製造工程が同等であることを確認するため、製品開発報告書と技術移転に関わる企画書および報告書を要求する。

エ 承認後の定期的査察については、承認前査察時からの変更点並びに製品年次報告書の確認をする他、必要に応じて上記承認前のGMP適格性確認項目から査察時に確認する項目を選定する。年次報告では製品の品質の恒常性を確認するため、ロット構成するものはロット毎の品質管理の変動および年次安定性試験の結果を合わせて査察対象とする。

(6) (GMP 査察評価基準) GMP 査察のシステム化制度における評価基準はGMPの理解を深めることを重点としたものであり、(4)で記載した分類システム項目毎の評価と総合評価を採用する。

ア システム分類にかかわる分類項目と各分類に関わる主要査察細目は(4)に記載した通りである。各システムの評価としてaからdの4レベルに分類し、評価基準は次のように設定する。レベルaは該当項目のGMPシステムを履行する科学的能力が高く、構築・運用にかかわるリスクアセスメントが実施され、科学技術の進歩などに伴うGMP要件の変更に対応できることが確

認できる。レベルbは該当項目のGMPシステムを履行する能力が高く、構築・運用は適正であることが確認できるものの、リスクアセスメントが十分とは言えず、変更発生時には確認する必要がある。レベルcは該当項目のGMPシステムを履行する能力があり、構築・運用は出来ているものの、科学性向上にかかわるリスクアセスメント手法の必要がある。レベルdは該当項目のGMPシステムの構築が不十分であるか、稼動が不十分である(なされていない)ことが確認された場合である。

イ GMP 査察のシステム化に係わる査察総合評価基準は6つの分類項目の評価を総合的に加算評価し、製造業所としてのGMP適合性のランク分けを行う。

ウ 製造所の総合評価としてAからDの4ランクに分類し、評価基準は次のように設定する。ランクAは分類項目でレベルc以下に該当する項目がなく、品質システムを含めレベルaが3項目以上の製造所。ランクBはレベルc以下に該当する項目がなく、全項目がレベルb以上である。ランクCはレベルdに該当する項目がなく、全項目がレベルc以上である。ランクDはレベルdに該当する項目がある製造所。

エ 総合ランク評価の決定後、回収が発生した場合は、ランクを1段階下げる。但し、Cランクの製造業者が回収を発生させた場合は、緊急査察の結果に基づいてDランクに下げるかを判断する。(回収のクラス ~ でアクションレベルを変更する方法もある。)

オ 製造業者プロフィールと評価履歴：医薬品製造業としての情報、履歴、総合評価と分類項目評価(6つの分類項目の評価と品質保証システムの評価)等を記載した製造業者プロフィールを作成・更新する。

カ 製造業者プロフィールと評価履歴カードは当局用として開示しない。

キ リスクベース査察制度を取り入れ、製造業者を「当該製造業者で最も患者へのリスクが高い

品目」によってランク分けを行い、リスクランク及び品質保証システムのランクにより査察頻度(製造業更新間での定期査察)を決定する。

(7) (GMP 査察の方法) 規制管轄当局の GMP 査察は、手法として完全査察と簡略化査察のいずれかで実施する。

ア 実施する査察手法および査察項目は規制管轄当局が判断し、通知予告をしない査察を除いては、原則として製造所に事前通知をする。

イ 規制管轄当局は、新規製造所の承認申請時の承認前査察は完全査察を実施する。

ウ 規制管轄当局の GMP 査察はリスク重点方式を採用するため、既に業許可を取得している製造業者および製造販売業者の GMP 遵守状況に関わるシステム査察の評価結果に基づき簡略化査察を採用することがある。

エ 査察方法

完全(全面、フル)査察：完全査察は、製造所の GMP 遵守事項を広範囲かつ詳細に評価する査察である。対象査察項目は(4)に記載するシステム分類の6項目の全てとする。

簡略化査察：既に業許可を取得している製造所については、システム査察評価基準に基づく結果として、製造所の GMP 遵守状況が優良であると評価し、前回の査察から重大な製品回収、又は GMP 違反がなく、かつ製造所に重要な変更がない場合に、簡略化査察を採用することがある。簡略化査察としては次のいずれかを採用するが、品質システムの査察は必須とする。

- 1) 一部省略による査察
- 2) 書面調査による査察

オ 一部省略による査察：製造所の GMP 適合性評価を目的とする査察において、前回の査察により適合が確認されている調査事項について、一定期間、査察を省略あるいは簡略化する。

品質保証システム・GMP 組織については、品質保証システムや品質方針に大きな変更がないこと、製造管理者・出荷判定者・主要な

責任者等については前回査察以降に変更が生じていないこと、および教育訓練、内部監査が適切に行われていること。

苦情処理、回収処理については、前回査察以降、回収等の不具合品の発生がないこと、および苦情処理、回収処理の手順に大きな変更がないこと。

自己点検・内部監査については自己点検・内部監査の手順に大きな変更がないこと。

教育訓練については、教育訓練の手順に大きな変更がないこと、製造品目の剤形や製造の区分・主要な構造設備に変更がないこと、前回査察以降に回収等の不具合品の発生がないこと。

製造衛生管理については、製造衛生管理の手順や方法に大きな変更がないこと、製造品目の剤形や製造の区分・主要な構造設備に変更がないこと、前回査察以降に製造衛生管理に起因する回収等の不具合品の発生がないこと、およびバリデーションに係る調査において、不備が認められないこと。

構造設備については、主要な構造設備に変更がないこと、前回査察以降に製造品目や製造数量に大きな変動が生じていないこと、および製造衛生管理の手順や方法に、大きな変更がないこと。

カ 書面調査による査察：GMP 監査は、実地調査によることが原則であるが、前回までの査察結果や、査察対象製造所の実績、対象品目の製品特性等を考慮し、書面調査とすることも可能である〔(改正)薬事法第十四条〕。

書面調査が可能となる条件としては対象品目が、次の3点を満たすものであること

- 1) 当該品目及び当該品目と重要工程が類似する品目について、一定期間、回収等の不具合が発生していないこと。
- 2) 当該製品の重要工程において、実証が必要な新たなバリデーションが生じていないこと。

3) 当該製品の試験検査の原理や基本的な試験方法が、既に当該製造所が行っている試験検査方法と類似していること。

調査すべき資料は次の書類を対象とする

- 1) 当該品目のバリデーション計画書と結果書：特に、バリデーション計画書の中で、既存のバリデーションデータを利用可能とした根拠の妥当性。
- 2) 当該品目の製品標準書：特に、承認内容及びバリデーション結果書との整合性

3. 規制管轄当局が実施する GMP 査察の分類と査察プログラム

規制管轄当局 GMP 監査の目的を明確にするため、GMP 査察の分類、査察プログラム、書面調査、査察項目の一部省略についての指針を示す。

(1) 規制管轄当局が実施するもので、医薬品の製造所の製造業許可に係るもの

ア 製造所の新規製造業許可申請時および区分の変更ならびに区分の追加許可申請時に、申請する剤形による製造区分毎に製造業許可を与えることを目的に当該製造所での GMP 査察を実施する〔(改正)薬事法第十三条、(改正)薬事法第十八条〕。

対象となる主要査察項目は 2.(4)に記載する項目に加え、 に記載の項目を対象とする。

申請対象以外の区分で既に許可を有する製造所では、既許可製造区分の GMP 遵守状況にかかわる前回までの GMP 査察評価等に基づき、2.(4)のシステム分類項目で共有する項目については簡略化査察で承認前査察を行うことがある。

受託製造の場合は委託者との品質にかかわる協定など事項を確認することがある。この場合、委託者である製造販売業者へも GMP 査察の通知を行う

イ 製造所の製造業許可更新申請時に、製造業許可の製造区分に従い、製造所ごとに更新許可を

与えることを目的に GMP 査察を実施する〔(改正)薬事法第十三条、(改正)薬事法第十八条〕。製造業の許可は、5 年を下らない期間ごとの製造業者の許可更新申請に基づき実施する。

対象となる主要査察項目は 2.(4)に記載する項目に加え、 に記載の項目を対象とする。

製造所の GMP 遵守状況にかかわる前回までの GMP 査察評価などに基づき、簡略化査察で更新の査察を行うことがある。

受託製造については委託者との品質にかかわる協定への遵守状況を確認することがある。この場合、委託者である製造販売業者へも GMP 査察の通知を行う。

ウ 製造所の構造設備の変更申請時に、製造区分に従い、製造所ごとに構造設備の変更許可を与えることを目的に GMP 査察を実施する〔(改正)薬事法第十九条、(改正)薬事法第十八条〕。

対象となる主要査察項目は 2.(4)に記載する項目に加え、以降に記載する項目を対象とする。

変更対象以外の区分については、GMP 遵守状況にかかわる前回までの GMP 査察評価等に基づき、2.(4)のシステム分類項目で共有する項目については簡略化査察で承認前査察を行うことがある。

構造設備の変更に伴う該当区分の製造設備あるいは製造工程変更の確認。

構造設備の変更により製造する製品が変更前と同様の品質の製品を恒常的に製造・供給できることの科学的根拠の確認

構造設備の変更に伴う工程管理項目の変更と妥当性の確認

変更管理の実施状況と、これに基づく製品標準書等の改定状況

この場合、委託者である製造販売業者へも GMP 査察の通知を行う

エ 不具合品(回収も含め)の発生時には危害防止を目的に、該当製品を製造する製造所での不

具発生原因および是正処置の状況とその活動の適正を確認するために GMP 査察を行う〔(改正) 薬事法第七十七条の四 - 危害の防止〕。

不具合品の発生に係る原因究明と是正措置の確認を目的とするため、対象となる主要査察項目は 2 . (4) に記載する項目に加え、以降に記載する項目も対象とする。

リスク重点方式査察を実施するため、該当不具合とは関係しない項目については、簡略化査察で GMP 査察を行うことがある。

当不具合製品ロットの区分と製造工程にかかわる設備の保守点検記録と管理の遵守状況の確認。

該当不具合製品ロット及びその前後のロットの製造管理、品質管理、製造衛生管理等の記録類の確認および保管、出荷、流通状況の確認。

該当不具合製品ロットの不具合発生の調査状況と是正活動の報告書の確認。

該当不具合製品の傾向分析（基本的には直近 20 ロット）の結果と解析状況の確認。

不具合に関係する、逸脱管理、苦情処理記録類の確認。

該当不具合製品ロットの工場出荷判断にかかわる製造所のマネジメントシステムの適正化確認。

不具合ロットの参考品の試験検査成績の確認。

この場合、委託者である製造販売業者にも GMP 査察の通知を行う。

オ 規制管轄当局は当局の判断で製造業及び製造販売業に対し、製造所で行う事前通知なしの査察（抜き打ち査察）を行うことがある。事前通知なしの査察は健康被害の拡大を防止するために緊急を要する場合又は GMP 違反の疑いがある場合等を実施する。〔(改正) 薬事法第六十九条〕。主に次の項目を重視した査察を実施する。

問題となる原材料、中間製品、製品の保管

状況の確認及び関係する構造設備の確認。

保管出納記録により、問題となる原材料の購入先、数量、ロット等の確認又は問題となる製品の販売先、販売数量、ロット等の確認。

苦情処理及び自己点検記録の確認並びに問題となる製品の製造記録等の確認。

上記 ~ を確認した後、医薬品製造管理者等に対して聞き取り調査を行う。

(2) 規制管轄当局が実施するもので、製造販売業者の承認申請時および承認後の承認継続の申請時
ア 製造販売承認申請時に、製造販売業者の申請内容に基づき、承認を受けようとする製品の剤形に基づく区分許可を有する申請書に記載された製造所（製造販売業者が所有する製造所、あるいは受託製造業者の製造所）が厚生労働省令で定める製造管理、品質管理の基準に適合することを確認する目的で、GMP 査察を実施する〔(改正) 薬事法第十四条〕。承認を受けようとする製品の承認審査の一部（承認前査察）である。

製造所においては、製造販売業者が要求する製造設備及び製造工程で、該当製品を製造できることを確認するために、対象となる主要査察項目は 2 . (4) に記載する項目に加え、以降に記載の項目を対象とする。

製造所においては、既許可製造区分であるため、GMP 遵守状況に係わる前回までの GMP 査察評価等に基づき、2 . (4) のシステム分類項目で既存製品と共有する項目については簡略化査察で承認前査察を行うことがある。

製造所への技術移転の実施状況を査察する。

製造販売業者においては、第 3 相臨床試験で使用した治験薬と同等の品質を有する製品を恒常的に製造できることを製剤開発報告書あるいは準ずる資料に基づき査察する。

製造販売業においては、製造販売統括責任者を主幹とする品質マネジメントを含めた職務遂行システムについて査察を行う。この査

察は、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔(改正)薬事法第十二条〕。ただし、前回までの GMP 査察評価などに基づき、簡略化査察を実施することがある。

イ 承認後の承認継続申請時に、承認の継続を受けようとする製品の製造所が厚生労働省令で定める製造管理、品質管理の基準に適合することを確認することを目的に製造所の GMP 査察を実施する〔(改正)薬事法第十四条〕。承認継続の査察は、5 年を下らない期間ごとに承認継続申請に基づき実施する。

製造所においては、該当製品が GMP 基準に従って、安定した品質を維持して製造されているかを目的に、対象となる主要査察項目は 2 .(4)に記載する項目に加え、以降に記載の項目を対象とする。

製造所においては、該当製品の承認継続期間以内に、製造所の業許可更新あるいは同じ製造区分で製造する他製品にかかわる GMP 調査が実施されている場合は、前回までの GMP 査察評価等に基づき、簡略化査察で GMP 査察を行うことがある。

製造所においては、該当製品の製造、試験検査の指図記録と判定に係わる記録等を査察する。

製造販売業においては、製造販売統括責任者が主幹とする品質マネジメントを含めた職務遂行システムについて査察を行う。この査察は、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔(改正)薬事法第十二条〕。ただし、前回までの GMP 査察評価などに基づき、簡略化査察を実施することがある。

ウ 承認事項の一部変更承認申請時に、承認事項の一部変更（規制管轄当局が定める軽微な変更であるときを除き）により該当製造所で製造する製品が変更前の製品と同等であることおよび恒常的に製造可能であることを確認し、変更

承認を与えることを目的に該当製造所の GMP 査察を実施する〔(改正)薬事法第十四条〕。

製造所においては、当該品目についての、一変承認申請内容に基づき、構造設備、製造工程と工程管理及び品質管理の全てあるいはいずれかを対象に GMP 査察を実施する。

製造所においては、変更管理、予測的バリデーション、変更時の再バリデーションの実施状況と、これに基づく製品標準書等の改定状況を査察する。

製造販売業者においては、変更に関わる科学的妥当性の査察を行う

製造販売業者においては、受託先等の製造工程等の変更に対する製造販売業者による GMP 監査の実施状況を査察する〔(改正)薬事法第十二条〕。

エ 不具合品（不良品の供給、回収も含め）の発生時には危害防止を目的に、該当製品の不具合発生原因および是正処置の状況とその活動の適正を確認するために、該当製造所の GMP 査察を行う〔(改正)薬事法第七十七条の四〕。

製造所においては、3 .(1)エに準じる。

製造販売業者においては、販売する製品の品質保証に対する責務を担うため、製造所に対する 3 .(1)エに関わる調査の指示と、調査報告書と実情の確認の実施状況を査察する。

製造販売業者においては、特に不具合発生の原因究明の責務を担うため、調査内容の査察に重点をおく。

製造販売業者においては、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔(改正)薬事法第十二条〕。

オ 規制管轄当局は当局の判断で事前通知なしの査察（抜き打ち査察）を、危害防止を目的で、該当製品の日常管理の適正確認を査察の手法とした GMP 査察を行う〔(改正)薬事法第六十六条〕。

製造所においては、承認を受けている製品の品質恒常性を確認する目的で、3 .(1)オに

準じる。

製造販売業者においては、販売する製品の品質保証に対する責務を担うため、製造所での GMP 査察結果に対する改善責任を担うための調査を行う

製造販売業者においては、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔改正〕薬事法第十二条。

カ GMP 証明申請時に、証明を受けようとする製品の製造所が厚生労働省令で定める製造管理、品質管理の基準に適合することを確認することを目的に該当製造所の GMP 査察を実施する。該当製造所の、当該品目に係る GMP 適合性の確認のため、対象となる主要査察項目は 2 . (4) に記載する項目を対象とする。

(3) 実施査察プログラム

ア 査察の目的は、製造所の許可申請および許可更新については、当該製造所における全般的な GMP 適合性の評価としているため、基本的には多品目を製造する製造所等においては製造する剤形や製造数量等を考慮し、査察対象品目として 2~3 品目を選定し、その製造現場や標準書、基準書、記録類等を通じて GMP の実施状況を調査する。

イ 査察の目的は、製造販売業者の製品の承認申請あるいは承認継続申請については、該当品目の製造・品質管理にかかわる GMP 適合性の評価としているため、基本的には該当製品を製造する製造現場や標準書、基準書、記録類等を通じて GMP の実施状況を調査する。

ウ 査察の日程、査察対象品目等は事前に対象施設に連絡し、対象製品の製造工程図、バリデーションの概要等の他、当該製造所に係る品質保証体制、GMP 組織図、製造を支援するシステム、年次報告書あるいは過去 1 年間の製造実績等に関する資料の事前準備を要請する。

エ 査察は原則として 2 人以上の査察官で行う。

ただし、一部省略査察ではその限りではない

オ 査察日数は、原則として 2 日間で実施するが、

実情に応じて増減できる。同様に、査察事項についても過去の査察結果等を考慮し、その一部を簡略化あるいは省略することができる。

カ 立ち入り査察プログラムのモデル

査察実施 2 週間前

- 1) 対象製造所に査察の実施、目的、対象品目等を連絡し、事前準備資料の用意を依頼する。
- 2) 対象施設に係る承認・許可内容、過去の査察結果、不具合品の発生状況等を確認する。

査察 1 日目

- 1) 製造所概要の聞き取り調査（品質保証システムと品質方針、製造所の承認・許可内容及び変更等の有無、構造設備の配置・規模、主要な製品と製造数量、GMP 組織、製造を支援するシステム等：事前準備資料による。）
- 2) 前回の査察における指摘事項について、改善状況の確認。
- 3) 査察対象品目についての聞き取り及び書面調査（製造・試験検査方法、製品特性、重要工程等の把握：事前準備資料、製品標準書等による。）及び査察対象ロットの選定。
- 4) 構造設備の調査（プラントツアー）と中間打合せ（1 日目の査察事項のまとめ、2 日目の予定と準備事項の確認）。

査察 2 日目

- 1) 査察対象品目についての書面調査（製造・試験検査・出荷判定等の指図記録類、バリデーションの計画・結果類、変更・逸脱・不具合等の発生及び措置状況など）。
- 2) 製造所全体の GMP システムの運営状況についての聞き取り及び書面調査（製造衛生管理、内部監査・自己点検、教育訓練、苦情処理、回収処理等の手順と記録類）。
- 3) 査察官による査察結果の取りまとめと査察結果の講評と質疑応答。

査察終了後2週間以内

- 1) 査察結果を書面で製造所に伝える。必要に応じて改善確認、再査察等の事後措置を実施する。
- 2) 査察記録を作成・保管する。

D. 考察

規制管轄当局は、医薬品、医療機器および医薬部外品としての製品による有益性を保証するために、供給される製品の品質を製造所でのGMP査察で確認し、保証する必要がある。また、製造所でのGMP遵守に係わる指導を判り易く、且つ公平に実施する必要がある。製造業者及び製造販売業者に製造・供給する製品に係わる品質保証の恒常性に理解を促がす指導を達成するために、さらに、GMP査察の実際に対する説明責任を果たすために、規制管轄当局はGMP査察の標準化及び公正・適正化を図ることが望ましい。この目的を達成する方法としては、GMP査察方針とGMP査察手法の整備を行い、ガイドライン化して公表することが挙げられる。

本研究は、規制管轄当局が実施するGMP査察のガイドライン案であり、査察官の査察の視点を標準化すると同時に、被査察業者にとってもGMP遵守の要点の理解を促がすことができる。また、製品を使用する国民に対しても、供給されている製品の品質管理が全体最適のもとで実施されていることの理解を助ける有用な手段である。

本研究の成果であるGMP査察ガイドライン案はGMP査察の方針と査察のシステム化制度を提案し、製品の品質をどのように監視すべきかという製品の品質保証に焦点を当てることで、製品の品質保証がGMPの本質であることの確認を促すことが可能である。

本研究成果のGMP査察ガイドライン案は、海外の情報を参考にしていることで、GMP査察の国際調和にも適用できるものである。

本研究で提案したGMP査察ガイドライン案が規制管轄当局の査察官により一層受け入れ易くする

ために、システム化制度の詳細検討が必要と思われる。今後の詳細化研究のために、本研究のGMPガイドライン案の作成に際し、システム化制度導入のために作成したGMP査察システム化制度と評価基準研究資料を添付した。

E. 結論

GMPの遵守は国民の保健衛生を守るために高品質の医薬品、医療機器および医薬部外品を供給する要件であり、官産が協力して、この目的を達成することが必要である。また、その水準が世界水準であることも国民が望むところである。今回提案した、GMP査察ガイドライン案は官産が相互理解し、高品質の製品の製造・供給を恒常的に実行するための有用な道具になるであろう。

F. 健康被害情報

G. 研究発表

H. 知的財産件の出願・登録状況

添付資料

添付資料1 GMP査察システム化制度と評価基準

参考文献

1. 薬事法及び採血及び供血あっせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う関係政令の整備に関する政令案新旧対照条文
2. 改正薬事法の施行について(案) (平成17年度施行事項について) 平成15年6月 厚生労働省 医薬局
3. 改正薬事法の施行について(案) (製造管理・品質管理の基準：GMPについて) 平成15年8月 厚生労働省 医薬食品局
4. 改正薬事法施行令及び施行規則(案)の要点について (平成16年2月20日「改正薬事法の施行に関する説明会 - 政省令の内容を中心として -」 日本製薬団体連合会薬事法

- 改正プロジェクト 説明会資料)
5. 厚生労働科学研究“医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”、平成14年度
 6. 21 CFR Part 210-211 Current Good Manufacturing Practice Final Rule 1978 Food and Drug Administration
 7. Compliance Program Guidance Manual Program 7536.002 “Drug Manufacturing Inspections” Food and Drug Administration
 8. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832 “Pre-Approval Inspections/Investigations” Food and Drug Administration
 9. Compliance Program Guidance Manual Program 7346.843 “Post-Approval Audit Inspections” Food and Drug Administration
 10. Compliance Policy Guides 7151.01 “Inspectional Authority; Refusal to Permit Inspection”
 11. Compliance Policy Guides 7153.01 “Inspection of Firms when Legal Action is Pending”
 12. Compliance Policy Guides 7151.02 “FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections”
 13. Compliance Policy Guides 7150.13 “Use of Microfiche and/or Microfilm for Method of Records Retention”
 14. FDA/ORA Compliance Policy Guides Chapter 1 Subchapter 130 Inspections(上記7151.01、7153.01、7151.02、および7150.13に相当) Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration
 15. Investigational Operations Manual Chapter 5 “Establishment Inspection” Food and Drug Administration
 16. EudraLex Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices (EU-GMP)
 17. ISO9000:2000 “Quality management systems - Fundamentals and vocabulary”
 18. ISO9001:2000 “Quality management systems - Requirements”

GMP 査察システム化制度と評価基準研究資料

1. 新たな査察手法の策定

ICH による国際調和並びに販売承認制度の導入などにより、GMP 査察レベルも高度化、専門化していくことが予想される。これに対応するため、我が国においても新たな GMP 査察方針を構築する必要がある。

WHO をはじめ欧米の GMP には、品質に対する経営者責任及び品質保証システムが重視されていることもあり、我が国の GMP においてもこれらの概念を導入し、効率的かつ合理的な査察手法を策定する必要がある。

2. GMP 査察のシステム化制度と GMP 査察への品質保証システム査察の導入

GMP 査察にシステム化制度を導入することの目的は、被査察製造所の GMP 遂行にかかわる強みと弱み（製造所組織の中で、担当部署毎の遂行も含め）を詳細に認知し、具体的かつ効率的な改善指導を遂行することにある。

GMP 査察に品質保証システム査察を導入することにより、製造販売業者が製造業者に GMP の本質を理解し、GMP 遵守に関する役割と意思決定システム（権限委任も含め）を明確にすることで、GMP 活動を推進する組織体制の構築を指導することが可能になる。

表 1 は今回提案する GMP 査察に品質保証システム査察を導入した場合の現在の査察と提案査察の対象の比較表である。

表 1 GMP 査察に品質保証システム査察を導入した場合の現在の査察と提案査察の対象の比較表

	現行査察	提案査察
名称	許可要件 GMP 査察（審査基準）	承認要件 GMP 調査 + 一部品質保証システム査察（審査基準）
	GMP 査察（監視指導）	GMP 査察 + 品質保証システム査察（監視指導）
対象	GMP（品目別、全般的アプローチ）	1）GMP（システム別）
		2）品質マネジメント（自主管理能力）
		3）技術的適格性（品目別）

1) GMP

GMP 査察の基準としては、現行査察と同様に厚生労働省令・通知等をベースとした GMP の適合性を調査するが、2) の ISO9001 の概念を取り入れた品質マネジメントを努力目標として要求する。GMP 適合の評価方法は、品目別ではなく、カテゴリー（GMP 要求事項を 6 個のシステムに分割）別に調査する。

2) 品質マネジメント

経営者の品質保証業務への参画、継続的改善等を調査し、製造業者自らが継続的に品質保証レベルを向上させていく認識・システムがあるかを確認する。（自主管理能力の評価）

3) 技術的適格性

新規品目に関する技術移転、承認申請書との整合性等を調査し、承認の対象となった製剤と同等な品質の医薬品を恒常的に製造することができる技術的適格性を有しているかを確認する。

3. 品質保証査察の概略

GMP 査察システム化制度と評価基準研究資料

品質保証査察は、システム査察とリスクベース（製造業者及びその各システムに対するリスクと製造業許可区分に対するリスク）に基づく。

1) GMP 査察のシステム化制度

査察対象（GMP 要件 + 品質マネジメント）を以下に示す6つのカテゴリ（システムと呼ぶ）に分割し、各システムの構築性・機能性を調査するものである。製造業者の6つのシステムを評価し、製造業者の格付けを製剤区分毎に行う。製剤区分毎の製造業者の格付けにより、査察内容（調査方法、頻度等）を変更することにより、査察資源の効率的運用を行うものである。表2には6システムの概略を示す。また、製剤システムに関しては、製剤区分（薬事法）毎に評価を行う。

表2 GMP 査察のシステム化制度のシステム分類

査察対象	査察観点	詳細	分類	評価
現 行 GMP + 品 質 マネ ー ジ メ ン ト	シ ス テ ム 別	品質システム	共通評価事項	各システムの評価
		構造設備システム		
		原材料・中間製品・製品 管理と保管システム		
		包装及び表示システム		
		試験室管理システム		
	製 造 業 許 可 区 分	製 造 シ ス テ ム	一般	各システムの評価 + 製造シ ステムの評価 = 区分毎の製造業者格付け
			無菌	
			生物由来	
			放射性	
			表示・包装・ 保管	
技 術 的 適 格 性	品 目 別	製剤開発報告書、技術移 転、バリデーション等	-	各付けの評価対象ではない。問 題があれば徹底的に指導する。

2) 製造業許可区分に対するリスク

製造システム以外の5つのシステムは、品目には関係しない普遍的なシステムであるため、品目を特定しない査察手法（システム査察）により実施すべきであるが、製剤システムに必要とされる管理（及びリスクの高さ）は品目により大きく異なるため、対象区分に含まれる品目の中から、リスクが高い品目について調査し、その結果に問題がなければ、その他の品目（調査対象よりリスクが低い品目）の管理にも問題がないと判断する。査察対象となる品目（リスクが高いと判定）は、査察毎に、異なった品目を選定する必要がある。表3は製造システム査察に際しての製品のリスク例を記載した。

表3 製品のリスク例

製剤区分	低	リスク	高
一般	第二種医薬品	第一種医薬品	新医薬品
無菌	最終滅菌製剤		無菌操作
生物由来製品			
放射			
包装・表示・保管			

その他リスクが高い要因としては新薬・新剤形として承認されてから使用実績が少ないもの、無菌製管理が必要なもの封じ込め管理が必要なもの、薬効等作用が強いもの微量活性物質を含むもの、工程管理

が難しいものが上げられる。

4. 品質保証査察の概要

1) GMP 査察のシステム化制度

現行法での査察コンセプトは、原則、品目ごとに全般的なアプローチ方法で GMP 適合性調査を行う GMP 査察であり、行政が個別の問題点を指摘するコンセプトといえる。一方、提案査察コンセプトは、査察対象（GMP 要件 + 品質マネジメント）を以下に示す 6 つのカテゴリー（システムと呼ぶ）に分割し、各システムの構築性・機能性を調査するものである。システム査察における査察対象の分割方法については種々の検討を行ったが、国際的調和の観点から FDA 方式を採用した。只、製造システムにリスクベースの概念を取り入れた。

各システムの概要としては、医薬品の品質保証体制を「品質システム」をベースとして、「構造設備システム」、「原材料・中間製品・製品管理と保管システム」、「製造システム」、「包装及び表示システム」、「試験室管理システム」という 6 項目を査察対象とする。各システムで確認すべき詳細項目は、平成 14 年度厚生労働科学研究の結果（A 班品質システム）を反映する。表 4 はシステム分類の各項目に係わる細目を示した。

表 4 システム分類の査察項目と各項目に係わる査察細目

項目	細目
品質システム	品質マネジメント、組織管理、文書管理、自己点検と管理者監査、教育訓練、製品品質の照査、衛生管理、販売後の製品の安定性・安全管理、苦情・回収・警告処理、不合格品処理、バリデーション、委受託製造、変更管理、逸脱管理
構造設備システム	施設及び設備機器の適格性確認（設計、据付時、稼働時）、ユーティリティ管理（空調・水処理システム等）、設備稼働に必要で製品に接触する物質の適正使用、計器の校正及び予防保全、洗浄と洗浄バリデーション、汚染防止管理、保管設備の適格性・安全管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
原材料・中間製品・製品管理と保管システム	原材料・中間製品の物流（受入れ、サンプリング、試験、保管、出納）管理、供給業者の試験結果についての検証、不合格品の隔離保管、製造用水及び工程で使用されるガスの管理、製品の物流（保管・出荷）管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
製造システム	手順書類、製造指図書・記録書、ロット混合、製剤化、工程管理（工程内サンプリングと試験も含む）、汚染・混同防止、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
包装及び表示システム	受入れ、手順書・記録書、ラベル（表示材料）検査と使用法、ラベル（表示材料）の保管・発行、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理
試験室管理システム	機器管理、セキュリティ、試薬・試液・標準品管理、手順書・記録書、バリデーション・検証、サンプリング、当該システムに関する変更管理・逸脱管理、生データの信頼性と保管管理、安定性試験・参考品・保存品、

2) 各システムの評価

各システムで要求されている細目を評価して、システムに対する評価を行う。過去の査察結果、今後実施する査察結果を総合的に評価し、製造業者の各システムの格付けを行う。表5は評価基準案を示した

表5 GMP 査察のシステム化制度における各システムの評価基準案

評価レベル	評価基準
a	該当項目の GMP システムを履行する科学的能力が高く、構築・運用にかかわるリスクアセスメントが実施できていて、科学技術の進歩などに伴う GMP 用件の変更に対応できる
b	該当項目の GMP システムを履行する能力が高く、構築・運用は適正であることが確認できるものの、リスクアセスメントが十分とは言えず、変更発生時には確認する必要がある
c	該当項目の GMP システムを履行する能力があり、構築・運用は出来ているものの、科学性向上にかかわるリスクアセスメント手法の必要がある
d	該当項目の GMP システムの構築が不十分であるか、稼動が不十分である（なされていない）

注1：格付け（評価）はシステムに対して行う。（品質に影響を与えないスポット的な回収等については格付けを下げない。）なお、格付けを下げた場合でも不適合のシステムが是正されれば格付けを上げる。

注2：製造システムは、製造業許可区分（一般、無菌、生物由来製品、放射、表示・包装・保管）ごとに品目を選定し、その管理状況进行评估する。

複数の製造業許可区分を有している製造業者の製造システムの格付けは、対象となる区分ごとに行う。

3) 製造所の格付け

6つのシステムの格付けを総合的に評価し、製造業者としての格付けを行う。表6は格付け案である。

表6 GMP 査察のシステム化に基づく総合評価方法と格付け案

判定、ランク	意味合い	各システムの格付け状況
A	適合かつ自主管理能力が極めて高い	品質システム = a、aの合計 3個 / c及びd評価がないこと。
B	適合	品質システム b / c及びd評価がないこと。
C	概ね適合	品質システム c / d評価がないこと。
D	不適合	上記以外の場合。

尚、製造業者の判定は、以降に実施される更新に伴う査察結果により再評価される。

また、回収が発生し、その原因が品質保証システムの重大な欠陥によると判断した場合は、格付けを下げる事が出来る。

5. 品質システム査察のイメージ

システム項目毎及び製造業者毎に評価ランクによる格付けを行い、優良製造業者（判定A及びB）については、簡略化査察を進め、査察資源の効率化及び承認までの事務処理期間の短縮を図る。リスクベース的なアプローチでその管理状況を確認することが必要な製造業者に対しては、十分な査察資源を配分し、品質システム（品質保証体制）の向上を促すと共に必要に応じて事前通告なしの査察を行うこと

ができる。また、優良製造業者に対しては、面談による調査又は書面調査を行う事ができる。表6は品質システム査察の評価結果とリスクをイメージしたものである。

表6 品質システム査察の評価結果とリスクをイメージ

	A	B	C	D
品質保証体制の構築・維持	大	企業の自主管理		小
	小	行政の関与		大
査察全般	小	査察資源		大
事前通告なし査察	小	可能性		大

1) 品質システム査察の導入方法

(1) ステージ

品質保証システム査察を導入するために、製造業者に対する詳細な査察情報を収集するステージである。

(過去のGMP査察結果の解析など)

(2) ステージ

品質保証システム査察により、品質保証査察を実施するステージである。

ステージを経て、製造業者及び各システムの格付けが終了した製造業者に対してシステム査察を実施する。

6. 製造業者プロフィール

製造業者(製造所)プロフィールは、製造所の業務内容と過去の実績を理解するための資料である。この資料はGMP査察に臨むにあたり、事前に該当製造所のGMP活動を把握し、査察の焦点化(効率化)を遂行する上で役立つ資料である。製造業者プロフィールの案を表7に示す。

表7 製造業者プロフィール

製造報告書例（製造所より提出させる）

会社名称	**薬品**工場			従業員数	175名	
製造概略	製剤区分	製造品目数	年間製造ロット数	回収		
				クラス	クラス	クラス
	一般製剤	27品目	1400ロット	0件	1件	0件
	無菌製剤	6品目	95ロット	0件	0件	0件
	生物由来製品	-	-	-	-	-
	放射性医薬品	-	-	-	-	-
	包装・表示・保管	-	-	-	-	-

査察履歴例（**薬品**工場）

査察 年月日	査察種別	情報	システム格付け							製造業者格付け		査察者
			品質	構造	原材	製造		包装	試験	一般	無菌	
						一般	無菌					
2005,03,11	格付け（過去の査察結果を評価し、格付けを実施）	-	b	b	c	b	c	c	a	B	C	**、**
2006,10,11	**錠の新規承認申請	技術的適格性：適	-	-	c	-	-	b	-			**、**
2007,05,21	**錠の承認事項の軽微変更	査察省略	-	-	-	-	-	-	-			-
2007,10,11	通常査察	-	-	b	-	b	-	a	-	B		**、**
2008,11,20	通常査察	-	b	-	c	-	C	-	b		C	**、**
2009,05,21	構造設備変更	書面調査：適	-	-	-	-	-	-	-			**、****、**
2009,10,09	承認事項軽微変更	省略	-	-	-	-	-	-	-			-