

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総合研究事業）

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

平成 21 年度 分担研究報告書

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

研究分担者 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 木納 康博
研究分担者 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 櫻井 信豪
研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

製薬業界のGMP監査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど35ヶ国が参加し、GMP基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。米国FDAはここ数年程度で加盟が認められる状況である。このような中で、欧米諸国及び国際団体の医薬品GMP査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、調和されたGMP基準や各種ガイダンス文書の翻訳、我が国のGMP省令との比較検討を通して、その差異と、整合のための問題点を洗い出し、国際調和された医薬品GMP査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とし研究班を組織した。

本年度は欧州医薬品庁（EMA）を訪問するとともに、PIC/S と WHO のシステム要件文書の精査により、査察当局のシステム要件の調査を行った。PIC/S 文書には、査察官の資格要件／経験等の規定、収去の権限を有している事、品質マネジメントシステムを有していること等が挙げられている。また、WHO 文書には、より詳細な推奨事項が記載されている。これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成した。PIC/S 文書にある要件と EMA 訪問聞き取りで得られた情報は、品質システムの構築と文書化、査察報告書の定式化など大枠で一致しているものの、報告書の交換はほとんど行われていないこと、自己点検、マネジメントレビューが単独の組織では難しいことなど一部で乖離が見られた。この情報と来年度前半にまとめられる日本の実態調査結果を合わせ、効果的で、現実的な品質システムを提案することが今後の課題となった。

企業アンケートによって、海外の査察当局による査察実態の調査を行った。全ての査察当局で無菌医薬品＞非無菌医薬品＞非無菌原薬の順で査察工数が高くなっているように、資源配分の全体的傾向はいずれの査察当局で同様のように思われる。一方で、ラボツアーと文書調査の時間振り分け、実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた。無菌操作においては、実際のヒトの動線がリスク要因になり、書面ではリスクが同定しにくいためこの差は重要と考えられる。

本年度は査察当局のシステム要件の調査を欧州 EMA の訪問及びシステム要件文書の精査により行った。これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成し、協力を依頼した。企業アンケートによって、海外団体による査察実態の調査を行った。これらの結果、来年度前半に出る査察当局へのアンケート結果をもとにした品質システムの提案が必要となった。また、GMP ガイドラインの体系的整備も課題である。

研究協力者

医薬品医療機器総合機構： 清原孝雄、佐々木次雄、長嶋孝司

大阪府 健康医療部薬務課： 貞徳奈美子

神奈川県 保健福祉部薬務課： 中川原慎也

日本製薬団体連合会： 寺藺隆、 山本栄治

日本医薬品原薬工業会： 常松隆男

A. 研究目的

欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とする。

製薬業界の GMP 監査に関する協力の枠組みを定めている協会 (PIC/S) には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 35 ヶ国が参加しており、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。さらに、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書の開発・推進、そして査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。現在米国 FDA が加盟申請中である。

これらの欧州連合、米国、カナダなど欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書の翻訳、我が国の GMP 省令との比較検討を通して、その差異と、整合のための問題点を洗い出し、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行う。これにより、医薬品 GMP 査察の国際共同の構築及び連携に貢献する。

本年度は査察当局のシステム要件及び査察の実態の調査を主に行う。

B. 研究方法

研究分担者及び研究協力者によって組織された班会議を適宜開催し、研究目的、研究手法、成果の報告の確認などを行った。

B-1 欧州医薬品庁 (EMA: European Medicines Agency) を訪問し、GMP 査察業務に関する品質システムの調査を行った。

B-2 PIC/S 及び WHO が作成した査察当局の品質システム要求文書を精査し、要件を抽出した。参考日本語訳を作成した。

B-3 日本国内で行われた GMP 査察の実態調査 (製薬企業へのアンケート)

国内の製造所における欧米の査察当局と日本国内査察当局の査察手法の差異について調査を行うため、2009 年 9 月に、日本製薬団体連合会 (日薬連) 品質委員会を通じ、傘下団体である日本製薬工業協会 (製薬協) 品質委員会及び日本医薬品原薬工業会 (原薬工) GMP 委員会の会員企業の中で 2006 年 4 月以降に欧米当局から GMP 査察を受けた経験がある企業を対象とし、各企業の製造所毎にアンケート調査を実施した。

調査内容は、査察対象品目 (原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤、ワクチン等の別)、査察の種類 (承認前、定期、その他)、査察実施者 (都道府県、PMDA、海外の査察当局)、期間及び査察官数、プラントツアー・ラボツアー・書面調査の比率、実作業の確認及びデモンストレーション確認等全般事項、6 つのサブシステム (管理監督、設備構造、製品原材料等保管、製造、包装・表示、試験室管理) の個々の項目について確認の度合いの他、バリデーション、空調・製造用水の管理、防虫防鼠対策、無菌保証 (高圧蒸気滅菌、培地充填試験、グレード A の管理)、技術移管と開発レポート、リスクアセスメントの手順書、生物由来原料の確認、製造販売承認書と現状の齟齬の確認等については別途質問を設定した。

B-4 日本国内の査察当局 (都道府県、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) の計 48) へ PIC/S のシステム要件を踏まえ、実態調査を目的としたアンケートを作成した。

B-5 代表的な国際団体 GMP ガイドラインと我が国の GMP 省令との差異を概観し課題を同定する。

C. 研究結果

C-1 欧州医薬品庁への調査

研究分担者の木納、檜山が 9 月 7 日から 10 日までロンドンの EMA を訪問し、査察官会議、査察官・審査官合同会議、審査官会議にオブザーバーとして参加するとともに、EMA の品質システム担当者、ドイツの査察担当者らと個別に聞き取り調査を行った。詳細な記録は添付資料 1 を参照されたい。以下に要約を記述する。

EMA の品質システムにおいては、Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA) という自己点検システムがありおおむね 2 年ごとに他国からの評価を受け、その概要が EU 内の代表者会議で報告される。EMA 内においては GMP 査察のみならずすべての業務に関し、マネジメントレビューが行わ

れる。

EMA 主導の GMP 査察の報告書を閲覧した。要約部分と詳細部分に分かれ、企業の回答もふくめフォローが可能な形式となっている。総合機構の報告書と比較してより詳細なものであった。また、報告書の交換は稀であるとのことであった。

ドイツでは定期GMP査察を担当している16州の査察機関をZLG - Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) がまとめ、連邦政府傘下の機関が承認前と Biologics の査察を担当している。査察報告書はドイツ語で書かれ、原本コピーを他の行政機関に提供することはほとんど無く、特定の質問への回答をすることにより、情報交換の責務を果たしている。

査察官会議及び個別の会話からの情報によると、米国 FDA の PIC/S 加盟申請に対する評価訪問は 2009 年 8 月に行われた。なお、FDA の加盟は 2010 年末か 2011 年前半であろうとの見込みが PIC/S、FDA 双方から伝わってきている。

2009 年 7 月には 2 回目となる、FDA と EU の合同査察が行われた。大きな視点の差は無かったとされる。

C-2 品質システムの要件

査察当局としての品質システム要件を PIC/S 及び WHO の文書(添付資料 2 から 5 に原文と日本語訳を示す) から抽出した。

PIC/S に加盟するためには、GMP 査察当局は、査察官の資格要件/経験等の規定、収去の権限を有している事、品質マネジメントシステムを有していること等が挙げられている。このうち、品質システムについては、適切な査察レベルを維持するために必要とされており、また、各国 GMP 査察当局間の査察基準の均一性を達成し、これら当局間の相互認証、相互信頼を促進するために必要とされている。

査察当局の品質システムの要求事項として、具体的には以下のようなものが挙げられる。

- ・品質マニュアルの作成(上級管理者のコミットが必要)
- ・組織の公正性、公平性
- ・技術的職務を適切に実施する能力を維持することが可能な組織体制の確保(十分な資源の確保)
- ・関連する他の組織との関係の明確化(本省等との連携)
- ・マネジメントレビューの実施
- ・文書を管理するシステムの維持(最新の手順書のみが全ての査察官に利用できる)
- ・記録の適切な保管(査察計画、査察結果等の

記録だけでなく査察官の教育訓練、資格認定等にかかる記録も含む)

- ・査察官は適切な資格、経験、知識を有している事
- ・査察官の教育訓練の実施とその評価の実施
- ・自己点検の実施
- ・査察業務に係る品質指標(Quality Indicator)の確立及びCAPAの実施
- ・製造所等からの苦情を処理する手順の確立維持
- ・医薬品の品質不適合が疑われる報告があった場合の手順の確立維持(ラピッドアラートシステム等)
- ・公的試験機関との連携

WHO で要求されている査察当局の品質システムも上記 PIC/S の要求事項と同様であるが、WHO には推奨手順としてより詳細な記載内容があり、査察官の要件として、年間 10 日以上の研修を受けることや査察官の個人的資質として、誠実さ、機転、品性を有する事等も記載されている。また、査察頻度も 2 年に 1 回以上等も記載されている。

C-3 GMP 査察の実態調査(製薬企業へのアンケート)

原薬工から 13 製造所、製薬協から 20 製造所のデータが集まった。これらの製造所の調査結果では、原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤、ワクチン等が混在していることから、無菌医薬品(無菌製剤、バイテク原薬、ワクチン)、非無菌医薬品(固形製剤、外用液剤等)、非無菌原薬に区分し、同一製造所の重複を避けるためにこの優先順位に基づき、1 製造所 1 区分として分類を行った。この結果、無菌医薬品 39 件、非無菌医薬品 19 件、非無菌原薬 43 件となった。また、査察当局については、米国 FDA、欧州(EU)、その他海外当局(オーストラリア、ブラジル、中国、韓国等)、PMDA 及び都道府県の 5 つに分類し集計・解析した(添付資料 6)。以下に概略を示す。

C-3-1) 査察当局による査察の期間及び査察官数等の実態

各医薬品に分類した製造所における査察の実態について、査察当局毎に査察の期間及び査察官数、プラントツアー/ラボツアー/書面調査の比率、実作業及びデモンストレーション確認を査察当局別に平均し集計した。

○全ての査察当局で無菌医薬品>非無菌医薬品>非無菌原薬の順で査察工数が高くなっている。

○FDA は他の査察当局に比べ、プラントツアーの割合が少なく、書面確認に時間をかけている。EU は逆にプラントツアーに時間をかける傾向が見られた。

○FDA は無菌医薬品について、90%近く、実作業の観察のほか、デモンストレーションも要請している。EU およびその他の海外査察当局も無菌医薬品については実作業確認を行っているが、デモンストレーションまで求める割合は低い。EU は非無菌医薬品についても実作業確認を行っていること、PMDA が無菌医薬品及び非無菌原薬の場合にもデモンストレーションを50%求めていることは注目すべきである。都道府県の場合は日頃の定期的な査察で確認を行っていることから、この結果では低く出たものと考えられる。

C-3-2) 6つのサブシステム及びの個々の項目に関しては、アンケート結果を重み付けの手順により、確認の度合いを含め評価し、解析を行った。

○システム全般については、EUを除き、管理監督システムについては無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬いずれにおいても関心が高く、試験室及び製造システムの確認も高い。無菌医薬品の包装表示保管についてはFDAが、非無菌原薬の包装表示保管についてはその他の当局の確認が高い反面、EUの確認が低い傾向が見られた。

○管理監督システムについては、変更管理及び逸脱管理に関心が高く、非無菌原薬については品質システム及び委受託管理の確認は低い傾向が見られる。無菌医薬品においてはFDAが委受託管理の確認が高い。非無菌原薬の場合、EUが自己点検、製品照査、委受託管理について他の項目より重点的に確認しているようである。○設備構造システムにおいては、各査察当局ともにユーティリティ、校正、洗浄、変更及び逸脱の管理は無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬いずれの場合もよく確認しており、逆に、製品に接触する物質の適正使用、廃棄物管理については関心が低い傾向にある。

○製品原材料保管システムにおいては、各査察当局ともに原材料管理、隔離保管、出荷保管について確認を行っている。無菌医薬品の場合、FDAは供給業者、変更・逸脱管理にも着目している。供給業者の試験結果検証についての関心は低い。

○製造システムにおいては、いずれの査察当局も製造指図・記録、手順書類及び工程管理についてはよく確認しているが、ロット混合の確認は低い傾向にある。非無菌医薬品の場合は無

菌医薬品及び非無菌原薬に比較して、変更逸脱の管理の確認が低い。

○包装表示システムにおいては、EU当局が変更・逸脱管理を重視していない。FDAが無菌医薬品のラベルの検査及び保管を重視している。その他の海外当局は非無菌原薬については平均的によく確認している。

○試験室管理システムにおいては、無菌医薬品の場合、いずれの査察当局もよく確認している。

C-3-3) 個別の項目については以下の傾向が見られた。

○バリデーションについては、プロセスバリデーションにおいては、いずれの査察当局もよく確認しているが、CSVにおいては確認は少ない。分析バリデーションについてはFDAが比較的確認を行っている。

○いずれの当局も無菌保証の確認には関心が高いことが伺える。PMDA、都道府県は高圧蒸気滅菌、培地充填についてよく確認している。PMDA及び都道府県に比較し、EU及びその他の当局はグレードAの確認をよく行っている。

○いずれの査察当局も製造用水、空調、防虫防鼠管理についてはよく確認を行っている。無菌医薬品においては、技術移管(製造及び分析)及び開発レポートについてはFDA及びその他の海外当局が確認を行っている。リスクマネジメントについてはEU当局が無菌医薬品で確認しているものの全般的に低い傾向にある。申請書との齟齬については、PMDA及び都道府県がよく確認を行っている。

○いずれの査察当局も前回指摘事項のフォローアップを行い、また、指導内容に関する説明、講評に対する製造所側からの意見・説明を聞いていた。

●非無菌原薬に関してはFDAによる査察件数が比較的多く、また承認前査察(PAI)と定期査察がほぼ同数あったことから、承認前査察と定期査察の違いの有無について比較検討を行った。システム全般については定期調査は全体的に均一に確認されているが、承認前査察においては確認の度合いが低くなっている。個々のシステムにおいてはほぼ同様であるが、承認前査察においてはCSVの確認、製造及び分析技術移管及び開発レポート、更に申請書との齟齬確認に重点が置かれていることから、開発から生産に至る適切な品質管理業務に着目していることが分かる。また、製造用水の確認も高い傾向にあった。

●製薬協の1社は、同じ品目で、EU、FDA、PMDA、都道府県、その他の国（ブラジル）から査察を受けた。ここでは、およそ「EU、FDA」と「PMDA、都道府県」で同じ傾向が見える。すなわち、水や空調の設備に関して、欧米当局は設備立ち上げ時のバリデーションから見ているが、国内当局はモニタリング記録と手順書の確認のみである。また、欧米当局は、技術移管や開発レポートを確認するが、国内当局は確認しない。分析法バリデーションやCSVに関し国内は欧米に比べ確認度合いが低いことが見える。1 定点・1 品目の観測であるため、一般論として結論は出来ないが、興味深いデータである。

C-4 日本の査察当局へのアンケート調査
PIC/S のシステム要件を踏まえ、添付資料7のようにアンケートを48団体へ依頼をした。22年度に入り集計、解析を行う。

C-5 PIC/S GMP ガイドラインの構造
PIC/S のGMPガイドラインは添付資料8のように本文と annex に分かれているものの系統的に発行されている。この構造及び内容はEUのGMPガイドを一部を除き踏襲している。我が国においては、GMP省令、施行通知の下にQ&A集、指針などが事務連絡として発行されている。PIC/S のGMPガイドのように、系統的なリストが存在しないため、ひと目で体系的に追うことは困難な状況である。米国FDAのGMPガイダンス文書も日本に類似した状況にある。

D. 考察

PIC/S文書にある要件とEMA訪問聞き取りで得られた情報は、品質システムの構築と文書化、査察報告書の定式化など大枠で一致しているものの、報告書の交換はほとんど行われていないこと、自己点検、マネジメントレビューが単独の組織では難しいことなど一部で乖離が見られる。この情報と来年度前半にまとめられる日本国内の査察当局の実態を合わせ、効果的で、現実的な品質システムを提案することが今後の課題となった。

将来のPIC/S加盟を48の査察当局が『まだら』あるいは個別に加盟する状況は非常に考えにくいいため、ドイツのZLGのような機能が必要になってくる。

査察実態調査からは、全ての査察当局で無菌医薬品>非無菌医薬品>非無菌原薬の順で査

察工数が高くなっているように、資源配分の全体的傾向はいずれの査察当局で同様のようと思われる。一方で、ラボツアーと文書調査の時間振り分け、実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた。無菌操作においては、実際のヒトの動線がリスク要因になり、書面ではなかなかリスクが同定しにくいいためこの差は重要だと考えられる。都道府県の査察において、あまり詳細に監査を行っていないような印象がある。これは、無菌製剤において実作業の詳細を見ていないのかもしれないが、定期的に査察を実施しているため、アンケート調査対象になった査察においては省略したかもしれない。ただ、無菌製剤の査察においては、実作業の確認は重要とされる点であるので、今後のフォローが必要である。

複数の査察により総合的に製造所を評価するという観点で、査察履歴の適切な文書化と維持が重要となってくる。さらに、他者から査察手法を評価されるObserved Inspectionを行なう際は、査察履歴は考慮せず、模範的な査察を心がける必要があり、不十分な査察との誤解をさけるべきである。

今回のアンケートは査察の違いに焦点を当てたが、その違いが企業への指導にどのような(好)影響を与えたのか再度見直す必要がある。

FDAによる承認前査察とルーチン査察の差は品目を中心にするか否かという切り口の差からくる自然な差ではないかと思われる。

今年度は代表的な海外当局のGMPガイドラインと我が国のGMP省令等との差異を詳細に検討することは行わなかったが、今後詳細に差異を洗い出し、その解析を通じ、重要度に応じ、GMPガイダンス文書の体系的整備を行う必要があると考える。

E. 結論

本年度は査察当局のシステム要件の調査を欧州医薬品庁の訪問及びシステム要件文書の精査により行った。これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成し、協力を依頼した。企業アンケートによって、海外査察当局による査察実態の調査を行った。これらの結果、来年度前半に出る国内の査察当局へのアンケート結果をもとにした品質システムの提案が必要となった。また、GMPガイドラインの体系的整備も課題である。

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

添付資料

1. 欧州医薬品庁への調査報告
2. PIC/S の品質システム要求
3. PIC/S の品質システム要求の日本語訳
4. WHO の品質システム要求
5. WHO の品質システム要求の日本語訳
6. GMP 査察に関する企業アンケート
7. GMP 査察システムに関する行政アンケート
8. PIC/S GMP ガイドのリスト

厚生労働省「GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究」による EMEA 調査訪問報告

調査者：檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）、木納康博（PMDA 品質管理部）

場所：European Medicines Agency (Room2A 及び Room1E) 英国ロンドン

日程：9月7日 9:30-18:00 GMP/GDP inspectors WG

9月8日 9:00-18:00 GMP/GDP inspectors WG

9月9日 9:00-14:00 GMDP IWG and CHMP/CVMP QWP 合同会議

14:00-18:00 EMEA 担当者とのミーティング

9月10日 8:30-18:00 CHMP/CVMP QWP

調査目的：平成 21 年度厚生労働科学研究「GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究」の研究計画に基づき、英国ロンドンの 欧州医薬品庁 (EMA: European Medicines Agency) を訪問し、欧州における GMP 調査手法および管理の実態を調査する。また、訪問中に行われる EU の査察官会議および査察官・審査合同会議にオブザーバとして参加し査察当局関連情報の収集を行う。

調査内容：

EMEA の品質システムの調査

○自己点検 (Bench Marking BEMA)

・ EMEA が、EU 内すべての当局にチェック項目（質問票）を送る（実際の質問票及び手順書入手）。これに従い各当局で自己点検を実施（5段階で評価）。その後、他国の当局のアセッサーが、同じ質問票を用いて自己点検した当局を確認する。2、3人のアセッサーで2、3日間アセスメントを実施すること。アセスメント実施後、改善すべき事項を当該当局に通達する。概ね2年に一度は他国のエージェンシーからアセスメントされるとのこと。アセスメントした結果はすべて年4回実施される各当局の代表 (Head of Medicines Agency) による会議の中でレビューされる。また、EMEA の中では、TrackWise システムを用いてマネージメントレビューが行なわれる。

・ アセッサーの資格要件は品質マネージメントの教育を受けた人なら誰でも良い。

○マネージメントレビュー

・ Executive Director と 5 人のセクション director により年 2 回おこなわれるとのこと。インプットは、査察報告、自己点検、アニュアルレポート、リスクマネージメントなど。これは査察だけではなくすべての業務に関してである。

○苦情

・ 直接当局へクレームする場合と EFPIA 経由の場合の 2 つのルートで対応していると

のこと。EFPIA とは定期的にミーティングしており、この中で、苦情を取り扱っているとのこと。

○査察報告書

・ドイツ ZLG の 2007 年、スウェーデン MAH の 2009 年の 2 つの報告書を確認した。フォーマット、ヘッダー部分は SOP に規定されている通りだが、2 つの報告書の書きぶりはだいぶ異なっていた。

記載内容の詳細さに関して、ドイツの報告書は非常に細かく、確認した教育記録でも個人名まで記載しているが、スウェーデンは「教育記録を確認した」という程度であった。ページ数でドイツ 30 ページ程度、スウェーデン 20 ページ程度（ただし、スウェーデンは空白部分が多い）。いずれにしても PMDA の指摘事項を中心に記載するスタイルよりは詳細なものであった。

スタイルに関して、ドイツのものは各項目ごとに、知見・指摘事項・指摘に対する製造所回答、回答に対する査察官コメント、と一連で同じ個所に記載しているが、スウェーデンのものは、製造所回答は別添であり、回答に対するコメントについてもすべてをまとめて記載していた。

また、一般的に査察報告書のボリュームは、3・4 ページから 3・40 ページまでとのことで、査察の内容によって異なるとのことであった。

・実際に交換されている報告書の数は、非常に少ないとのこと。（ZLG の人もこれまでに 1 回だけとのこと。ZLG でもドイツ語で記載）

EU 内でも言語の壁があるとのこと。また、情報が必要な際には具体的な質問事項を各当局に投げて、回答を得ているとのこと。

※日本（PMDA）の査察報告書との違い

- ・ EMEA は改善報告まで報告書の一部であり、報告書に添付される。
- ・ PMDA の報告書には、どこに配布したかの記録がない（製販、製造所、本省等の記載が必要）。
- ・ EMEA では、サマリーレポートと通常の報告書の 2 種類が存在する。サマリレポートは CHMP/CVMP に提出用。ドクターにも見せる可能性有り。
- ・ ヘッダ部分（見るべき項目）は各エージェンシー共通で、見てなくても見ていない旨を記載している。
- ・ 報告書のドラフト（少なくとも指摘事項）を査察後 15 日以内に製造所に送付しコメントを求める（ここで内容の確認を行う）。

○その他

・ EMEA は 500 人程度。このうち他国のエージェンシーからの出向は 10 人から 15

人程度

- ・ API の GMP 査察については、実施している当局と実施していない当局がある。
 - ・ 中央審査方式の場合の GMP 査察の担当は、製造所のある当局が担当するとのこと。
- また、EU 外のサイトについては、物理的に EU に初めに入ってくる国が担当するとのこと。この他、審査官や MAH のある国等も参加する場合あり。

ドイツ ZLG の品質システムの調査

Dr. Dagmar Kruger, Head of Marketing Authorisation and Quality of Medicinal Products, Pharmacy Operation, Federal Ministry of Health と ZLG のメンバー1名からヒアリングを行った。

○手順書

- ・ 品質システムにかかる手順書は、16州の代表からなるエキスパートグループで作成しているとのこと。これをひな形として全部の州に配布している。細かな部分は各州ごとに手を入れているとのこと。エキスパートグループの会議は年2回開催される。この他、16州の全査察官（100～120名）のワークショップが年1回開催される。

○ZLG と各州及び国との関係

- ・ 承認前査察及びバイオリジックスについては国（federal ministry of health）の組織である BfArM（Federal Institute of Drugs and Medical Devices）か Paul-Ehrlich-Institute で実施し、ルーチンの GMP 査察は州（lender）で実施している。
- また、ZLG と州の人事交流はない。

○査察官の資格要件、教育

GMP 査察官の資格要件あり。州共通の要件であり、Internal regulation で規定されている。具体的には、実務経験2年等の要件がある。この実務経験には、業界経験だけでなく、当局での査察経験でもいいとのこと。なお、査察官の教育は Community procedure（EMEA）に従っているとのこと。

○マネージメントレビュー、自己点検については、州ごとに異なり、完全実施は難しいとのコメントであった。

○査察報告書

報告書には改善報告の受領等の記録は書いていないとのこと。改善報告の受領等は、報告書とは別に、製造所ごとのファイルに記録しているとのこと。

また、ドイツはこれまでにほとんど査察報告書の交換（外部への提出）をしたことがなく、2009年7月が初めてとのこと。査察報告書はドイツ語で記載されている。

MRA 関連事項

●GMP/GDP IWG 会議内での情報

- ・査察当局のアンニュアルレポート

MRA のメンテナンスプログラムのひとつとして、加盟国はアンニュアルレポートを提出することになっているが、これが現状ではレビューされておらず、また、提出していない当局もあるため、「アンニュアルレポートのレビューを義務付けたい」という提案が EMEA からされた。レビューを実施するのは GMP/GDP IWG にしたいとのこと。

- ・バッチ証明書の新様式（内容）に関する意見照会が、EU 以外の関連国へ 2 週間以内に実施される予定（資料 08-3）

- ・日-EU MRA に関しては、特に進捗はない旨の報告有り。

- ・ルーマニアの pre-MRA audit について

EU カナダ MRA に関して、EU 側対象国の拡大（新規 EU メンバーへの MRA 対象国の拡大）を目的としたオブザーブドインスペクションが、ルーマニアで行われる予定。このため、EMEA はルーマニアのサポートする目的で pre-MRA audit をルーマニアに対して実施するとのこと。

→オブザーバは退席を求められたため詳細はわからず。

- ・EU-イスラエル ACAA

EU とイスラエルが ACAA という MRA と同様のアグリーメントを締結しており（2009/6/24）、近々実運用開始とのこと。すべての製剤、API、添加剤対象（ただし、血液由来製剤、ホメオパシー、ガス、治験薬は除く）で、MRA と同様に EU 内に輸入した際の試験省略や当局の査察結果の受け入れ等が実施される。ACAA 締結に際して、MRA のパートナーには影響は及ばないとのこと。例えば、EU と MRA 関係にある国、日本などとイスラエルとの関係は変わらないし、イスラエルと MRA を結んでいる国と EU の関係も変わらない。なお、ACAA 締結の際、オンサイトのアセスメント等は PIC/S 加盟と ACAA 締結の 2 つの目的で同時に行なわれた模様。

PIC/S その他関連事項

●モレナス氏（現チェアマン）、Tor 氏（次期チェアマン）からの情報

- ・8月に米国の on site visit を実施した。2週間実施し、うち1週間はオフィス、1週間はジョイントオーディットを実施。アセッサーメンバーは PIC/S 側 8名の混成チーム

で実施（南アフリカ、ノルウェー、デンマーク、カナダ 2 名、UK、フランス、あと一人は不明）。

9 月末までに FDA にレポートを出し、PIC/S 側からのレコメンデーション出す予定とのこと。モレナス氏、Tor 氏の発言からは、米国加盟に関し大きな進歩があった旨の発言有り。モレナス氏「OPTIMISTIC、改善（improvement）が見られた」等の発言有り。

・Tor 氏によると、「現在加盟国で EUGMP を採用していない国は無い」とのこと。また、「US が EUGMP を採用しない最初の加盟国になりそうだね」という問いには「equivalent であれば問題ない」との答えであった。

・Tor 氏モレナス氏ともに「日本も早く申請してほしい」とのこと。

・GDP は PIC/S 加盟の要件ではないとのこと（製薬協からの質問事項）。

●その他、PIC/S、MRA 以外の国際的な当局間の協力として、以下のようなものが検討されていた。

・international API inspection pilot program についての報告（資料 10-7-1 紙のみ）
TGA, EDQM, EMEA, FDA, AFFSAPS, MHRA, AIFA, ZLG, IMB で API 製造所の査察結果、査察予定の情報を共有するプログラムであり、実際に交換した報告書の数、ジョイントインスペクションの数等の報告があった。

・Enhance quality assurance of API manufacturers について
EMA, TGA, FDA で原薬の品質確保について協力する活動として、International Summit of Heads of Medicines Agencies（EMA, TGA, FDA）という会議を開いている。これまでに 3 回開催されている（ただし、インフォーマルな会議とのこと）。次回は 11 月ワシントンで開催予定であり、これに前後して TGA と FDA のみで限定したメンバーで打ち合わせを行う予定とのこと。

本会議では、

- ・API 製造所に対する製剤製造所の責任（audit report 等）のあり方の検討
- ・当局の joint inspection を増やす検討
- ・API 製造所が多い国の査察官の教育等

について討議している模様。

フランスのモレナス氏からは、「自身は招待を PICS の議長として受けているが今回の summit に誰が参加するのか不明であり、そのような会合には参加しづらい」との発言もあり、又、EMA 事務局からも会議の性格を把握できていないようであった。

・EU-FDA ジョイントオーデイトプログラムについて

EU-FDA のジョイントオーデイト（同時申請された品目の承認前査察）は、これまでに 2 回実施されている。査察の同等性を確認するためには、RTR の取り扱い等複雑な手順が含まれた承認前査察よりも、ルーチン GMP、原薬等シンプルなものにすべきとの意見が挙げられていた。

この合同査察に参加した MHRA、Ian Thrussel 氏（ICH Q10 メンバー）の詳細な解説によれば、

—リード役の FDA には、事前の打ち合わせを要望したが、断られ、結局、開始直前ホテルロビーではじめて会うような状態であった。

—調査が英国内であったので、EU は承認前査察目的だけ、FDA は承認前査察と通常査察の両方が目的であった。したがって、やりにくかった。

—4 班に分かれた査察になったため、受け先には迷惑をかけたと思う。

—FDA、EU とも査察結果に大きな問題は無かった。

とのことであった。

以上



PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME

PIC/S 1/95 (Rev. 4)
19 November 2007

**PHARMACEUTICAL INSPECTION
CO-OPERATION SCHEME**

© PIC/S November 2007
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised,
provided that the source is acknowledged.

PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME (PIC/S)

PIC SCHEME

1. The Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (hereinafter referred to as “Scheme”) is hereby established as an Association under the Swiss Code of Civil Law (Art. 60 ff). For registration purpose, the Scheme shall be referred to as “Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme – Association de Droit Suisse”.
2. For the purpose of this Scheme "medicinal product" means:
 - (a) any pharmaceutical ¹, medicine or similar product intended for human or veterinary use which is subject to control by health legislation in the manufacturing country or in the importing country, and
 - (b) any active pharmaceutical ingredient ² (API) or excipient which the manufacturer uses in the manufacture of a product referred to in subparagraph (a) above.

I. Purpose of the Scheme

3. The purpose of this Scheme is, with due regard to public health,
 - a) to pursue and strengthen the co-operation established between the Participating Authorities in the field of inspection related to the manufacture of medicinal products and associated activities with a view to maintaining the mutual confidence and promoting quality assurance of inspections,
 - b) to provide the framework for the sharing of information and experience on a voluntary basis,
 - c) to co-ordinate mutual training for inspectors and for other technical experts in related fields,
 - d) to continue common efforts towards the improvement and harmonisation of technical standards and procedures regarding the inspection of the manufacture of medicinal products and the testing of medicinal products by official control laboratories,

¹ Also referred to as “dosage form” or “drug product”

² Also referred to as “drug substance”

- e) to continue common efforts for the development, harmonisation and maintenance of Good Manufacturing Practice (GMP), and
- f) to extend the co-operation to other competent authorities having the national arrangements necessary to apply equivalent standards and procedures with a view to contributing to global harmonisation.

II. Participating Authorities ³

4. This Scheme is open for participation by competent authorities (hereinafter referred to as “Participating Authorities”) having the arrangements necessary to apply an inspection system comparable to that referred to in this Scheme and whose requirements and procedures could ensure the proper implementation of the Scheme and contribute to its effective operation.

5. The Participating Authorities should in particular ensure that:

- (a) the inspectors in their service have appropriate qualifications and experience for the tasks to be undertaken by them,
- (b) the inspectors and/or the control laboratories have the power to call for the submission of quality control records and, where appropriate, samples relating to any batch of any medicinal products,
- (c) the inspectorate utilises the PIC/S GMP Guide ⁴ (or equivalent) as well as other current guides, guidelines, explanatory notes and recommendations, adopted under the Scheme and available at <http://www.picscheme.org>, as the basis for inspections and authorisation of manufacturers,
- (d) the operation of the inspectorate is subject to a system of quality management aimed at ensuring the maintenance of necessary standards ⁵.

6. The inspection system of each Participating Authority shall be re-evaluated on a regular basis in line with the PIC/S Joint Reassessment Programme ⁶ or equivalent programmes ⁷.

³ The Participating Authorities are listed in document PS/INF 21/2002.

⁴ See PE 009

⁵ See the PIC/S Recommendation on Quality System Requirements for Pharmaceutical Inspectorates (PI 002)

⁶ See PS/W 9/2000

⁷ E.g. the EU Heads of Agencies “Joint Audit Programme”

III. Organisation

7. The effective operation and application of the Scheme shall be ensured by the PIC/S Committee, the Executive Bureau and the Secretariat.

The PIC/S Committee

8. A permanent Committee composed of representatives of the Participating Authorities shall meet whenever necessary but at least once a year in order to:

- (a) consider measures for achieving the appropriate and effective operation of the Scheme,
- (b) make recommendations and proposals for the amendment, up-dating and improvement of standards of good manufacturing practice currently applied under the Scheme,
- (c) promote co-operation between the competent authorities to facilitate the application of the Scheme,
- (d) exchange information and experience on means and methods for achieving uniform and effective inspections,
- (e) promote quality assurance of inspections and quality systems for inspectorates,
- (f) promote mutual training for inspectors by means of e.g.:
 - seminars dealing with the state of the art of GMP knowledge in all necessary fields, and
 - joint visits for the harmonisation of inspections
- (g) promote the exchange of experience in relation to GMP for special categories of medicinal products e.g. human blood and tissue, medicinal gases, hospital pharmacy, biotechnologically manufactured medicinal products,
- (h) promote the exchange of experience between, and mutual training for, personnel of official control laboratories,
- (i) discuss and decide on the participation of competent authorities of other countries,
- (j) make proposals for amendments to the Scheme,
- (k) contribute to the development of new Guides and Guidance documents applicable to GMP e.g. for different types of manufacture⁸,
- (l) promote global harmonisation of GMP,

⁸ In the exercise of these functions account shall be taken, where appropriate, of current technical developments and work.

- (m) adopt annual budgets and approve financial accounts in line with financial procedures,
- (n) elect the Executive Bureau,
- (o) negotiate and conclude agreements.

9. The Committee shall adopt its own rules of procedure ⁹ as well as financial procedures ¹⁰.

10. Associated Partners may be invited to attend Committee meetings ¹¹. The Committee may also invite representatives from inspectorates, which are in the process of acceding to the Scheme, to attend meetings as guests.

The PIC/S Executive Bureau

11. The Executive Bureau shall meet in-between meetings of the Committee and as often as necessary in order to:

- (a) prepare meetings of the Committee,
- (b) implement the Committee's decisions and recommendations,
- (c) monitor the Scheme's activities, including its financial situation, and
- (d) prepare the annual budget.

12. The composition and election of the Executive Bureau are defined in the rules of procedure referred to in paragraph 9.

The PIC/S Secretariat

13. A Secretariat shall be appointed by the Committee to deal with the services and meeting facilities. It may also provide secretariat services to other organisations.

IV. Amendments

14. This Scheme may be amended by unanimous consent of the Participating Authorities.

⁹ See PH/PS 9/97

¹⁰ See PS/W 1/2004

¹¹ See Guidelines on Partnership (PS/W 19/2006)

V. Accession

15. A request for participation in the PIC Scheme, expressing willingness to accept the Scheme, shall be addressed to the Secretariat together with detailed information on:

- (a) the national laws regulating the manufacture and control of medicinal products,
- (b) the national GMP rules applied to the manufacture of medicinal products,
- (c) the national inspection system with regard to the control of the manufacture of medicinal products,
- (d) the structure and organisation of the inspectorate and their quality system, as well as
- (e) any other relevant information which could help the Participating Authorities in the understanding of the whole system.

16. The Secretariat shall notify all Participating Authorities of the request and circulate the relevant information received.

17. The provisions contained in the Guidelines for Accession to the PIC Scheme¹² shall be followed.

18. The Committee shall decide on the participation of an authority in this Scheme. Such decision requires the consent of all Participating Authorities.

19. The participation shall become effective on a date determined by the Committee.

20. The Secretariat shall communicate the effective date of the participation to all parties concerned.

VI. Withdrawal

21. A Participating Authority may withdraw from this Scheme by giving three months' notice in writing to the Secretariat, which shall notify all the other Participating Authorities.

VII. Suspension

22. If one of the Participating Authorities does not fulfil any more the requirements of the Scheme or does not participate in the meetings and in the financing of the Scheme, the Committee may decide to suspend the operation of the Scheme in relation to that Authority for a given period during which the Authority in question should take appropriate action to remedy the situation. If at the end of this period the situation has not changed satisfactorily, the Committee may, with the consent of all other

¹² See PIC/S 1/98

Participating Authorities, decide to exclude the Authority concerned from the Scheme with immediate effect.

VIII. Termination

23. The Participating Authorities may decide to terminate the Scheme by unanimous consent. In that case, the remaining assets of the Scheme shall be returned to them according to the last key applied for membership fees.

IX. Reorganisation

24. The PIC/S Committee shall examine on a case-by-case basis the reorganisation of Participating Authorities, notably in the case of merger with or separation from another Authority. The examination should take into account whether an Authority emerging from such reorganisation (i) is the legal successors of the previously competent Authority; (ii) is fully competent (in accordance with paragraph 4 above); and (iii) has retained the Quality System and Staff (in accordance with paragraph 5 above).

25. Authorities emerging from a reorganisation, which are competent in accordance with paragraph 4 above, will be either reassessed under the PIC/S Joint Reassessment Programme (or equivalent) or invited to apply for PIC/S membership.

X. Sharing of information

26. This Chapter applies to manufacturers of medicinal products¹³, as defined in paragraph 2 of the present Scheme, which have been inspected by a Participating Authority regardless of the location of the manufacturing site.

27. The sharing of information under this Scheme shall be fully voluntary. There is no obligation for a Participating Authority to share information under this Scheme with another Participating Authority.

28. The aim of sharing information under the Scheme is to facilitate the risk management made by each Participating Authority on whether to carry out or not an inspection. It gives Participating Authorities the possibility to share in confidence information on whether medicinal products have been produced in accordance with the GMP requirements applied under this Scheme.

29. Information shared under this Scheme is not binding for the Participating Authority which has requested it. Each Participating Authority shall remain competent on how to use the shared information. There is no obligation to accept the conclusions from another Participating Authority under this Scheme.

¹³ Including APIs

30. The sharing of information under the Scheme shall be subject to national law, supranational law (e.g. EU or ASEAN Treaties) and other legally binding agreements (e.g. EU – Third Country MRA).
31. It shall not affect the exchange of GMP certificates (i) between the Participating Authorities of countries party to ASEAN or the European Economic Area (EEA) and (ii) between the latter and their respective Mutual Recognition Agreement (MRA) partners.
32. Upon written request, the following information is shared under the Scheme on a purely voluntary basis: GMP compliance, inspection report (for the format, see PI 013), corrective actions, plan of a company, correspondence, follow-up, etc.
33. Information shared under this Scheme shall not extend to:
- (a) data concerning financial and commercial matters;
 - (b) data concerning technical "know-how" (trade secret);
 - (c) data concerning research information;
 - (d) personal data other than those relating to the duties of the persons concerned;
 - (e) information related to an official investigation which may jeopardise enforcement activities.

XI. Rapid Alerts and Recalls arising from Quality Defects

34. If a Participating Authority discovers in the course of its inspection duties, or otherwise, particular circumstances which cause a medicinal product to be of imminent and serious danger to the public, it shall immediately communicate its findings to the Participating Authorities ¹⁴.

XII. Revenues

35. PIC/S' revenues normally consist of:
- annual membership contributions from Participating Authorities,
 - voluntary donations,
 - revenues from special services.
36. PIC/S accounts shall normally be audited annually.

¹⁴ i.e. in accordance with PI 010



**PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME**

PI 002-3
25 September 2007

**RECOMMENDATION
ON**

**QUALITY SYSTEM REQUIREMENTS
FOR PHARMACEUTICAL INSPECTORATES**

© PIC/S September 2007
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised,
provided that the source is acknowledged.

Editor: PIC/S Secretariat

e-mail: info@picscheme.org

web site: <http://www.picscheme.org>

TABLE OF CONTENTS

	Page
1. Document history	1
2. Introduction	1
3. Purpose.....	2
4. Scope.....	2
5. Definitions	2
6. Quality Manual	3
7. Administrative Structure	3
8. Organisation and Management	4
9. Documentation and Change Control	4
10. Records.....	5
11. Inspection Procedures.....	5
12. Inspections Resources	6
13. Internal Audit.....	6
14. Quality Improvement and Corrective/Preventive Action.....	6
15. Complaints	7
16. Issue and Withdrawal of Licences and GMP certificates	7
17. Handling Suspected Quality Defects and Rapid Alert System	8
18. Liaison with the Official Medicine Control Laboratory (OMCL).....	8
19. Sub-Contracting and Assessing	8
20. Publications.....	9
21. Revision history.....	9

1. DOCUMENT HISTORY

Adopted by the PIC/S Committee on	24 October 2000
Entry into force of PI 002-1 on	1 January 2001
Entry into force of PI 002-2 on	1 October 2004

2. INTRODUCTION

- 2.1 One of the main purposes of the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme is to facilitate the exchange of information on national inspections in respect of the manufacture and, where relevant, wholesale distribution of medicinal products. The general requirements for National Pharmaceutical Inspectorates are to fulfil the requirements of National Legislation and of the relevant EU Directives for EU/EEA countries. Specific obligations of inspections as contained in national law and if any European Directives (for the EU/EEA countries), must be included in the National Inspectorate's quality systems.
- 2.2 This document outlines the quality system requirements for GMP Pharmaceutical Inspectorates. It is intended that each GMP Pharmaceutical Inspectorate uses the document as the basis for developing and implementing its own quality system and for preparing its own quality manual. In addition to providing a basis for self-assessment and a reference document for use by external assessors, establishing and maintaining an effective quality system will generate confidence within and between GMP National Pharmaceutical Inspectorates in the assessment of compliance with good manufacturing practice and/or good wholesale distribution practice.
- 2.3 National GMP Pharmaceutical Inspectorates, the European Commission (EC), the European Medicines Agency (EMA) and the Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme (PIC/S) should co-operate with one another in exchanging experiences in the maintenance and operation of quality systems and in the further development of this document.
- 2.4 Only on a voluntary basis, this document could be useful for other inspectorates assessing compliance with GXP or for the inspection of pharmacies.
- 2.5 In preparing this text, the following documents were used (or noted):
- | | |
|-----------------|---|
| EN 45004 : 1995 | General criteria for the operation of various types of bodies performing inspections; |
| EN 45012 : 1998 | General requirements for bodies operating assessment and certification/ registration of quality system; |
| ISO 9001-2000 | Quality management systems-Requirements; |
| ISO 9004-2000 | Quality management systems: guidelines for performance improvements; |

ISO 19011 : 2002	Guidelines for quality and/ or environmental managerial systems auditing;
PI 002-1 : 2000	PIC/S Recommendations on quality system requirements for pharmaceutical inspectorates;
October 2003	EU Revised Compilation of Community procedures on administrative collaboration and harmonisation of inspections;
1998	Proceedings of the PIC-PIC/S seminar on quality systems for pharmaceutical inspectorates.

3. PURPOSE

- 3.1 The primary purpose of a quality system is to ensure that adequate quality standards are maintained. The purpose of adopting a common standard for quality system requirements is to achieve consistency in inspection standards between GMP National Pharmaceutical Inspectorates and thus to facilitate mutual recognition of and mutual confidence between those Inspectorates. This standard should help facilitate the implementation of the EEA Joint Audit Programme and PIC/S Joint Re-assessment Programme.
- 3.2 Each GMP national inspection service should use this document as the basis for developing its own quality system, so that inspection activities within each inspection service are carried out in accordance with a system which is compatible with systems of the other Participating Authorities.

4. SCOPE

- 4.1 This document specifies the quality system requirements for National pharmaceutical inspection services concerned with good manufacturing practice activities.
- 4.2 Where wholesale inspections are required by national legislation to be carried out by GMP National Pharmaceutical Inspectorate Service, this document specifies the quality system requirements for National Pharmaceutical Inspection Services competent for the inspection of good wholesale distribution practice of medicinal products.
- 4.3 The quality system should include all activities involved in the GMP inspection process.

5. DEFINITIONS

- 5.1 Quality system: The sum of all that is necessary to implement an organisation's quality policy and meet quality objectives. It includes organisation structure, responsibilities, procedures, systems, processes and resources. Typically these features will be addressed in different kinds of documents as the quality manual and documented procedures, modus operandi etc

- 5.2 Quality Indicators Selected data intended to be periodically observed to assist in assessing trends in performance.
- 5.3 Pharmaceutical Inspectorate The National body responsible for co-ordinating and carrying out GMP inspections, including inspections of pharmaceutical manufacturers and/or wholesale distributors. If relevant, this could include making decisions concerning the issue or withdrawal of establishment licences or authorisations for their activities, the issue or withdrawal of GMP certificates, providing advice and handling suspected quality defects.
- 5.4 Licence: For the purposes of this document, a licence is defined as an authorisation to manufacture and/or distribute medicinal products

6. QUALITY MANUAL

- 6.1 The Pharmaceutical Inspectorate should prepare and maintain a quality manual covering the elements described in this document. It is for each Pharmaceutical Inspectorate to decide on the format and style of their quality manual, but it must include, or make reference to, the quality system procedures which define the activities of the Inspectorate and the arrangements for maintaining the quality system. The reference used to complete it (as ISO or EN norms) must be quoted too.

7. ADMINISTRATIVE STRUCTURE

- 7.1 The structure, membership and operation of the GMP Pharmaceutical Inspectorate should be such as to enable it to meet the objectives of quality management and to ensure that impartiality is safeguarded.
- 7.2 The personnel of the inspection service, including sub-contracted personnel and experts, should be free from any commercial, financial and other pressures which might affect their judgement and freedom to act. The Pharmaceutical Inspectorate should ensure that persons or organisations external to the inspection organisation cannot influence the result of inspections. The system for obtaining fees should not improperly influence the inspection procedure. Rules for deontology, ethics, conflict of interest and improper influence should be clearly defined.
- 7.3 The relationship of the Pharmaceutical Inspectorate to other agencies and to other organisations within and outside the Inspectorate should be described where relevant.
- 7.4 The Pharmaceutical Inspectorate should implement a policy which distinguishes between the process of inspection and that of issuing a manufacturing licence.
- 7.5 Where relevant, the Pharmaceutical Inspectorate should implement a policy which distinguishes between the process of inspection and that of providing an advisory service. This service should be of benefit to all of industry and not solely to individual organisations.

8. ORGANISATION AND MANAGEMENT

- 8.1 Senior management of the Pharmaceutical Inspectorate should make a formal commitment to support the recommended principles embodied in this document by ensuring that the quality policy of the Inspectorate is documented, that it is relevant to the objectives of that organisation and that it is implemented.
- 8.2 The responsibility, authority and reporting structure of the Pharmaceutical Inspectorate should be clearly defined and documented. The structure should be defined in organisation charts and should be supported by written job descriptions for each member of staff.
- 8.3 There should be nominated an appropriately qualified and experienced person or persons with responsibility to carry out the quality assurance function, including implementing and maintaining the quality system. This person should have direct access to senior management.
- 8.4 The Pharmaceutical Inspectorate should have sufficient resources at all levels to enable it to meet its objectives effectively and efficiently. Senior management should ensure that all personnel are competent and qualified to carry out their assigned duties and that they receive appropriate training. Such training should be documented and its effectiveness assessed periodically.
- 8.5 There should be a system for periodic management review of the quality system. Such reviews should be documented and records should be retained for a defined period.

9. DOCUMENTATION AND CHANGE CONTROL

- 9.1 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain a system for the control of all documentation relating to the inspection system. This should include policies, procedures, guidelines and any documents of external origin such as regulations and directives which may direct the activities of the Inspectorate or influence the quality of its operations.
- 9.2 The document control system should ensure that documents are authorised by appropriate persons prior to issue and that only current versions are held by nominated individuals. A record of all relevant documents and document holders should be maintained. The system should ensure that superseded documents are withdrawn from use. Superseded documents should be retained for an appropriate and defined period.
- 9.3 The documentation system should ensure that any changes to documents are made in a controlled manner and are properly authorised. There should be a means of identifying changes in individual documents.

10. RECORDS

- 10.1 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain a system of records relating to its activities which complies with any existing regulations. If relevant, the system should include documents received from licence applicants and licence holders as appropriate.
- 10.2 Records shall provide detailed information about the planning and scheduling of inspections, the way in which each inspection is to be conducted, a description of the inspection process, follow-up activities and recommendations to the body responsible for issuing licences.
- 10.3 All records should be handled in such a way as to prevent their damage or loss and should be retained for an adequate period consistent with any legal requirements. All records should be maintained in confidence to the inspected party unless otherwise required under freedom of information legislation, or unless required under exchange of information procedures and arrangements between National Pharmaceutical Inspectorates, the EU/EEA, the EMEA and Mutual Recognition Agreement (MRA) partners.

11. INSPECTION PROCEDURES

- 11.1 The Pharmaceutical Inspectorate should conduct repeated inspections of manufacturers and/ or wholesale distributors and should issue inspection reports in accordance with National or European Community requirements as appropriate.
- 11.2 The Pharmaceutical Inspectorate should have the documented procedures and resources to enable inspection of manufacturing and wholesale distribution operations to be carried out in accordance with the official guidelines and National legislation and in accordance with a formal inspection plan. All instructions, standards or written procedures, worksheets, check lists and reference data relevant to the work of the Pharmaceutical Inspectorate should be maintained up-to-date and be readily available to staff.
- 11.3 When more than one inspector is involved in an inspection, a lead inspector should be appointed to co-ordinate inspection activities. The inspection report should normally be prepared by the lead inspector and should be agreed by all participating inspectors.
- 11.4 Inspection report format should be in compliance with the PIC/S procedure or European model.
- 11.5 Report should follow the procedure above. The inspection report should be sent to the responsible person of the inspected company (preferably the authorised person or qualified person). The lead inspector and all concerned inspectors should participate in assessing the eventual reply or replies to determine the appropriateness of corrective actions and the GMP status of the company.
- 11.6 Observations and/or data obtained in the course of inspections should be recorded in a timely manner to prevent loss of relevant information.
- 11.7 Completed inspections should be reviewed to ensure that the requirements are met.

12. INSPECTION RESOURCES

12.1 Personnel

- 12.1.1 The Pharmaceutical Inspectorate should possess the required personnel, expertise and other resources to perform inspections of manufacturers and/ or wholesale distributors to determine their compliance with the principles and guidelines of current good practices and with the relevant legislation.
- 12.1.2 The staff responsible for inspections should have appropriate qualifications, training, experience and knowledge of the inspection process. They should have the ability to make professional judgements as to the conformance of the inspected party with the requirements of good practices and the relevant legislation and be able to apply an appropriate degree of risk assessment. They should have knowledge of current technology, including computerised systems and information technology.
- 12.1.3 The Pharmaceutical Inspectorate should establish a documented system for recruiting and training its personnel and should carry out a regular review of the training received and the training needs for each member of staff. Individual training and qualification records should be maintained.

12.2 Resources and equipment

- 12.2.1 The Pharmaceutical Inspectorate should have available the necessary resources and equipment to enable it to carry out its obligations effectively and efficiently.

13. INTERNAL AUDIT

- 13.1 The Pharmaceutical Inspectorate should carry out and document periodic internal audits of its operations to assess compliance with the requirements of the quality system. Results of internal audits and associated corrective actions should be reviewed as part of the management review process.
- 13.2 Internal audit processes and documents, auditors qualifications should be clearly defined (e.g. reference to ISO 19011 : 2002).
- 13.3 Internal audit records should be retained for a defined period.

14. QUALITY IMPROVEMENT AND CORRECTIVE/PREVENTIVE ACTION

14.1 Quality indicators

- 14.1.1 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain quality indicators related to its activities notably in the area of timeframe mentioned in existing EU or national regulations (e.g. licensing system for manufacturing or marketing authorizations) and/ or documentation (e.g. writing reports).

- 14.1.2 Quality indicators should be reviewed as part of the management review process.
- 14.2 Corrective/ preventive action
 - 14.2.1 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain a procedure for the investigation of non-compliances with the quality system which are identified through internal or external audit of its activities. The procedure should include the prescribing, implementation and verification of corrective action. The procedure should cover also corrective actions arising from the investigation of complaints and other observations relating to the activities of the Inspectorate.
 - 14.2.2 The system should include a description of the steps to be taken in assessing the need for quality improvement and preventive action.
 - 14.2.3 Corrective and preventive actions should be documented and records should be retained for a defined period.

15. COMPLAINTS

- 15.1 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain a procedure for dealing with complaints relating to its activities, or those of its personnel, and any contracted persons or organisations. The procedure should describe the application and verification of corrective action arising from the investigation of complaints.
- 15.2 Records should be maintained of all complaints received and actions taken and should be retained for a defined period.

16. ISSUE AND WITHDRAWAL OF LICENCES AND GMP CERTIFICATES

- 16.1 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain a system for the issue and withdrawal of licences and GMP certificates, or for advising about the issue and withdrawal of licences and GMP certificates, as appropriate.
- 16.2 Licence and GMP certificate applications should be assessed and determined in a timely manner and within any time limits imposed by National or European Community requirements. Where time limits are imposed, inspection activities should be included in the total time taken to determine the application.
- 16.3 There should be a documented system for taking appropriate action against a licence / or a GMP certificate notably in the event of an adverse inspection report. The system should include descriptions of the actions available to the Inspectorate; such actions may include suspension or revocation of the licence and/or the GMP certificate(s). There should be a system for assessing compliance of an organisation with imposed licensing action.
- 16.4 The system should include a description of the appeals procedure available to licence holders.

- 16.5 If the licensing system is not part of the Pharmaceutical Inspectorate, the latter should establish and maintain defined liaison with it to obtain and guarantee targets quoted in paragraphs 16.1 to 16.3.

17. HANDLING SUSPECTED QUALITY DEFECTS AND RAPID ALERT SYSTEM

- 17.1 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain a system for handling of reports of suspected quality defects in medicinal products as defined in a related Standard Operating Procedure or the related Community procedure.
- 17.2 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain a system for issuing Rapid Alert as defined in a related Standard Operating Procedure or the related Community procedure.
- 17.3 The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain an updated list of all performed recalls.
- 17.4 If the organization in charge of handling suspected quality defects and rapid alert system is not part of the Pharmaceutical Inspectorate, the latter should establish and maintain defined liaison with it to obtain and guarantee targets quoted in paragraphs 17.1 and 17.2.

18 LIAISON WITH THE OFFICIAL MEDICINE CONTROL LABORATORY (OMCL)

The Pharmaceutical Inspectorate should establish and maintain defined liaison with the OMCL(s) of its own Participating Authority in order to exchange information concerning the quality of medicinal products existing on the national market. In particular, an SOP should define sampling processes for starting material and medicinal products.

19. SUB-CONTRACTING AND ASSESSING

- 19.1 The Pharmaceutical Inspectorate should normally carry out the GMP inspections for which it is responsible and whilst it may sub-contract some of its work it cannot sub-contract any of its accountability. Sub-contracted personnel or experts may be employed as part of an inspection team to assist or advise in a technical capacity, but that team should normally be led by a GMP lead inspector. Sub-contracted personnel should be bound by the requirements of the quality system and there should be a written contractual agreement between the parties.
- 19.2 Persons or organisations to whom inspection activities are contracted out and experts should be free from any commercial or financial pressures which might affect their freedom to act. They should follow defined rules to avoid conflict of interests and regarding ethic and deontology. Senior management of the Pharmaceutical Inspectorate should ensure that these persons are appropriately qualified and experienced and that they are independent of any organisations which they might be asked to inspect.

20. PUBLICATIONS

- 20.1 The Pharmaceutical Inspectorate should have at its disposal an updated list of licensed manufacturers and/ or wholesale distributors. The list should be made available to authorised bodies when requested.

21 REVISION HISTORY

Date	Version Number	Reasons for revision
15.06.2004	PI 002-2	Amendment made to bring PIC/S recommendation in line with the EU document on quality system requirements; deletion of the Appendix (guidelines for documenting a quality manual); change in the Editor's co-ordinates.
25.09.2007	PI 002-3	Change in the Editor's co-ordinates.



**PHARMACEUTICAL INSPECTION CONVENTION
PHARMACEUTICAL INSPECTION CO-OPERATION SCHEME**

PI 013-3
1 Annex
25 September 2007

STANDARD OPERATING PROCEDURE

PIC/S INSPECTION REPORT FORMAT

© PIC/S September 2007
Reproduction prohibited for commercial purposes.
Reproduction for internal use is authorised,
provided that the source is acknowledged.

Editor: PIC/S Secretariat

e-mail: info@picscheme.org

web site: <http://www.picscheme.org>

TABLE OF CONTENTS

		Page
1.	Document history	1
2.	Introduction	1
3.	Purpose	1
4.	Scope.....	2
5.	Revision history.....	2

1. DOCUMENT HISTORY

Adoption by Committee	8 October 2002
Entry into Force	1 November 2002

2. INTRODUCTION

- 2.1 The PIC/S Inspection Report provides a summary of the GMP inspection activities undertaken, observations made during the inspection, deficiencies noted during the inspection, any product samples taken, assessment of the Site Master File, the inspector's summary and conclusions.
- 2.2 The format for the PIC/S Inspection Report is attached at Annex 1 of this SOP.
- 2.3 The format of PIC/S Inspection Report is consistent with the format used for the preparation of an EC Inspection Report, but modified for use by non-EC members of PIC/S. An alternative format that contains equivalent information may be used.
- 2.4 This SOP replaces documents PH 8/92 and PH 6/91 which were previously used for the preparation of PIC inspection reports.

3. PURPOSE

- 3.1 This document provides guidance on the format to be used for the preparation of PIC/S inspection reports.
- 3.2 The format used for PIC/S inspection reports is consistent with the format for EC inspection reports.

4. SCOPE

- 4.1 This SOP is for use by non-EC members of PIC/S. However, alternative formats (e.g used by EU Members) that contain equivalent information may be used.

5. REVISION HISTORY

Date	Version Number	Reasons for revision
1 July 2004	PI 013-2	Change in the Editor's co-ordinates
25 September 2007	PI 013-3	Change in the Editor's co-ordinates

ANNEX: PIC/S INSPECTION REPORT

PIC/S INSPECTION REPORT

GMP Inspector's Information

Inspected site(s):	<i>Name and full address of the Inspected site</i>	
Activities carried out by company	<i>Manufacture of Active Ingredient</i>	<input type="checkbox"/>
	<i>Manufacture of Finished Medicinal Product</i>	<input type="checkbox"/>
	<i>Manufacture of Intermediate or bulk</i>	<input type="checkbox"/>
	<i>Packaging</i>	<input type="checkbox"/>
	<i>Importing</i>	<input type="checkbox"/>
	<i>Laboratory Testing</i>	<input type="checkbox"/>
	<i>Batch Control and Batch Release</i>	<input type="checkbox"/>
	<i>Other _____</i>	<input type="checkbox"/>
Inspection date(s):	<i>Date(s), month, year</i>	
Inspector(s):	<i>Name of the inspector(s),</i>	
	<i>Name of expert / assessor (if applicable)</i>	
	<i>Name of the Competent Authority(ies).</i>	
References:	<i>Reference Number of Marketing and / or Manufacturing Authorisations</i>	
	<i>Inspection reference number(s). (If applicable)</i>	
Introduction:	<i>Short description of the company and the activities of the company.</i>	
	<i>For inspections in non-PIC/S countries it should be stated whether the Competent Authority of the country, where the inspection took place, was informed of the inspection and whether the Competent Authority took part in the inspection.</i>	
	<i>Date of previous inspection</i>	
	<i>Names of Inspectors involved in previous inspection</i>	
	<i>Major changes since the previous inspections</i>	
Brief report of the inspection activities undertaken:		
Scope of Inspection:	<i>Short description of the inspection (Product related inspection and/or General GMP inspection). The reason for the inspection should be specified (e.g. new marketing application, routine, investigation of product defect)</i>	
Inspected area(s):	<i>Each inspected area should be specified.</i>	
Personnel met during the inspection:	<i>The names and titles of key personnel met, should be specified (listed in annex)</i>	

Inspectors Team's findings and observations relevant to the inspection; and deficiencies:	<i>Relevant headings from the PIC/S GMP Guide. New headings may be introduced as relevant. This section can link the findings to the deficiencies and used to explain classification.</i>
<i>Headings to be used</i>	<p>Quality Management</p> <p>Personnel</p> <p>Premises and Equipment</p> <p>Documentation</p> <p>Production</p> <p>Quality Control</p> <p>Contract Manufacture and Analysis</p> <p>Complaints and Product Recall</p> <p>Self Inspection</p>
<i>Distribution and Shipment</i>	e.g. Compliance with Good Distribution Practice
<i>Questions raised relating to the assessment of a marketing application</i>	e.g. Pre- authorisation Inspections
<i>Other specific issues identified</i>	e.g. Relevant future changes announced by company
<i>Site Master File (SMF)</i>	Assessment of SMF if any; date of SMF
Miscellaneous:	
Samples taken	
Distribution of Report	
Annexes attached:	<i>List of any annexes attached</i>
List of Deficiencies classified into critical, major and others:	<p><i>All deficiencies should be listed and the relevant reference to the PIC/S GMP Guide and other relevant PIC/S Guidelines should be mentioned.</i></p> <p><i>All deficiencies found should be listed even if corrective action has taken place straight away.</i></p> <p><i>If the deficiencies are related to the assessment of the marketing application, this should be clearly stated.</i></p> <p><i>The company should be asked to inform the Inspectorate about the progress of the corrected actions and a proposed time schedule for corrections.</i></p>

Recommendations	<i>To the Committee requesting the Inspection or to the Competent / Enforcement Authority for the site inspected</i>
Summary and conclusions:	<i>The Inspection Team should state if the Company operates in accordance with the PIC/S GMP Guide and mention any other item to alert requesting authority.</i>
Name(s) Signatures(s) Organisation(s) Date:	<i>The Inspection Report should be signed and dated by the Inspector(s)/Assessors who participated in the Inspection.</i>

**DEFINITION OF DEFICIENCIES
TO BE USED IN PIC/S INSPECTION REPORT**

1. CRITICAL DEFICIENCY

A deficiency which has produced, or leads to a significant risk of producing either a product which is harmful to the human or veterinary patient or a product which could result in a harmful residue in a food producing animal.

2. MAJOR DEFICIENCY

A non-critical deficiency:

which has produced or may produce a product, which does not comply with its marketing authorisation;

or

which indicates a major deviation from PIC/S Good Manufacturing Practice;

or

(within PIC/S) which indicates a major deviation from the terms of the manufacturing authorisation;

or

which indicates a failure to carry out satisfactory procedures for release of batches or (within PIC/S) a failure of the authorised person to fulfil his/her required duties;

or

a combination of several “other” deficiencies, none of which on their own may be major, but which may together represent a major deficiency and should be explained and reported as such.

3. OTHER DEFICIENCY

A deficiency which cannot be classified as either critical or major, but which indicates a departure from good manufacturing practice.

(A deficiency may be “other” either because it is judged as minor, or because there is insufficient information to classify it as major or critical)



医薬品査察協定
医薬品製造査察共同機構

PI 002-3
2007年9月25日

医薬品査察当局の品質システム要求事
項に関する推奨事項

©PIC/S 2007年9月
商業目的での複製を禁ずる。
但し、利用者が確認できる場合に限り
内部利用を目的とした複製を認める。

編集者： PIC/S 事務局

電子メール： info@picscheme.org

ウェブサイト： <http://www.picscheme.org>

目次

	ページ
1. 文書履歴.....	1
2. 緒言.....	1
3. 目的.....	2
4. 適用範囲.....	2
5. 定義.....	3
6. 品質マニュアル.....	4
7. 管理組織.....	4
8. 組織及び管理.....	4
9. 文書化及び変更管理.....	5
10. 記録.....	5
11. 査察手順.....	6
12. 査察資源.....	6
13. 自己点検.....	7
14. 業務品質の改善及び是正/予防措置.....	7
15. クレーム.....	8
16. 許可及び GMP 証明の発行及び取り消し.....	8
17. 品質不適合が疑われる場合の処置と即時警告システム.....	9
18. 公的医薬品管理試験施設との連携.....	9
19. 委託及び評価.....	9
20. 公表.....	9
21. 改訂履歴.....	10

1. 文書履歴

PIC/S 委員会による承認	2000年10月24日
PI 002-1 の発効	2001年1月1日
PI 002-2 の発効	2004年10月1日

2. 緒言

- 2.1 医薬品製造査察共同機構(PIC/S)の主要目的の一つは、医薬品の製造及び、該当する場合には卸売業者に対して国が行う査察についての情報交換を促進することである。査察当局に対する PIC/S の一般的な要求事項は、自国の法規制の要求項目を満たすこと、EU/EEA 諸国においては該当する EU 指令の要求項目を満たすことである。自国の法律に基づく義務、EU/EEA 諸国においては EU 指令に何らかの義務が存在する場合、それらを各国毎の品質システムに組み込まなければならない。
- 2.2 本文書は、医薬品の GMP 査察当局の品質システムについて規定する。医薬品 GMP 査察当局が各々の品質システムを構築、実施し、品質マニュアルを作成する際、本文書を根拠に行うことができる。効果的な品質システムを確立・維持することで、自己点検を行う際の指標とすることができ、又外部評価者が品質マニュアルを参照することができる。更に、各当局で行う GMP、Good wholesale distribution practice への適合性評価に対し、当局内部、及び当局相互間で査察に対する信頼が生まれる。
- 2.3 GMP 査察当局、欧州委員会 (EC)、欧州医薬品庁 (EMA) 及び PIC/S は互いに協力して品質システムの維持、運営、そして本文書の活用の経験を交換しなければならない。
- 2.4 本文書を任意で、他分野の適合性査察又は薬局査察に活用することができる。
- 2.5 本文書の作成にあたり、以下の文書を使用した。(或いは注釈を付した。)

EN 45004:1995	査察を実施する各種機関の運営に関する一般的基準
EN 45012:1998	品質システムの評価及び認証/登録を行う機関に対する一般的要求事項
ISO 9001-2000	品質マネジメントシステムについての要求事項
ISO 9004-2000	品質マネジメントシステム：パフォーマンスの向上のためのガイドライン
ISO 19011:2002	品質及び/又は環境管理システムの監査に関するガイドライン
PI 002-1:2000	医薬品査察当局の品質システム要求事項に関する PIC/S の推奨事項
2003 年 10 月	査察の協力及びハーモナイゼーションについての EU 共同体手順集改訂版
1998 年	医薬品査察当局の品質システムに関する PIC-PIC/S セミナーの要旨集

3. 目的

- 3.1 品質システムの主要な目的は、適正な品質基準を確実に維持することである。各規制当局が品質システムの要求事項に対して共通の基準を用いることで、査察基準を均一にし、相互承認と相互信頼が促進される。又、EEA 合同監査プログラム及び PIC/S 合同再評価プログラムの導入を促進する助けになるであろう。
- 3.2 GMP 査察当局はこの文書を各々の品質システム構築のベースとして使用しなくてはならない。そのことで、各当局の査察業務が他の加盟当局と一貫性のあるシステムにより実施されることになる。

4. 適用範囲

- 4.1 本文書は、GMP 査察を行う医薬品査察当局の品質システムに対する要求事項について規定する。
- 4.2 国内法令により GMP 査察当局による卸売業の査察が要求される国においては、本文書は医薬品卸売販売業査察を行う当局の品質システムに対する要求事項を規定する。
- 4.3 GMP 査察の過程で生じる全ての業務を、品質システムに含めなければならない。

5. 定義

- 5.1 品質システム
(Quality System) ある組織の品質方針を実行し、品質目標を達成するために必要な項目を全て統合したもの。品質システムには、組織構造、責任体制、手順、システム、プロセス及び資源が含まれる。通常それらは、品質マニュアル、手順書、操作法等さまざまな種類の文書として提示される。
- 5.2 品質指標
(Quality Indicators) 組織の活動能力の傾向を評価する助けとして、定期的に観測することを意図して選定したデータ。
- 5.3 医薬品査察当局
(Pharmaceutical
Inspectorate) 医薬品製造業者及び/又は卸売販売業者の査察を含む GMP 査察を手配・実施する責任を負う国の機関。該当する場合には、製造業の許可の発行又は取消しの決定、製造業者の業務の許可、GMP 証明の発行又は取消しに関わる意思決定、助言の提供及び品質不適合の可能性がある場合の処理を行う。
- 5.4 許可 (Licence) 本文書においては、許可とは医薬品の製造及び流通の許可を意味する。

6. 品質マニュアル

- 6.1 医薬品査察当局は、本文書に記載した要素を網羅する品質マニュアルを作成・維持しなければならない。品質マニュアルの書式と形式については自由である。しかし、品質マニュアルには、当局の活動や品質システム維持体制について定めた品質システム手順書を含めるか、それらについて言及することが不可欠である。品質のマニュアル作成にあたる参考文献についても（ISO 又は EN 基準など）記載しなければならない。

7. 管理組織

- 7.1 医薬品 GMP 査察当局の組織構造、構成員、業務は品質マネジメントの目標に適合し、公平性が保証されるものでなければならない。
- 7.2 委託先や専門家を含めた査察業務に従事する人は、彼らの判断や自由な行動を阻害する可能性がある商業的、金銭的、その他のいかなる圧力からも影響をうけてはならない。医薬品査察当局は外部の人間や組織が査察の結果に対して影響を及ぼすことがないよう、注意しなければならない。査察料を徴収するシステムが査察手順に不適切な影響を及ぼすことがあってはならない。その為には、義務、倫理、利益相反、不適切な干渉に関する規定が明確に定められていなければならない。
- 7.3 該当する場合、査察当局内或いは外の他の機関、組織との関係について記載しなければならない。
- 7.4 医薬品査察当局は、査察プロセスと許可発行プロセスを区別する方針をとらなければならない。
- 7.5 該当する場合には、医薬品査察当局は、査察と相談業務を区別して実施する方針をとらなければならない。相談業務は個々の組織の利益になるものでなく、業界全体の利益となるものでなければならない。

8. 組織及び管理

- 8.1 医薬品査察当局の上級管理者は、品質方針が文書化されていること、品質方針が組織目標に沿っており、実行されていることを確実にすることで、本文書で推奨される原則を保証する、と公式に誓約しなければならない。
- 8.2 医薬品査察当局の責務、権限及び指示命令系統は明確に定義され、文書化されていなければならない。組織構造は組織図を用いて定義し、更に各職員の業務を記述しなければならない。
- 8.3 適切に認定され経験を有する一名及び数名の者を品質保証機能（品質システムの導

入・維持など)の実施責任者として、指名しなければならない。この者が上級管理者と直接コミュニケーションがとれるようにしなければならない。

- 8.4 医薬品査察当局は、その目標を効果的かつ効率的に達成する為、すべてのレベルで十分な人的資源を有しなければならない。上級管理職は、職員全員がその職務を実施する為、十分な能力を持ち資格認定されていること、そして適切な教育訓練を受けていることを確実にしなければならない。教育訓練については文書化し、その効果を定期的に評価しなければならない。
- 8.5 品質システムに対し、定期的にマネジメントレビューするシステムが必要である。その内容は文書にして記録を一定期間保管しなければならない。

9. 文書化及び変更管理

- 9.1 医薬品査察当局は、査察システムに関連するすべての文書を管理するシステムを確立・維持しなければならない。これには、方針、手順書、ガイドライン及び、当局の活動を規定し、又は業務の品質に影響を及ぼし得る規則や命令などの外部文書が含まれる。
- 9.2 文書管理システムを導入し、確実に、文書発行前に適切な者が承認し、指定された者が最新版のみを保有するようにしなければならない。関連するすべての文書と文書保有者についての記録が維持されなければならない。更新された文書の旧版は確実に使用できないようにしなければならない。旧版の文書は、適切な規定された期間保管しなければならない。
- 9.3 文書管理システムにより、確実にいかなる文書変更も管理された方法で行われ、適切に承認されるようにしなければならない。個々の文書の変更箇所を識別する方法が必要である。

10. 記録

- 10.1 医薬品査察当局は、その活動を記録するシステムを確立、維持しなければならない。そのシステムは現行の全ての法規則に適合するものでなければならない。必要な場合には、同システムで許可申請者及び許可保有者から受領した文書も含めて記録しなければならない。
- 10.2 記録は、査察の計画及びスケジューリング、各査察の実施方法、査察実施過程、フォローアップ活動、許可権者への提言について、詳細な情報を残さなければならない。

- 10.3 全ての記録は、破損や紛失が起こらない方法で取り扱い、法律で定められた期間保管しなければならない。情報公開法により開示が要求される場合、又各国の当局間、EU/EEA、EMEA 及び MRA 締結国間での情報交換協定により要求される場合を除き、秘密資料として扱わなければならない。

11. 査察手順

- 11.1 医薬品査察当局は、製造業者、卸売販売業者に対して定期的に査察を実施し、必要な場合には各国又は EU の要求事項に基づいて査察報告書を発行しなければならない。
- 11.2 医薬品査察当局は、製造業又は卸売販売業の査察が公的なガイドライン、国内法令及び正式な査察計画に基づいて実施されるよう、文書化した手順と資源を有しなければならない。当局の業務に関連する全ての指示書、基準又は手順書、ワークシート、チェックリストそして参照データを最新版に保ち、職員が直ちに利用できる状態にしておかなければならない。
- 11.3 2人以上の査察官が査察を行う場合、査察業務を調整するための査察実施責任者を指名しなければならない。通常、査察報告書は査察実施責任者が作成し、参加した全ての査察官が査察報告書に合意しなければならない。
- 11.4 査察報告書のフォーマットは、PIC/S の手順或いは欧州モデルに準拠しなければならない。
- 11.5 査察報告は上述の手順に従わなければならない。査察報告書は査察を受けた組織の責任者（承認、或いは認定された者が望ましい）に対して送付しなければならない。査察実施責任者及び関係する査察官全官が是正措置の妥当性と当該企業の GMP 適合状況を決定する回答の判定に参加しなければならない。
- 11.6 査察の過程で得た観察事項、データは必要な情報の紛失を防ぐ為、折よく記録しなければならない。
- 11.7 終了案件については、査察要求事項を満たしていることを確認にする為の照査を行わなければならない。

12. 査察資源

12.1 人員

- 12.1.1 医薬品査察当局は、製造業者、卸売販売業者が現行の GMP 方針、ガイドライン及び関係法令に適合して業務を行っているか判断する為、必要な人員、専門能力及びその他の

資源を有しなければならない。

- 12.1.2 査察官は査察を行う為、適切に資格認定され、教育訓練を受け、経験と知識を有しなければならない。査察を受けた企業が GMP 及び関連する法令の要求事項に適合しているか否かを専門的に判断する能力、リスク評価を適切に行う能力を有しなければならない。コンピューター化された GMP 調査の適正管理システムや情報処理技術など、最新技術の知識を有しなければならない。
- 12.1.3 医薬品査察当局は、人員採用及び教育訓練に関するシステムを確立し、文書化しなければならない。各人員が受講した訓練、及び必要とする訓練について定期的に照査しなければならない。個々の訓練記録、資格認定記録を保管しなければならない。

12.2 資源及び設備

- 12.2.1 医薬品査察当局は、その責務を効果的かつ効率良く遂行するため、必要な資源及び設備を利用可能にしておかなければならない。

13. 自己点検

- 13.1 医薬品査察当局は、その業務が品質システムの要求事項に適合しているか評価する為、自己点検を定期的に行い実施し文書化しなければならない。自己点検及び該当する是正措置の結果をマネジメントレビューの一環として照査しなければならない。
- 13.2 自己点検の手順と文書類、点検者の資格を明確に規定しなければならない。(ISO 19011:2002 参照)
- 13.3 自己点検記録は、一定期間保管しなければならない。

14. 業務品質の改善及び是正/予防措置

14.1 品質指標

- 14.1.1 医薬品査察当局は、その活動、特に現行の EU 又は国内法令で規定する時間枠（例：製造又は販売承認に対する許可制度）、文書化（例：報告書作成）の分野における品質指標を確立し維持しなければならない。
- 14.1.2 品質指標はマネジメントレビューの一環として照査しなければならない。

14.2 是正/予防措置

- 14.2.1 医薬品査察当局は、内部或いは外部監査で発見された品質システムへの不適合について詳細に調べる手順を確立・維持しなければならない。手順には是正措置の策定、実施及び検証の仕方についても記さなければならない。同時に、クレーム、その他当局の活動に関する指摘項目を検証した結果行った是正措置についての記述も含めなければならない。
- 14.2.2 システムには業務品質改善及び予防措置の必要性を評価する際、どのようなステップをとるべきかの記述も含めなければならない。
- 14.2.3 是正措置及び予防措置は文書化し、一定期間その記録を保管しなければならない。

15. クレーム

- 15.1 医薬品査察当局は、その活動、職員、委託先の人員や組織に対するクレームを処理する手順書を確立、維持しなければならない。手順書には、クレームの調査から発生する是正措置の適用と検証についても記載しなければならない。
- 15.2 受けたクレームと行った措置の全てについて記録を保持し、一定期間保管しなければならない。

16. 許可及び GMP 証明の発行及び取消し

- 16.1 医薬品査察当局は、許可及び GMP 証明の発行及び取消し、及び該当する場合はその相談のためのシステムを確立、維持しなければならない。
- 16.2 許可申請、GMP 証明の申請は折良く、かつ国内法又は EU 規定で設定された時間内に評価し、結果の判定を行わなければならない。期限が設定されている場合、査察に要する時間を申請の承認を決定するのにかかる全期間に含めなければならない。
- 16.3 望ましくない事象が報告された場合に許可、GMP 証明に対して適切な措置を行う為の文書化したシステムがなくてはならない。その文書には当局が取ることができる措置について記述されていなければならない。例えば、許可、GMP 証明の停止、取消し措置などがある。課された、許可の発行、取消しなどの措置に対する製造所の追従状況の評価するシステムが必要である。
- 16.4 システムには、許可保持者が取ることができる申し立ての手順についての記述が必要である。
- 16.5 許可発行システムが医薬品査察当局の管轄でない場合、査察当局は 16.1 から 16.3 に掲げた事項を確実に行う為、管轄組織との連携体制を確立し、維持しなければならない。

17. 品質不適合が疑われる場合の処置と即時警告システム

- 17.1 医薬品査察当局は、医薬品品質不適合が疑われるとの報告があった場合、該当する SOP 又は EU 手順で規定された方法で取り扱う為のシステムを確立、維持しなければならない。
- 17.2 医薬品査察当局は、該当する SOP 又は EU 手順で規定された方法で即時警告を発令するシステムを確立、維持しなければならない。
- 17.3 医薬品査察当局は、実施されたすべてのリコールに関する最新リストを作成、維持しなければならない。
- 17.4 品質不適合の疑いと即時警報システム発令が医薬品査察当局の管轄でない場合、査察当局は 17.1 及び 17.2 に掲げた事項を確実に行う為、管轄組織との連携体制を確立、維持しなければならない。

18. 公的医薬品管理試験施設との連携

医薬品査察当局は、国内市場に存在する医薬品の品質に関する情報交換の為、自国の公的医薬品管理試験施設との間に定められた連携体制を確立、維持しなければならない。特に SOP で出発物質及び医薬品のサンプリング手順について規定しなければならない。

19. 委託及び評価

- 19.1 通常、医薬品査察当局は自らの責任で GMP 査察を行う。業務の一部を委託することができるが、その責任の所在を移すことは認められない。技術的能力の補助や助言を目的として、査察チームの一員に委託職員又は専門家を雇うことができるが、チームは通常査察実施責任者が率いる。委託された人員は品質システムの要求事項に従わなければならない。そして当局と委託職員の間には書面による委託契約が必要である。
- 19.2 査察活動を委託された個人又は組織、専門家はその活動の自由に影響を及ぼす可能性がある商業的又は経済的圧力から自由でなければならない。これらの者は、利益相反を回避するための規則や、倫理及び義務に関する規定に従わなければならない。医薬品査察当局の上級マネジメントは、委託された者が適切に資格認定され、経験を有し、彼らが査察を行う可能性のある組織と無関係であることを確実にしなければならない。

20. 公表

- 20.1 医薬品査察当局は許可された製造業者、卸売販売者の最新リストを保持しなければならない。要求された場合、許可された者に対しては開示しなければならない。

21. 改版履歴

日付	版	改訂理由
2004年6月15日	PI 002-2	PIC/S の要求事項を EU の品質システム要件事項に揃える為；付録（品質マニュアル文書化のガイドライン）の削除；編集事務局の変更
2007年9月25日	PI 002-3	編集事務局の変更



医薬品製造査察共同機構

PIC/S 1/95 (第4版)
2007年11月19日

医薬品製造査察
共同機構

©PIC/S 2007年9月
商業目的での複製を禁ずる。
但し、利用者が確認できる場合に限り
内部利用を目的とした複製を認める。

医薬品製造査察共同機構

PIC/S

1. これより、スイス民法（第 60 条以下）に基づき、医薬品製造査察共同機構（以下「PIC/S」と呼ぶ）を設立する。登録名は「医薬品製造査察共同機構－Association de Droit Suisse」とする。
2. PIC/S において、「medicinal product」とは以下を意味する：
 - (a) ヒト用又は動物用に使用されることを意図したあらゆる「Pharmaceutical¹」、「medicine」又は同様の製品であり、製造国又は輸入国の保健法令による規制に従うもの
 - (b) あらゆる医薬品活性成分²（API：Active Pharmaceutical Ingredient）又は製造者が上記（a）の製品を製造する際に使用する不活性成分（excipient）

I. PIC/s の目的

3. PIC/S の目的は、公衆衛生の実現の為、以下の事項を実現することにある。
 - a) 相互信頼の維持と査察の品質保証の促進を目的として、医薬品製造とその関連分野の査察において、加盟当局の協力関係を推進・強化する
 - b) 自主性に基づく情報、経験の共有体制を構築する
 - c) 査察官や関連領域の技術専門家を対象とする相互トレーニングを開催する
 - d) 医薬品製造所の査察及び公的管理研究施設の医薬品試験に関する、技術的水準と手順の改善、調和を図る為、共同の取り組みを継続する
 - e) GMP 基準の作成、調和及び維持を目的とした共同の取り組みを継続する

¹ dosage form 又は drug product とも呼ばれる。

² drug substance とも呼ばれる。

- f) グローバルハーモナイゼーションを実現する為、共通の基準と手順を採用する為の国家協定を締結した他の規制当局との協力関係を拡大する

II. 加盟当局³

4. PIC/S の提唱する査察システムに相当するシステムの受け入れ体制が整い、その国の査察システムの要求事項と手順が PIC/S 推奨項目を確実に実施し、効果的な運営に貢献するであろう規制当局（以下「加盟当局」と呼ぶ）の加盟を受け入れる。
5. 加盟当局は、特に以下の事項を確実に実施すること：
- (a) 査察官が与えられた業務を行うのに十分な資質と経験を有する
 - (b) 査察官、公的管理研究施設は品質管理記録の提出、又必要に応じてどの医薬品のどのバッチについてのサンプルを要求する権限を有する
 - (c) 査察当局は、製造業者の査察を行い許可を付与する際の根拠として PIC/S GMP ガイド⁴（又は同等物）だけでなく、PIC/S で認定され <http://www.picscheme.org> から入手可能な最新の指針、ガイドライン、注釈及び勧告を活用する
 - (d) 査察当局の活動は、必要な基準を確実に保つ為の品質マネジメントシステムに準拠する⁵
6. 各加盟当局の査察システムは、PIC/S 合同再評価プログラム⁶又は同等のプログラムに沿って定期的に再評価する⁷。

III. 組織

7. PIC/S 委員会、執行委員会及び事務局は効果的な PIC/s 運営活動の責任を負う。

PIC/S 委員会

8. 加盟当局の代表者で構成される常任委員会は、以下の目的を実現する為必要に応じて（但し年 1 回以上）開催される：

³ 加盟当局は文書 PS/INF 21/2002 に列挙されている。

⁴ PE 009 を参照のこと。

⁵ 医薬品査察当局の為の品質システム要求事項に関する推奨事項（PI 002）を参照のこと。

⁶ PS/W 9/2000 を参照のこと。

⁷ 例: EU 当局代表による「合同監査プログラム」

- (a) PIC/S の適切かつ効果的な運営を実現する為の手段を検討する
 - (b) 現在 PIC/S で採用する GMP 基準の改訂、更新及び改善に向けた勧告と提案を行う
 - (c) PIC/S 加盟を促進する為、規制当局間の協力体制を促進する
 - (d) 均一かつ効果的な査察を行う為の手段と方法に関する情報や経験を交換する
 - (e) 査察の品質保証と査察当局の品質システムを推進する
 - (f) 以下の様な査察官の相互トレーニングを実施する：
 - － 必要分野全てにおける最新 GMP 知識についてのセミナー
 - － 査察の調和を目的としたジョイントビジットプログラムセミナー
 - (g) 特別な医薬品分類（例、ヒト血液と組織製剤、医療用ガス、院内調剤、バイオテクノロジーにより製造された医薬品）に関する GMP 経験の交換を促進する
 - (h) 公的管理研究施設の職員の為の情報交換と相互トレーニングの実施
 - (i) 新たな規制当局の加盟について議論し、決定を行う
 - (j) 規定の改訂に関する提案を行う
 - (k) 種々の製造方法を対象にした GMP 等の新しいガイド及びガイダンス文書の作成を行う⁸
 - (l) GMP のグローバルハーモナイゼーションを促進する
 - (m) 財務手続に沿って年度予算を採択し、財務報告を承認する
 - (n) 執行委員会を選出する
 - (o) 交渉を行い、協定を締結する
9. PIC/S 委員会は、PIC/S 内部の財務手続及び手順書⁹を採択する¹⁰。

⁸ これらの機能を実行する場合、必要に応じて最新の技術的進歩や成果を考慮に入れる。

⁹ PH/PS 9/97 を参照のこと。

¹⁰ PS/W 1/2004 を参照のこと。

10. 関係組織は PIC/S 委員会のミーティングへの出席を求められることがある¹¹。又、PIC/S への加盟プロセスにある査察当局の代表者もゲストとしてミーティングへの出席を求められることがある。

PIC/S 執行委員会

11. 執行委員会は、以下の目的を達成する為に、必要に応じて中間会合を開催する：
- (a) 常任委員会の準備する
 - (b) 常任委員会の決定事項や推奨事項を実行する
 - (c) 財務状況など PIC/S の活動をモニタリングする
 - (d) 年間予算を作成する
12. 執行委員会の構成と選出については、パラグラフ 9 で述べた手順による。

PIC/S 事務局

13. PIC/S 事務局が委員会から指名され、事務局業務と会議場の提供を行う。事務局は又他の組織との連絡業務も行う。

IV. 改訂

14. PIC/S の規定は加盟当局の全員一致で改訂される。

V. 加盟

15. PIC/S 規定の受け入れを表明し、加盟を希望する際は、以下の詳細情報を添えて事務局宛に申し込むこと：
- (a) 医薬品の製造管理に関する国内法
 - (b) 医薬品の製造に関する GMP 規則
 - (c) 医薬品の製造管理に関する国内の査察システム
 - (d) 査察当局の構造と組織、及びその品質システム

¹¹ パートナーシップに関するガイドライン (PS/W 19/2006) を参照のこと。

(e) 他の加盟当局がシステムの全体像を理解する為に有用となる関連情報

16. 事務局は、加盟当局すべてに対してその要請を通知し、受け取った関連情報を配布する。
17. PIC/S 加盟に関するガイドライン¹²に記載された条項に従う。
18. PIC/S 委員会は、加盟を希望する当局の加盟の可否に関する意思決定を行う。この意思決定には、加盟当局全員の同意を必要とする。
19. 参加資格は、委員会が決定した日から有効となる。
20. 事務局は、全ての関係組織に対して参加資格の発効日を伝達する。

VI. 脱退

21. 加盟当局は、事務局に対して3ヶ月前に書面で通知することによって PIC/S から脱退することができる。事務局は他の全ての加盟当局に対してその旨を通知する。

VII. 資格の一時停止

22. ある加盟当局が PIC/S の要求事項を守らない、ミーティング出席や資金調達を行わない場合、PIC/S 委員会は、一定期間、当該当局に関連する PIC/S の活動を停止する旨の決定をすることができる。その間に、該当する規制当局は状況を是正する為に適切な措置をとらなければならない。期間終了時に状況が十分に改善しない場合、委員会は、その他全ての加盟当局の同意を得て、直ちに当該当局を追放する旨の決定を行うことができる。

VIII. 解散

23. 加盟当局全員の同意により、PIC/S を解散する意思決定をすることができる。その場合 PIC/S の残余資産は、会費についての最新の規定に沿って、加盟当局に返還する。

IX. 組織再編

24. PIC/S 委員会は、加盟当局の組織再編を個別に検討する。他の当局との組織合併や分割の場合などである。検討する際は、再編で出現する当局が (i) 再編前の当局の法的な継承者であること、(ii) 上記パラグラフ 4 の要件を十分に満たすこと (iii) 上記パラグラフ

¹² PIC/S 1/98 を参照のこと。

5 の品質システムとスタッフを保有することを考慮する。

25. 組織再編で出現した当局で、上記 4 の要件を満たし、適任である場合、PIC/S 合同再評価プログラム（又は同等のもの）により再評価を受けるか、PIC/S メンバーシップの申請を求められる。

X. 情報共有

26. この章は、先のパラグラフ 2 で規定した現在の PIC/S 規定における「medicinal product」¹³の製造業者について規定する。製造所の所在地に関わらず、かつて一度でも PIC/S 加盟当局の査察を受けたことのある製造業者全てにあてはまる。
27. PIC/s 加盟当局間の情報共有は、完全に自主性に基づく。加盟当局が他の当局と情報を共有する義務はない。
28. PIC/s 規定による情報共有の目的は、査察を行うべきか否かについて、加盟当局の行うリスクマネジメントを容易にすることである。PIC/S の GMP 要求事項に沿って医薬品が生産されているか否かの情報を秘密裏に共有することができる。
29. PIC/s 規定により共有された情報は、当該情報を要求した加盟当局を束縛しない。受け取った情報をどのように取り扱うかについては、各当局の裁量による。PIC/S 規定には他の PIC/S 加盟当局の下した結論を受け入れる義務はない。
30. PIC/S 規定による情報共有は、国内法、国際法（例：EU 又は ASEAN 条約）及びその他法的な拘束力を有する協定（例：EU 第三国間の MRA）に従う。
31. それは(i) ASEAN 又は EEA 加盟諸国の当局間、及び (ii) EEA 加盟諸国と MRA 締結国との間における GMP 証明書の共有に影響を及ぼさない。
32. 書面による要求があった場合、以下の情報を PIC/S 規定によって共有する。これは加盟当局の自主性による。：GMP 適合状況、査察報告書（PI 013 のフォーマットを参照）、是正措置、企業計画、通信記録、フォローアップなど）。
33. PIC/S 規定では以下の情報を共有しない。
- (a) 財務・商業的事柄に関するデータ
 - (b) 技術的「ノウハウ」（企業秘密）に関するデータ

¹³ 原薬を含む。

- (c) 研究情報に関するデータ
- (d) 関係者の職務に関連するもの以外の個人データ
- (e) 行政処分の妨げとなるような正式な査察に関する情報

XI. 品質不適合に起因する即時警告びりコール

34. 加盟当局が査察の過程で、ある医薬品が公衆安全に緊急かつ重大な危険をもたらすような特別な状況を発見した場合、直ちに全ての加盟当局にその不備事項について伝達する¹⁴。

XII. 収益

35. 通常 PIC/S の収益は以下による：

- 加盟当局の年会費
- 寄付金
- 特別業務からの収益

36. 通常 PIC/S の諸勘定は毎年監査を受ける。
-

¹⁴ PI 010 に準拠する。



医薬品査察協定
医薬品製造査察共同機構

PI 013-3
付属書 1
2007 年 9 月 25 日

標準業務手順書

PIC/S 査察報告書フォーマット

©PIC/S 2007 年 9 月
商業目的での複製を禁ずる。
但し、利用者が確認できる場合に限り
内部利用を目的とした複製を認める。

編集者： PIC/S 事務局

電子メール： info@picscheme.org

ウェブサイト： <http://www.picscheme.org>

目次

	ページ
1. 文書履歴.....	1
2. 緒言.....	1
3. 目的.....	1
4. 適用範囲.....	1
5. 改訂履歴.....	2

1. 文書履歴

委員会による採択	2002年10月8日
効力の発生	2002年11月1日

2. 緒言

- 2.1 PIC/S 査察報告書は、実施した GMP 査察活動の要約、査察中の観察事項、不備事項、収去したサンプル、サイトマスターファイルの評価、査察官による概要および結論を提示する。
- 2.2 PIC/S 査察報告書のフォーマットは、本 SOP の付属書 1 に添付する。
- 2.3 PIC/S 査察報告書のフォーマットは EC 査察報告書の作成に使用するフォーマットと同一であるが、PIC/S 加盟国の非 EC メンバー用に修正している。同等の情報を含む代替フォーマットを使用してもよい。
- 2.4 本 SOP は、過去に PIC 査察報告書の作成に使用していた文書 PH 8/92 および PH 6/91 と差し替える。

3. 目的

- 3.1 本文書は、PIC/S 査察報告書の作成に使用するフォーマットのガイダンス文書である。
- 3.2 PIC/S の査察報告書に使用するフォーマットは、EC 査察報告書のフォーマットと同一である。

4. 適用範囲

- 4.1 本 SOP は PIC/S の非 EC メンバー用である。しかし、同等の情報を含む代替フォーマット（例えば、EU メンバーが使用するフォーマット）を使用してもよい。

5. 改訂履歴

日付	版	改訂理由
2004 年 7 月 1 日	PI 013-2	編集事務局の変更
2007 年 9 月 25 日	PI 013-3	編集者事務局の変更

付属書：PIC/S 査察報告書

PIC/S 査察報告書

GMP 査察官の情報

査察を実施した施設：	査察を実施した施設の名称および完全な住所	
企業が実施している活動	有効成分の製造	<input type="checkbox"/>
	最終製剤の製造	<input type="checkbox"/>
	中間体または原薬の製造	<input type="checkbox"/>
	包装	<input type="checkbox"/>
	輸入	<input type="checkbox"/>
	ラボ試験	<input type="checkbox"/>
	バッチコントロールおよびバッチリリース	<input type="checkbox"/>
	その他_____	<input type="checkbox"/>
査察実施日：	年、月、日	
査察官：	査察官の氏名	
	専門家/評価者（該当する場合）の氏名	
	査察当局の名称	
参考資料：	販売及び/又は製造承認番号	
	査察番号（該当する場合）	
説明：	企業および企業活動に関する簡単な説明	
	非PIC/S 加盟国における査察については、査察を実施する該当国の査察当局に対して査察を通知したか否か、及び査察当局が査察に参加したか否かを記載する。	
	前回査察を実施した日付	
	前回査察を担当した査察官の氏名	
	前回査察後の主要な変更点	
査察活動の概要：		
査察適用範囲：	査察の簡単な説明（品目毎の査察及び/又は全体的な GMP 査察）。査察実施理由を明確にする（例、新たな製造販売申請、定期査察、製品の不備事項に関する調査）	
査察実施領域：	査察実施領域を明確にする。	
査察に立ち会った人物：	査察に立ち会った主要人物の氏名および役職を明確にする（付属書に記載）。	

<p>査察チームの所見 査察に関係する観察事項 ; 不備事項 :</p>	<p><u>PIC/S GMP ガイドの該当項目</u> <u>該当する場合新たな項目を追加すること</u> <u>本セクションは不備事項覧の所見とリンクし、不備事項の分類の説明に使用される</u></p>
<p>使用すべき項目</p>	<p>品質マネジメント</p> <p>要員</p> <p>施設および設備</p> <p>文書化</p> <p>製造</p> <p>品質管理</p> <p>委託製造および分析</p> <p>苦情および製品リコール</p> <p>自己点検</p>
<p>流通及び出荷</p> <p>製造販売承認申請に関して生じた問題</p> <p>その他の問題</p> <p>サイトマスターファイル (SMF)</p>	<p>例、医薬品の物流に関する基準</p> <p>例、承認前査察</p> <p>例、企業が通知した関係事項の将来的な変更</p> <p>該当する場合、SMF の評価 ; SMF の日付</p>
<p>その他 :</p> <p>収去したサンプル</p> <p>報告書の配付</p>	
<p>添付した付属書 :</p>	<p>添付した付属書一覧を参照</p>
<p>重度、中程度及びその他に分類した不備事項の一覧 :</p>	<p>すべての不備事項を列挙し、関連する PIC/S GMP ガイドやその他の関連する PIC/S ガイドラインを記載しなければならない。</p> <p>たとえ早急に是正措置が取られていたとしても、発見した不備事項をすべて記載しなければならない。</p> <p>不備事項が承認申請の評価に関係する場合には、その点を明確に記載しなければならない。</p> <p>企業に対し、是正措置及び要求された是正スケジュールの進捗状況を査察当局に通知するよう要請しなければならない。</p>

勸告	査察を要求した PIC/s 委員会に対して、もしくは査察を行った国の監督/執行機関に対して行う。
概要及び結論：	査察チームは、企業が PIC/S GMP ガイドに沿って製造を行っているか否かを述べ、要求当局に注意を喚起する為にその他の項目についても言及する。
氏名 署名 組織名 日付：	査察報告書には、査察に参加した査察官/評価者による署名および日付の記入が必要である。

PIC/S 査察報告書における不備事項の定義

1. 重度の不備事項

ヒトまたは動物に対して有害な製品、或いは生産動物の体内に有害物が残留する可能性のある製品を製造した（或いはそのような製品を製造するリスクを生じさせた場合）

2. 中程度の不備事項

重度でない欠陥は：

製造販売承認条件の規格に合わない製品を製造した、もしくは製造する可能性がある

又は、

PIC/S の GMP から大きく逸脱している可能性がある

又は、

実施されている製造工程が（PIC/S 規定による）製造許可条件から大きく逸脱している可能性がある

又は、

バッチリリースの手順を十分に実行していない、或いは（PIC/S 規定における）バッチリリースの責任者が行うべき任務（PIC/S GMP ガイド PART 1 による）を遂行していない可能性がある

又は、

いくつかの「その他の」欠陥が組み合わさっている。いずれも中程度ではないものの、合計すると中程度の欠陥に相当し、中程度としての説明や報告を必要とする

3. その他の欠陥

重度にも中程度にも分類されない不備事項であるが、GMP 基準から逸脱する可能性がある

（軽度と判断された不備事項、或いは重度や中程度と分類するには情報が不十分な不備事項については「その他」に分類されることがある）

Annex 8

Quality systems requirements for national good manufacturing practice inspectorates

Background	101
1. Introduction	102
2. Glossary	102
3. Administrative structure	103
4. Terms of reference	104
5. Organizational structure	104
6. Inspection personnel	106
7. Documentation	107
8. Records	109
9. Inspection procedures	109
10. Inspection facilities required	112
11. Quality manual	113
12. Confidentiality	114
13. Publications	115
14. Appeals	115
15. Internal audit and periodic review	116
16. Complaints	117
17. Recalls	117
References	118

Background

Following the provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers (1), the WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations acknowledged that additional guidelines concerning national inspectorates would be of value in strengthening the implementation of good manufacturing practices (GMP) (2) and enhancing mutual recognition among inspectorates.

A trend has recently become apparent in WHO Member States for non-commercial institutions, such as certification bodies, testing

laboratories, etc., to introduce quality systems principles in their internal operations. The same principles are also being applied by governmental pharmaceutical inspectorates and drug control laboratories.

The Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) has published a document (3), with the objective of adapting the standards of the International Organization for Standardization (ISO) of the 9000 series and related norms (4–8) to the activities of the GMP inspectorates of Member States. It is based on European Standard EN 45012, *General criteria for certification bodies operating quality systems certification* (9), but has been modified for this particular purpose.

1. Introduction

These requirements are applicable to quality systems for the operation of inspection services within competent authorities concerned with GMP inspections. It is intended that each inspection service should use these requirements as the basis for developing its own quality system.

The establishment and operation of a quality system is an essential element in the mutual recognition of national GMP inspections. The willingness to accept national inspections is significantly enhanced when it is known that the GMP inspectorate of the competent authority follows uniform procedures incorporating quality system principles. The quality system should include all the activities involved in the inspection.

2. Glossary

authorized person

A person (among key personnel of a manufacturing establishment) responsible for the release of batches of finished products for sale (10).

quality audit

An examination and assessment of all or part of a quality system with the specific purpose of improving it. A quality audit is usually conducted by outside or independent specialists or a team designated by the management for this purpose. Such audits may also be extended to suppliers and contractors (2).

quality manual

A handbook that describes the various elements of the system for assuring the quality of the test results generated by a laboratory (see section 11).

quality system

An appropriate infrastructure, encompassing the organizational structure, procedures, processes and resources necessary to ensure adequate confidence that a product (or service) will satisfy given requirements for quality (2).

standard operating procedure (SOP)

An authorized written procedure giving instructions for performing operations not necessarily specific to a given product or material but of a more general nature (e.g. equipment operation, maintenance and cleaning; validation; cleaning of premises and environmental control; sampling and inspection). Certain SOPs may be used to supplement product-specific master and batch production documentation (2).

3. **Administrative structure**

3.1 The structure, membership and operation of the GMP inspectorate should be such that impartiality is safeguarded.

3.2 The national inspection services are responsible for ensuring that the requirements of the relevant national legislation are satisfied.

3.3 All personnel employed or used by the GMP inspectorate, including outside inspectors or subcontracted personnel, should not be subject to any commercial, financial or other pressures which might affect their judgement. They should not be under the control of pharmaceutical manufacturers, and must be assessed and licensed.

3.4 The system for obtaining fees should not improperly influence the inspection procedure.

Recommended procedure

The administrative structure, membership, operation and legal status of the GMP inspectorate should be described in the quality manual (see section 11).

The quality manual should show how all personnel working for the GMP inspectorate, including subcontracted staff or advisers, and persons serving on committees providing advice, can maintain their impartiality. The GMP inspectorate should ensure that such persons:

- (a) are not subject to any commercial, financial or other pressures which might influence their judgement;
- (b) are not improperly influenced in their inspection of pharmaceutical manufacturers or persons assessed;
- (c) have not been involved in the design or maintenance of inspected facilities by way of any consultancy service or commercial arrangement.

The remuneration of GMP inspectorate personnel engaged in inspection activities should not depend on the result of such activities or on the granting of a marketing authorization.

Only in exceptional cases may GMP inspectorates provide advisory or consultancy services. Where the GMP inspectorate does provide such services, it should develop a code of conduct or defined policy which clearly distinguishes between the process of inspection and that of providing an advisory or consultancy service to clients. This service should be of benefit to all of industry, and not solely to individual manufacturers.

4. **Terms of reference**

4.1 The functions of the GMP inspectorate should be clearly defined and should cover:

- (a) legal responsibilities;
- (b) the formulation of policies;
- (c) an overview of the implementation of its policies;
- (d) an overview of its finances;
- (e) as required, the setting-up of committees to which defined activities are delegated.

Recommended procedure

The terms of reference, legal responsibilities and functions of the GMP inspectorate and the way in which policy guidelines are established should be documented in the quality manual.

For any committee established to advise the GMP inspectorate or the chief inspector, the following details should be included:

- (a) its role and function;
- (b) the procedure for selecting and appointing the members (the names of the chairperson, secretary and members, their current appointments and the interests, if any, which they represent on the committee, should be available);
- (c) the rules of procedure.

5. **Organizational structure**

5.1 The GMP inspectorate should have an organization that enables it to maintain the capability to perform its technical functions satisfactorily.

5.2 The GMP inspectorate should have:

- (a) documentation clearly identifying its legal status;
- (b) an organizational chart showing clearly the responsibility and reporting structure of the inspectorate and, in particular, the relationship between its inspection and authorization (licensing) functions;
- (c) a description of the means by which the inspectorate obtains financial support;
- (d) a description of the relationship between the GMP inspectorate and other departments within the drug regulatory authority and other government agencies, where they operate as separate bodies.

5.3 The GMP inspectorate should have and make available a formal statement explaining how the results of inspections are taken into account in granting and maintaining authorizations (licences).

5.4 The senior management of the GMP inspectorate should make a formal commitment to the recommended principles by ensuring that the quality policy of the inspectorate is documented, relevant to the objectives, and implemented.

5.5 The responsibility, authority and reporting structure of the GMP inspectorate should be clearly defined and documented (see above) and should be supported by written job descriptions for each member of staff.

5.6 An appropriately experienced, responsible and qualified person (2) should be nominated to carry out the quality assurance function, including implementing and maintaining the quality system. This person should have direct access to senior management. If necessary, this task may be assigned to more than one person.

5.7 The GMP inspectorate should have sufficient resources at all levels to enable it to attain its objectives effectively and efficiently. Senior management should ensure that all personnel are competent to carry out their assigned duties. They should receive appropriate training that should be documented and its effectiveness assessed.

5.8 Periodic management reviews of the quality system should be conducted and documented; records of these reviews should be retained for a specified period of time.

Recommended procedure

The above-mentioned recommendations are intended to ensure a reasonable level of transparency, both nationally and internationally.

The organizational chart, source(s) of finance, legal status of the GMP inspectorate and its relationship with the drug regulatory authority and other government agencies should be documented in the quality manual, together with a description of the quality system.

6. **Inspection personnel**

6.1 The personnel of the GMP inspectorate should be competent to perform the functions that they undertake.

6.2 The GMP inspectorate should maintain information on the relevant qualifications, training and experience of each inspector. Records of training and experience should be kept up to date.

6.3 Personnel should have clear, documented instructions specifying their duties and responsibilities. These instructions should be kept up to date.

6.4 When work is subcontracted to an external body or use is made of experts, the inspectorate should ensure that the personnel employed meet the relevant requirements of the quality system. The liability of third party inspectors should be clearly defined in the contract or agreement.

6.5 The GMP inspectorate should possess the required personnel, expertise and other resources to perform inspections of manufacturers and wholesale distributors to determine whether they comply with the principles and guidelines of current good practices and with the relevant legislation.

6.6 The staff responsible for inspections should have appropriate qualifications, training, experience and knowledge of the inspection process. They should have the ability to make professional judgments as to the conformity of the inspected party with the requirements of good practices and the relevant legislation and be able to make an appropriate risk assessment. Knowledge of current technology is essential, including computerized systems and information technology.

6.7 The GMP inspectorate should establish a documented system for recruiting and training its personnel. The training received and the training needs of each member of staff should be regularly reviewed, and individual training records should be maintained.

Recommended procedure

The credibility of the GMP inspection process will depend to a large degree on the technical competence and integrity of the inspectors. The quality manual should provide up-to-date details of the names,

qualifications, experience and terms of reference (job description and duties to be performed) of each member of staff engaged in the GMP inspection process (see also section 10).

Formal arrangements should exist for personnel training, and details of these arrangements should be documented. Training undertaken by each member of staff engaged in GMP inspections should be documented (see also “Recommended procedure” in section 10).

A documented procedure for selecting the members of an inspection team and deciding on its size should be available. The inspection team may include a person or persons with specialist knowledge and/or experience of a particular area of technology.

If an inspection is carried out on behalf of the GMP inspectorate by an external body or person, the GMP inspectorate should ensure that the external personnel satisfy the relevant requirements contained in these recommendations.

GMP inspectors working with or advising the GMP inspectorate should:

- (a) be academically qualified in a recognized scientific/technological discipline related to pharmaceuticals (normally pharmacy, chemistry or microbiology); direct personal experience of pharmaceutical manufacture or control is not a requirement but would be considered as a valuable asset for an inspector;
- (b) have satisfactorily completed a recognized training course on auditing quality management systems;
- (c) undergo at least 10 days of training per year (e.g. courses, symposia, conferences, etc.);
- (d) have a competent working knowledge of the WHO guidelines on GMP for pharmaceutical products (2) and/or the GMP inspection procedures of the relevant national regulatory authority;
- (e) have undergone appropriate training in the current procedures and techniques of GMP inspections before conducting an inspection alone;
- (f) have the necessary personal qualities of integrity, tact and character to perform the duties of a GMP inspector.

7. Documentation

7.1 The GMP inspectorate should maintain a system for the control of all documentation relating to GMP inspections of manufacturers and recommendations relating to authorization holders, and should ensure that:

- (a) the current versions of the appropriate documentation are available at all relevant locations;
- (b) all revised documents or amendments to documents are correctly authorized and processed in a manner which ensures that they are introduced without delay;
- (c) superseded documents are removed from use throughout the GMP inspectorate and elsewhere in the organization and its agencies, but are retained for a defined period of time.

7.2 The GMP inspectorate should ensure that all of its activities are described in SOPs that clearly describe the responsibilities, policy and actions. These should include, but not be limited to, training (introduction, GMP and task-related), inspections, reporting after inspections, handling of complaints, licensing (issue, suspension, revocation), certification, documentation control, planning and handling of appeals.

7.3 Proper and accessible records should be maintained of the activities carried out, including training, as well as the assessment of inspectors after training, the preparation of inspection reports, the handling of complaints, and the drawing-up of authorized checklists (where in use) and other related documents.

7.4 Reports should be prepared on all inspections performed. They should be prepared in the approved format, and signed and dated by the relevant inspector.

7.5 The documentation system should ensure that any changes to documents are made in a controlled manner and are properly authorized. There should be a means of identifying changes in individual documents.

Recommended procedure

The following information should be included or referred to in the quality manual:

- (a) a list of all the documents used;
- (b) for each document, the name(s) or position(s) of the person(s) responsible for authorizing its issue and any subsequent amendments or changes;
- (c) a description of the system whereby relevant documents and subsequent amendments are made available at the appropriate location from the point of view of the functioning of the inspection process;

- (d) the method by which amendments and changes are made, so that documents are speedily updated, changes recorded and superseded documents promptly withdrawn and archived.

8. **Records**

8.1 The GMP inspectorate should maintain a system of records to suit its particular method of operation and circumstances. It must comply with the relevant obligations under national legislation and demonstrate that the quality system is operating satisfactorily.

8.2 Records should be available which demonstrate that all the relevant procedures have been followed in the performance of each GMP inspection, including the initial inspection, the recommendation for issue of a marketing authorization, routine inspections and corrective action.

8.3 All records should be safely stored for an adequate period, and held under conditions that guarantee their security and confidentiality, unless otherwise required by the national legislation.

Recommended procedure

The quality manual should describe or refer to separate SOPs which describe the system adopted by the GMP inspectorate for maintaining its records. The manual should include blank specimen copies of the various checklists, certificates and reports used during the inspection process and describe the way in which these are processed, stored and archived, and/or disposed of.

The procedures for recommending to the authorization holder the issue, suspension or revocation of marketing authorizations should be described.

Documented staff instructions on security and on the use and handling of inspection reports should be identified and described in accordance with the confidentiality requirements specified in national legislation. Information as to who should have access to confidential information should be given and such access should be controlled.

Records associated with inspection activities should be retained for a minimum period of three full inspection cycles or for 6 years, whichever is the longer.

9. **Inspection procedures**

9.1 The GMP inspectorate should have the required resources (financial, human, facilities and others) and documented procedures to enable the inspection of manufacturing operations to be carried out

in accordance with the requirements of the WHO guidelines on GMP (2) and/or the national GMP guidelines.

9.2 The GMP inspectorate should require the manufacturer to have documented procedures in accordance with a quality management system, and complying with the WHO guidelines on GMP (2) and/or the national GMP guidelines.

9.3 The GMP inspectorate should perform regular inspections of the manufacturing premises, procedures and quality systems of authorization holders at least once every 2 years in accordance with a written inspection programme. Written inspection reports should be prepared and sent to the national regulatory authority to keep it informed of the outcome of such inspections.

9.4 The planning of inspections of manufacturers and the assessment of compliance with the planning regarding the performance of the different types of inspections should be documented. The types of inspections should include as a minimum routine inspections, specific inspections, follow-up inspections and concise inspections.

9.5 The activity of the GMP inspectorate should be described, indicating how it relates to the system(s) for granting manufacturers' and product authorizations.

9.6 The activities relating to post-marketing surveillance and product testing should be described. The description should also cover the process of handling non-conforming products (e.g. substandard or counterfeit products).

9.7 The procedure for operations in support of a surveillance sampling programme should be documented.

9.8 The GMP inspectorate should have the documented procedures and resources to enable the inspection of manufacturing and wholesale distribution operations to be carried out in accordance with the official guidelines and national legislation. A formal inspection plan should be followed. All instructions, standards or written procedures, worksheets, checklists and reference data relevant to the work of the GMP inspectorate should be kept up to date and be readily available to staff.

9.9 A chief inspector should be appointed to coordinate inspection activities if more than one inspector is involved in an inspection. The lead inspector, who should be selected by all the participating inspectors, should normally prepare the inspection report.

9.10 Observations and/or data obtained in the course of inspections should be recorded in a timely manner to prevent loss of relevant information.

9.11 Completed inspections should be reviewed to ensure that the requirements have been met.

Recommended procedure

The procedures covering initial inspections of new applicants for marketing authorizations and ongoing inspections of authorization holders should be documented.

Manufacturers should be inspected at least every 1 or 2 years, although new authorization holders should be inspected more frequently until inspectors are confident that the manufacturers are complying with the WHO guidelines on GMP and/or the national GMP guidelines. The frequency of inspection should not normally fall below once every 2 years as lack of continuity may give rise to a reduced awareness of current GMP or allow significant deficiencies to develop.

The time available for undertaking inspections should be adequate to enable sufficient investigations and enquiries to be made to give confidence in the findings of the inspection.

The report to the authorization holders following GMP inspections should include as a minimum:

- (a) the name and location of the manufacturing site(s);
- (b) the date(s) of the inspection(s);
- (c) the reason for the inspection and the product categories and manufacturing areas inspected;
- (d) the suitability of key personnel, including the authorized person;
- (e) observations, failures to comply with the WHO guidelines on GMP and/or the national GMP guidelines, and the recommended frequency of reinspection;
- (f) a recommendation on the issue/continuation, suspension or revocation of the marketing authorization.

The GMP inspectorate should have the power, under the national or regional legislation or other arrangements, to require reinspection of a manufacturer's premises if there are changes in personnel, facilities, internal organization or scope of activity, or if analysis of a complaint or any other information indicates that the manufacturer is failing to comply with the requirements of the WHO guidelines on GMP and/or the national GMP guidelines, or with the conditions imposed by the marketing authorization.

10. Inspection facilities required

10.1 The inspection service should have the required facilities in terms of staff, expertise, equipment and other resources to perform inspections of manufacturers to determine compliance with the requirements of the WHO guidelines on GMP and/or the national GMP guidelines. This does not preclude the use of external resources, when necessary, provided that the requirements as described for “subcontracting” are met (see section 3.3).

10.2 If inspections are carried out on behalf of the GMP inspectorate by an external body or person, the GMP inspectorate should ensure that this body or person satisfies the requirements specified in section 3.3. A properly documented agreement covering these arrangements, including confidentiality aspects and the declaration of any conflict of interests, should be drawn up.

Recommended procedure

A sufficient number of competent personnel should support the GMP inspectorate, whether employed or contracted for the functions that they undertake.

The quality manual should describe the procedures for the management of the GMP inspectors and of the necessary records. A record should be kept for each individual employed to carry out GMP inspections (whether an employee or under contract), which should include the following information:

- (a) the name;
- (b) the designated area of responsibility within the declared scope of the GMP inspectorate;
- (c) the educational qualifications;
- (d) the professional qualifications, where relevant to the activities of the GMP inspectorate;
- (e) the work experience;
- (f) details of the GMP inspector training received, supported by documentary evidence of course attendance and assessment results.

Where an external body or person carries out a GMP inspection, the quality manual should describe the process adopted by the GMP inspectorate to comply with the above-mentioned requirements.

Whenever an external body or person is used to carry out any function on behalf of a GMP inspectorate, the GMP inspectorate should

have documented evidence to demonstrate that the external body or person concerned is competent to do so.

Staff members authorized to carry out audits of external bodies or persons should be identified.

Documented agreements with all external bodies or persons should be available for scrutiny.

A register of all external bodies or persons employed by the GMP inspectorate should be maintained. The register should include:

- (a) the name of the external body or person;
- (b) the legal status of the external body and details of any relationship with a parent company, group of companies or any other organization of which the external body or person is part, with specific reference to possible conflicts of interest;
- (c) the names and qualifications of all personnel engaged in GMP inspection work for the GMP inspectorate.

11. **Quality manual**

11.1 The GMP inspectorate should define and document its policy and objectives for, and commitment to, quality in a quality manual. It should ensure that this policy is understood, implemented and maintained at all levels in the organization.

11.2 The information contained in the quality manual and procedures should include at least:

- (a) a quality policy statement;
- (b) a brief description of the legal status of the GMP inspectorate (see section 4.1(a));
- (c) a code of ethics and conduct relating to GMP inspection activities;
- (d) a description of the organization of the GMP inspectorate, including details of any governing board, its constitution, terms of reference and rules of procedure (see section 5.2(b));
- (e) the names, qualifications, experience and terms of reference of the senior staff and other GMP inspection personnel, both internal and external (see sections 6 and 10);
- (f) details of training arrangements for inspection personnel (see sections 6 and 10);
- (g) an organizational chart showing the responsibility and reporting structure of the inspectorate and the allocation of functions

- stemming from the person in charge of the GMP inspectorate (see section 5.2(b));
- (h) details of the documented procedures for inspecting manufacturers under the WHO guidelines on GMP and/or the national GMP guidelines (see section 8);
 - (i) details of the documented procedures for recommendations to the authorization holder for the issue, suspension or revocation of marketing authorizations (see sections 7.2 and 8.1);
 - (j) a list of any subcontractors used for GMP inspections and details of the documented procedures for assessing and monitoring their competence (see section 6);
 - (k) details of appeals procedures (see section 14);
 - (l) a procedure for ensuring that complaints made to the GMP inspectorate are investigated so that any shortcomings of the authorization holders are revealed (see section 16);
 - (m) a list of those staff members responsible for investigating complaints and those with the authority to take remedial action (see section 16);
 - (n) details of internal quality audits (see section 15);
 - (o) details of testing of samples (see sections 9.6–9.8);
 - (p) the control of non-conforming products (see section 9.6).

Recommended procedure

In order to keep the quality manual brief, reference may be made to other documents and/or procedures contained in other manuals.

12. Confidentiality

12.1 The GMP inspectorate should have adequate arrangements to ensure confidentiality of the information obtained in the course of its inspection activities at all levels of its organization, including committees.

12.2 The exchange of inspection reports between countries should be described. The format and content of reports should be specified.

Recommended procedure

The quality manual should describe how the GMP inspectorate discharges its responsibility for ensuring that all communications between itself and the companies inspected are kept confidential. The following are necessary:

- (a) instructions to personnel on confidentiality;
- (b) a written undertaking by all personnel not to divulge to third parties any information gained about any business affairs of clients;
- (c) the inclusion of provisions in all subcontracts to maintain confidentiality;
- (d) provisions to ensure the physical security of all documents and records relating to inspection activities.

13. **Publications**

13.1 The GMP inspectorate should produce and update, as necessary, a list of authorization holders, together with an outline of the scope of the marketing authorization issued to each manufacturer. The extent to which this list will be distributed should be specified.

13.2 An outline of the inspection and marketing authorization system should be available in published form.

13.3 Other publications, such as GMP guidelines and other guidelines and information brochures, should be available to industry and other interested parties, as appropriate.

Recommended procedure

The quality manual should list the publications issued by the authorization holder and GMP inspectorate. The following information should also be provided:

- (a) the name of the person responsible for compiling and updating each publication;
- (b) the frequency with which each publication is updated;
- (c) how the publications are distributed and to whom;
- (d) the procedure for issuing amendments.

14. **Appeals**

14.1 The GMP inspectorate should have procedures for the consideration of appeals against its decisions.

Recommended procedure

Appeals procedures should be established by the GMP inspectorate and should include:

- (a) the method by which an appeal may be lodged;
- (b) the method by which an impartial appeals panel, independent of the activity under review, is selected;

- (c) the names and positions of the members of the GMP inspectorate to whom appeals are referred, and the procedure for handling them;
- (d) a register of all appeals and their outcome.

15. **Internal audit and periodic review**

15.1 The GMP inspectorate should implement a system of planned and documented internal audits and periodic reviews of its compliance with the criteria of these guidelines.

15.2 There should be procedures for corrective and preventive action whenever faults are detected in the quality system, or in the performance of inspections and the general performance of the inspection service.

15.3 The management of the inspectorate should periodically review the quality system for its continuing suitability and effectiveness.

15.4 Inspectors should be evaluated before being allowed to perform inspections. Periodic reviews should also be undertaken to examine the performance of individual inspectors in order to ensure consistency among them, and in the operations and procedures of the GMP inspectorate.

15.5 A record of all audits and reviews should be kept and should include the findings, conclusions, recommendations and follow-up action. These records should be retained for a specified period of time.

Recommended procedure

Internal periodic review procedures should be documented. The review procedure should include internal audits by staff competent to ensure that all formulated procedures are adhered to. Based on the results of these audits, management must ensure that the GMP inspection system remains effective and that inspections conducted by different inspectors arrive at similar conclusions when the same operation is inspected under the same conditions.

Internal audit procedures should state:

- (a) the names or positions of staff members authorized to conduct internal audits;
- (b) what is to be examined and how often (a schedule for the examination of the whole organization over a given period should be drawn up);

- (c) how the audit will be conducted;
- (d) to whom the results will be reported;
- (e) who will initiate any corrective action.

Management reviews should take account of the results of internal audits and should include:

- (a) consideration of the overall operation of the GMP inspectorate;
- (b) uncovering defects or irregularities in the operation of the GMP inspection system;
- (c) ensuring that action has been taken to effectively correct defects revealed in previous reviews and audits.

Periodic audit by an experienced person or persons from another national regulatory authority is a useful means of providing an independent review of the GMP inspectorate's operations and procedures.

16. **Complaints**

16.1 The GMP inspectorate should have documented procedures for dealing with complaints arising from its activities.

16.2 A record should be maintained of all complaints received and the actions taken by the GMP inspectorate. These records should be retained for a specified period of time.

Recommended procedure

The GMP inspectorate should require each authorization holder to keep a record of all complaints received, as well as remedial actions relating to the manufacturing activities and products covered by the marketing authorization.

The GMP inspectorate should have a procedure for recording and investigating complaints received about its inspection activities. The procedure should include a list of those staff members responsible for investigating complaints and those with the authority to take remedial action.

17. **Recalls**

17.1 The GMP inspectorate should have a documented procedure for dealing with recalls and withdrawals of products from the market.

17.2 Records should be maintained of all recalls and withdrawals registered and dealt with by the inspectorate.

References

1. Provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report*. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 823).
2. *Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection*. Geneva, World Health Organization, 1999.
3. *Recommendations on quality system requirements for GMP inspectorates of PIC Contracting States*. Geneva, Pharmaceutical Inspection Convention, 1994 (unpublished document PH/7/94; available from EFTA Secretariat, 9–11 rue de Varembé, 1211 Geneva 20, Switzerland).
4. *Quality management and quality assurance standards — guidelines for selection and use. International Standard ISO 9000*. Geneva, International Organization for Standardization, 1990.
5. *Quality systems — model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing. International Standard ISO 9001*. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.
6. *Quality systems — model for quality assurance in production, installation and servicing. International Standard ISO 9002*. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.
7. *Quality systems — model for quality assurance in final inspection and test. International Standard ISO 9003*. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.
8. *Quality management and quality system elements — guidelines. International Standard ISO 9004*. Geneva, International Organization for Standardization, 1990.
9. *General criteria for certification bodies operating quality systems certification. European Standard EN 45012*. Brussels, European Committee for Standardization, 1989 (available from CEN Central Secretariat, 36 rue de Stassart, B-1050 Brussels, Belgium).
10. Good manufacturing practices: authorized person — role, functions and training. In: *WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report*. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 885).

© World Health Organization

WHO Technical Report Series, No. 902, 2002

付録8

各国の査察当局における品質システムの要求事項

背景.....	101
1. 緒言.....	102
2. 用語集.....	102
3. 管理組織.....	103
4. 権限.....	104
5. 組織体制.....	105
6. 査察官.....	106
7. 文書化.....	108
8. 記録.....	109
9. 査察手順.....	110
10. 査察の為の必要手段.....	112
11. 品質マニュアル.....	113
12. 秘密保持.....	115
13. 公表.....	115
14. 申立て.....	116
15. 自己点検及び定期的レビュー.....	116
16. 苦情.....	118
17. リコール.....	118
参考資料.....	118

背景

医薬品製造業者の査察に関する暫定ガイドライン[1]に続き、WHO医薬品規格専門家委員会は医薬品の製造管理及び品質管理に関する基準（GMP）[2]の履行を促進し、査察当局間の相互承認を強化する為、各当局に向けた追加のガイドラインを作成することが有用であることを認識した。

近年、WHO加盟国では認証機関や試験機関などの非営利組織において、内部業務に品質システムの原則を導入する動きが明らかになってきた。政府の医薬品査察当局や公的医薬品管理試験施設でも同様の原則が適用されつつある。

医薬品製造査察の相互承認に関する協定 (PIC) は、PIC/S加盟国の査察当局の業務に、国際標準化機構 (ISO) の9000シリーズ及び関連規格[4-8]の適用することを目的とする文書 [3]を公表している。この文書は欧州規格EN 45012 (品質システム認証登録機関に対する一般的要求事項) [9]に基づいているが、特にこの目的の為に修正が加えられている。

1. 緒言

これらの要求事項は、査察を行う規制当局内での、査察業務の実施に対する品質システムに適用される。各査察機関が自らの品質システムを構築する際の基礎として、これらの要求事項を用いることが意図されている。

品質システムを確立し、実施することは、各国の査察の相互承認における必須要素である。規制当局の査察団が品質システムの原則を取り入れた同一の手順に従っていることがわかれば、その国の査察が大いに受け入れられやすくなる。品質システムには、査察に関連する全ての業務を含める必要がある。

2. 用語集

出荷責任者

市販用の最終製品のバッチの出荷承認の責任を負う者 (製造事業所の主要な従業員の一人が行う) [10]。

品質点検

特に品質システムの改善を目的として実施される、品質システム全体又は一部に対する点検及び評価。通常、品質点検は外部又は独立の専門家、若しくはこの目的の為に管理者が指名したチームにより実施される。このような点検はサプライヤー及び委託先に対しても実施される[2]。

品質マニュアル

ラボ試験の結果の品質を保証する為のシステムの様々な要素について記述したハンドブック (11項を参照)。

品質システム

製品 (又はサービス) が品質に関する所定の要求事項を満たすことに対する十分な信頼度を保証する為に必要とされる適切なインフラストラクチャー、組織体制、手順、プロセス、及び資源[2]。

標準業務手順書 (SOP)

特定の製品又は材料に限定したものでなく、より一般的な業務（例：設備の操作、維持及び洗浄；バリデーション；施設の清掃及び環境管理；サンプリング及び検査）を実施する為の指示を記載する承認された手順書。一部のSOPは、特定の製品についてのマスター及びバッチ製造文書を補足する為に使用される[2]。

3. 管理組織

3.1 査察当局の体制、要員及び業務は、公平性が保護されるようなものとする必要がある。

3.2 国の査察機関は、関連国内法令の要求事項が満たされることを保証する責務を負う。

3.3 外部の査察官及び委託職員を含む査察当局の全ての被雇用者又は被使用者は、各自の判断に影響を及ぼす可能性のあるいかなる商業的、金銭的、又はその他の圧力下におかれるべきではない。それらの者は医薬品製造業者の管理下にあってはならず、評価を受け、認定されなければならない。

3.4 手数料收受システムが査察手順に不適切な影響を及ぼすものであってはならない。

推奨手順

品質マニュアルには、査察当局の管理組織、メンバー、業務及び法的地位について記載する必要がある（11項を参照）。

品質マニュアルは、委託職員又は顧問及び助言を行う委員会の委員を含め、査察当局で働く全ての職員が各自の公平性を維持する方法を示す必要がある。査察当局は、それらの職員が以下の要求事項を満たすことを保証する必要がある。

(a) 各自の判断に影響を及ぼす可能性のあるいかなる商業的、金銭的又はその他の圧力下におかれていない。

(b) 評価の対象となる医薬品製造業者又は個人に対する査察の際、不適切な影響を受けない。

(c) コンサルタント業務や商業的取引の形で査察対象設備の計画又は維持に関わっていない。

査察当局の査察業務に従事する職員に対する報酬は、査察業務の結果又は販売承認の可否に左右されるものであってはならない。

例外的な場合に限り、査察当局は助言又はコンサルタント業務の提供を行う。査察当局がこのような業務を行う場合、行動規範を定めるか、又は査察業務と依頼者に対する助言又はコンサルタント業務とを明確に区別するとする一定の規律を作成する必要がある。この業務は業界全体に利益のあるものである必要があり、個々の製造業者のみを利するものであってはならない。

4. 権限

4.1 査察当局の役割を明確に定義し、以下を含める必要がある。

- (a) 法的責任
- (b) ポリシーの制定
- (c) ポリシーの実施の把握
- (d) 財務の把握
- (e) 必要に応じ、一定の業務を委任する委員会の設置

推奨手順

査察当局の権限、法的責任及び役割、並びにポリシーガイドラインの制定方法は、品質マニュアルとして文書化する必要がある。

査察当局又は調査実施責任者に対して助言を行う為に設置する全ての委員会について、以下の詳細を規定する必要がある。

- (a) 役割及び職務
- (b) 委員の選任及び指名の手順（委員長、書記及び委員の氏名、各自の現在の役職及び、もしあれば、委員会への利害関係を明確にする必要がある）
- (c) 手続規則

5. 組織体制

5.1 査察当局は、その技術的な機能を充分に実施する能力を維持することが可能な組織体制をもつことが求められる。

5.2 査察当局は以下を備える必要がある。

(a) その法的地位を明確に規定する文書

(b) 査察当局の責任及び報告体制、並びに特にその査察と承認（許可）の両職務の関係を明確に示す組織図

(c) 査察当局が財政的支援を得る手段に関する記述

(d) 査察当局と医薬品規制当局内の他の部署との関係、及び他の政府機関が別組織として関係する場合はそれらの機関との関係を示す記述

5.3 査察当局は、査察結果が承認（許可）の付与及び維持に対してどのように考慮されるかを説明する公式見解を作成し、公開する必要がある。

5.4 査察当局の上級管理者は、査察当局の品質ポリシーを目的に即して確実に文書化して実行することにより、推奨された原則に従う姿勢を公式に示す必要がある。

5.5 査察当局の責任、権限及び報告体制は明確に定義して文書化する必要がある（上記を参照）、各職員の職務記述書により裏付ける必要がある。

5.6 品質システムの実施及び維持を含む品質保証職務の遂行の為、適切な経験、責任及び資格を有する者[2]を1名指名する必要がある。この職員は、上級管理者に直接報告し指示を受けることができる必要がある。必要であれば、この任務は複数の職員に委任することができる。

5.7 査察当局は、その目的の効果的かつ効率的な達成を可能にする為、全てのレベルで十分な資源を保有する必要がある。上級管理者は、全ての職員が与えられた職務の遂行に対して十分な能力を有することを保証する必要がある。これらの職員は適切な訓練を受ける必要があり、訓練の実施は文書化し、効果を評価する必要がある。

5.8 品質システムの定期的なマネジメントレビューを実施して文書化し、レビューの記

録は一定期間にわたり保持する必要がある。

推奨手順

上記の推奨事項は、国内及び国際的に妥当なレベルで透明性を維持することが保証されることを意図している。

査察当局の組織図、財源及び法的地位、並びに医薬品規制当局及び他の政府機関との関係は、品質システムに関する記述とともに品質マニュアルに文書化する必要がある。

6. 査察官

6.1 査察当局の職員は、各自が担当する職務を遂行する為の十分な能力を有する必要がある。

6.2 査察当局は、各査察官の関連する資格、訓練及び経験に関する情報を維持する必要がある。訓練に関する記録は常に最新の状態に保つ必要がある。

6.3 職員は、各自の義務及び責任を明確に規定した文書を有している必要がある。これらの指示は常に最新の状態に維持する必要がある。

6.4 業務を外部機関に委託するか、又は専門家を起用する場合、査察当局は雇用した職員が品質システムにおける該当する要求事項を満たすことを保証する必要がある。第三者査察官の責務は契約書又は協定書に明確に定義する必要がある。

6.5 査察当局は、製造業者又は卸売流通業者が医薬品の製造管理及び品質管理に関するcGMPの方針、ガイドライン並びに関連法令に適合するかどうか判定する為の査察を実施する際、必要とされる人員、専門性、及びその他の資源を保有する必要がある。

6.6 査察を担当する職員は、査察プロセスに関する適切な資格、訓練、経験及び知識を有する必要がある。それらの職員は、GMP及び該当法令の要求事項への適合性について、専門的判断を下す能力を有する必要がある。コンピュータ化されたGMP適正管理システムや情報技術など、最新技術に関する知識が必須である。

6.7 査察当局は、査察官の募集及び訓練に関する文書化されたシステムを確立する必要がある。各査察官が既に受けた訓練及び訓練の必要性について定期的にレビューし、個々の訓練記録を維持する必要がある。

推奨手順

査察プロセスの信頼性は査察官の技術的能力及び誠実さに大きく左右される。品質マニュアルには、査察業務に従事する各職員の氏名、資格、経験及び権限（職務内容及び履行すべき義務）に関する最新の詳細情報を記載する必要がある（10項も参照のこと）。

職員の訓練に関する正式な取り決めが存在する必要がある、そのような取り決めの詳細を文書化する必要がある。GMPを行う各職員が受講した訓練について文書化する必要がある（10項の「推奨手順」も参照のこと）。

査察チームのメンバーの選任及び規模の決定に関する手順書を作成する必要がある。査察チームには、特定の技術分野の専門知識及び／又は経験を有する者を含めることができる。

外部機関又は個人により査察が実施される場合、査察当局はその外部職員がこれらの推奨事項の該当する要求事項を満たしていることを確認する必要がある。

査察当局の業務に加わり、又は助言を行う査察官は、以下の要求事項を満たす必要がある。

- (a) 医薬品に関連する科学的／技術分野（通常、薬学、化学又は微生物学）における資格を有する。医薬品の製造又は管理の直接経験は要求事項ではないが、もしあれば、査察官として価値のある財産とみなされる。
- (b) 品質管理システムの監査に関する認定コースを、良い成績で修了している。
- (c) 年間10日以上研修（研修コース、シンポジウム、会議への参加など）を行っている。
- (d) 医薬品GMPに関するWHOガイドライン[2]及び／又は該当する規制当局における査察手順に関する十分な実務知識を有する。
- (e) 単独で査察を実施する場合、事前に最新の査察手順及び手法に関する適切な訓練を受けている。
- (f) 査察業務を実行するにあたり必要とされる誠実さ、機転といった個人的資質を有する。

7. 文書化

7.1 査察当局は、製造業者の査察に関連する全ての文書及び承認取得者に関連する勧告の管理システムを維持するとともに、以下のことを保証する必要がある。

- (a) 適切な文書の現行版が、必要とされる全ての場所で利用可能である。
- (b) 全ての改訂文書又は文書の修正版が遅滞なく利用されることを保証する為、正しく承認を受け、処理される。
- (c) 差し替えられた文書は査察当局内並びに規制当局及びその所管機関における他の部署全体にわたり使用できないよう回収されるが、それらは一定期間にわたり保持される。

7.2 査察当局は、その全ての業務について責務、ポリシー及び処置を明確に示したSOPに記述されることを保証する必要がある。これらの業務には、訓練（導入、GMP、及び実務関連）、査察、査察後の報告、苦情の取り扱い、許可（発行、停止、取り消し）、認証、文書管理、計画、及び申立ての取り扱いを含む必要があるが、これらに限定されない。

7.3 実施された業務に関し、適切かつアクセス可能な記録を維持する必要がある。これらの業務には、訓練及びその実施後の査察官の評価、査察報告書の作成、苦情の取り扱い、並びに公式チェックリスト（使用する場合）及びその他の関連文書の作成が含まれる。

7.4 実施した全ての査察に対し、報告書を作成する必要がある。報告書は承認された様式により作成し、担当査察官が署名し、日付を記入する必要がある。

7.5 文書管理システムは、文書に対するいかなる変更も管理された手順で行われ、適切に承認されることを保証する必要がある。個々の文書において変更箇所が特定できる手段を講じる必要がある。

推奨手順

以下の情報を品質マニュアルに記述するか又は参照項目として表示する必要がある。

- (a) 使用した文書の一覧
- (b) 各文書について、その発行及びその後の修正又は変更の承認に責任を負う者の氏名

又は役職名

(c) 査察プロセスが機能するという観点から、関連文書及びその後の修正版を適切な場所で利用可能にする為のシステムに関する記述

(d) 文書の更新を迅速に行い、変更を記録し、改訂された文書を速やかに回収し保存できるように、修正及び変更を行う為の方法

8. 記録

8.1 査察当局は、その業務特有の方法及び状況に適した記録システムを維持する必要がある。それは、国内法令下での義務に適合し、かつ品質システムが十分に機能していることを示すものでなければならない。

8.2 初回査察、製造販売承認の発行に関する勧告、通常査察、及び是正措置を含む各査察の実施において、全ての関連手順に従って実施されたことを示す記録を利用可能にする必要がある。

8.3 全ての記録は、適切な期間にわたり安全に保管し、国内法令に他の規定がない限り、安全性及び機密性が保たれる状態で保持する必要がある。

推奨手順

品質マニュアルには、査察当局がその記録を維持する為に採用したシステムについて記述するか、又はそれを記述した別のSOPについて述べる必要がある。マニュアルには、査察で使用する種々のチェックリスト、証明書及び報告書の白紙の見本を含め、それらの処理、保管、保存及び/又は廃棄方法について記述する必要がある。

承認取得者に対する承認証の発行、停止及び取り消しの勧告手順について記述する必要がある。

査察報告書のセキュリティ並びに使用及び取り扱いに関する職員向けの指示が、国内法令に規定された秘密保持に関する要求事項に従って記述される必要がある。秘密保持下にある情報にアクセスできる者の情報を示す必要があり、そのようなアクセスを管理する必要がある。

査察業務に関連する記録は少なくとも3査察サイクルが完全に含まれる期間又は6年間のいずれかのうち長いほうの期間にわたり保持する必要がある。

9. 査察手順

9.1 査察当局は、GMPに関するWHOガイドライン[2]及び／又は国のGMPガイドラインに従って製造業務に対する査察を実施する為に必要な資源（財源、人員、設備など）及び文書化された手順を保持する必要がある。

9.2 査察当局は、品質管理システムに従い、かつGMPに関するWHOガイドライン[2]及び／又は国のGMPガイドラインに適合する文書化された手順を保持するよう、製造業者に要求する必要がある。

9.3 査察当局は、文書化された査察プログラムに従って少なくとも2年に1回、承認取得者の製造所、手順、及び品質システムの定期的な査察を実施する必要がある。これらの査察結果に関する情報を常時提供する為、書面による査察報告を作成して国の規制当局に送付する必要がある。

9.4 製造業者に対する査察計画及び各種査察の実施に関する計画の遵守状況の評価について文書化する必要がある。査察の種類には通常査察、特別査察、再査察、及び簡略査察を含める必要がある。

9.5 査察当局の業務について記述し、製造販売業の許可及び承認システムとの関係を示す必要がある。

9.6 市販後調査及び製品試験に関連する業務について記述する必要がある。この記述には不適合製品（例：不良医薬品、不正医薬品）の取り扱いに関するプロセスも含める必要がある。

9.7 サーベランスサンプリングプログラム実施の為の手順について文書化する必要がある。

9.8 査察当局は、WHOの公式ガイドライン及び国内法令に準拠した製造及び卸売流通業務に対する査察の実施を可能にする為の文書化された手順及び資源を保持する必要がある。正式な査察計画を作成し、それに従う必要がある。査察当局の業務に関連する全ての指示、基準及び手順書、ワークシート、チェックリスト及び参照データは最新の状態に維持し、職員がいつでも利用できるようにする必要がある。

9.9 ある査察に複数の査察官が従事する場合、査察業務を調整する為に調査実施責任者

を指名する必要がある。通常、参加する全ての査察官によって選出された調査実施責任者が査察報告書を作成する必要がある。

9.10 関連する情報が失われることを防止する為、査察中に得られた観察結果及び／又はデータは速やかに記録する必要がある。

9.11 要求事項がきちんと行われていることを確認する為、査察の完了後にレビューを実施する必要がある。

推奨手順

販売承認の新規申請者に対する初回査察及び承認所持者に対する継続査察に適用する手順を文書化する必要がある。

製造業者は1年又は2年ごとに査察を行う必要があるが、新規承認取得者については、その製造業者がGMPに関するWHOガイドライン及び／又は国のGMPガイドラインに適合していることを査察官が確信するまでは、より高い頻度で査察を行う必要がある。継続性を欠くことによりcGMPに対する認識の低下をまねくか又は重大な欠陥の発生を招く可能性がある為、通常、査察の頻度は2年に1回を下回るべきではない。

査察の実施には、査察における指摘事項に対して確信が得られるよう、適切な調査及び質問を行う為、十分な時間を充てる必要がある。

査察後の販売承認所持者に対する報告は、最低限、以下を含む必要がある。

- (a) 製造所の名称及び所在地
- (b) 査察実施日
- (c) 査察の理由並びに査察の対象とした製品カテゴリー及び製造区域
- (d) 出荷責任者を含む主要な従業員の適格性
- (e) 観察事項、GMPに関するWHOガイドライン及び／又は国のGMPガイドラインに対する不適合、及び再査察の頻度に関する勧告
- (f) 販売承認の発行／継続、停止又は取り消しの勧告

査察当局は、職員、設備、内部組織又は業務内容に変更があった場合、或いは苦情又はその他の情報の分析から当該製造業者がGMPに関するWHOガイドライン及び／又は国のGMPガイドライン若しくは販売承認に付された条件に適合していないことが示された場合、国又は地域の法、その他の協定の下、製造所の再査察を要求する権限を付与されるべきである。

10. 査察の為の必要手段

10.1 査察機関は、GMPに関するWHOガイドライン及び／又は国のGMPガイドラインの要求事項に適合するかどうかを判定する査察の実施の為、担当職員、専門技術、機器及びその他の資源など、必要手段を保有する必要がある。ただし必要な場合、「委託」について記述した要求事項が満たされる限り（3.3項を参照）、外部資源の使用を排除するものではない。

10.2 査察当局の委託を受けた外部機関又は個人により査察が実施される場合、査察当局はこの機関又は個人がこれらの3.3項に規定した関連要求事項を満たしていることを保証する必要がある。秘密保持の側面及び利益相反に関する宣言を含むこれらの取り決めについて適切に文書化した契約書を作成する必要がある。

推奨手順

査察当局は、各自が担当する職務に対して雇用又は業務委託の別を問わず、必要な能力を備えた十分な数の査察官により支援される必要がある。

品質マニュアルには、GMP査察官及び必要な記録に対する管理手順を記述する必要がある。査察の実施の為に採用した各個人（被雇用者又は被契約者の別を問わず）の記録を維持する必要がある、それには以下の情報を含むこととする。

- (a) 氏名
- (b) 査察当局の業務範囲内で指定された担当分野
- (c) 学歴
- (d) 査察当局の業務に関連する専門的資格
- (e) 実務経験

(f) 受講したGMP査察官向け研修の詳細（コースへの出席及び評価結果を証明する文書による裏付けが必要）

外部機関又は個人によって査察が実施される場合、上記の要求事項に適合する為に査察当局が採用するプロセスについて、品質マニュアルに記述する必要がある。

査察当局のいずれかの職務を外部機関又は個人に委託して実施する場合、査察当局はその外部機関又は個人が十分な能力を有することを証明する文書による裏付けを取得する必要がある。

外部機関又は個人に対する監査を実施する権限を有する職員を特定する必要がある。

全ての外部機関又は個人との間の文書化された契約書は精査可能にしておく必要がある。

査察当局により採用された全ての外部機関又は個人の登録簿を維持する必要がある。登録簿には以下の情報を含むこととする。

(a) 外部機関又は個人の名称又は氏名

(b) 外部機関又は個人の法的地位、及びその外部機関又は個人が属する親会社、企業グループ又はその他の組織との関係について、特に可能性のある利益相反に具体的に言及した詳細

(c) 査察当局が実施する査察業務に従事する全ての査察官の氏名及び資格

11. 品質マニュアル

11.1 査察当局は、そのポリシー並びに品質に対する目標及び責任を品質マニュアルに定義し、文書化する必要がある。査察当局は、このポリシーを組織の全てのレベルにおいて周知し、実行し、維持する必要がある。

11.2 品質マニュアル及び手順書は、少なくとも以下の情報を含む必要がある。

(a) 品質ポリシーの表明

- (b) 査察当局の法的地位に関する簡単な記述 (4.1 (a)項を参照)
- (c) 査察業務に関連する倫理及び行動規範
- (d) 最高運営機関、規約、権限及び手続規則の詳細を含む、査察当局の組織に関する記述 (5.2 (b)項を参照)
- (e) 内部及び外部の上級職員及びその他のGMP査察官の氏名、資格、経験及び権限 (6項及び10項を参照)
- (f) 査察官の教育訓練に関する取り決めの詳細 (6項及び10項を参照)
- (g) 査察当局の責任体制及び報告体制、並びに査察当局の責任者を起点とする職務の割り当てを示す組織図 (5.2 (b)項を参照)
- (h) GMPに関するWHOガイドライン及び／又は国のGMPガイドラインの下での製造業者の査察に対する文書化された手順の詳細 (8項を参照)
- (i) 承認取得者に対する販売承認の発行、停止又は取り消しの勧告に対する文書化された手順の詳細 (7.2項及び8項を参照)
- (j) 査察の為に使用する委託者 (組織) の一覧及びその能力の評価及び観察情報に関する文書化された手順の詳細 (6項を参照)
- (k) 申立て手順の詳細 (14項を参照)
- (l) 査察当局に提起された苦情を調査し、承認取得者に問題があれば明らかにする為の手順 (16項を参照)
- (m) 苦情に対する調査担当職員及び対応措置の実施権限を有する職員の一覧 (16項を参照)
- (n) 自己点検の詳細 (15項を参照)
- (o) サンプル試験の詳細 (9.6項～9.8項を参照)

(p) 不適合製品の管理 (9.6項を参照)

推奨手順

品質マニュアルを簡潔にする為、他の文書及び/又は他のマニュアルを参照事項として掲載することができる。

12. 秘密保持

12.1 査察当局は、委員会を含む組織の全てのレベルで、査察業務の過程で得られた情報に対する秘密保持を保証する為、適切な取り決めを行う必要がある。

12.2 国同士の査察報告書の相互開示について記述する必要がある。報告書の書式及び内容を規定する必要がある。

推奨手順

品質マニュアルには、査察を受けた企業との間の全てのコミュニケーションに対する秘密保持の保証に関し、査察当局の責任を限定する為になすべきことを記述する必要がある。以下の事項が必要である。

(a) 査察官に対する秘密保持に関する指示

(b) 入手した査察対象者の事業内容に関する情報を第三者に漏洩してはならない旨の書面を全ての査察官から取得

(c) 全ての委託契約における秘密保持条項の明記

(d) 査察業務に関連する全ての文書及び記録に対して物理的なセキュリティを保証する為の対策

13. 公表

13.1 査察当局は、各製造業者に対して発行された販売承認の範囲を示す承認取得者の一覧表を作成し、必要に応じて更新する必要がある。この一覧表を配布する範囲を明記する必要がある。

13.2 査察及び販売承認システムの概要は公表文書の形で入手可能にする必要がある。

13.3 GMPに関するガイドラインや他のガイドライン及び情報資料など、その他の公表文

書は、必要に応じて業界及び他の関係者が入手できるようにする必要がある。

推奨手順

品質マニュアルには、承認取得者及び査察当局によって公表された文書の一覧を示す必要がある。以下の情報についても記載する必要がある。

- (a) 各公表文書の編集及び更新に対する責任者の氏名
- (b) 各公表文書の更新頻度
- (c) 公表文書の配布方法及び配布先
- (d) 改訂版の発行手順

14. 申立て

14.1 査察当局は、その決定に対する申立てについて検討する手順を定める必要がある。

推奨手順

査察当局は申立ての手順を確立する必要があり、それには以下を含む必要がある。

- (a) 申立ての提出方法
- (b) 審議の対象となる業務から独立した公平な異議審査委員会の選任方法
- (c) 申立ての処理を担当する査察当局の職員の氏名及び職位、並びに処理手順
- (d) 全ての申立て及び結果の登録簿

15. 自己点検及び定期的レビュー

15.1 査察当局は、これらのガイドラインの基準に対する査察当局自身の適合性に関する計画され文書化された自己点検及び定期的レビューのシステムを実施する必要がある。

15.2 品質システム或いは査察の実施又は査察業務の全般的な実施状況に欠陥が検出された場合の是正措置又は予防措置に関する手順を定める必要がある。

15.3 査察当局の管理者は、品質システムの継続的な適合性及び有効性を定期的にレビュー

一する必要がある。

15.4 査察の実施を許可する前に査察官の評価を行う必要がある。査察官間並びに査察当局の業務及び手順における一貫性を保証する為、個々の査察官の業務遂行状況を調査する為の定期的レビューも実施する必要がある。

15.5 全ての点検及びレビューに対し、所見、結論、勧告及びフォローアップ措置を含む記録を維持する必要がある。これらの記録は一定期間にわたり保持する必要がある。

推奨手順

定期的な内部レビューの手順を文書化する必要がある。レビュー手順には、定められた全ての手順を忠実に守る能力のある職員による自己点検を含める必要がある。これらの監査結果に基づき、管理者は査察システムが引き続き有効性を維持し、同じ査察が同じ条件で実施される場合、査察官が違っても同様の結論に達することを保証しなければならない。

自己点検手順には以下を明記する必要がある。

- (a) 自己点検を実施する権限を有する職員の氏名及び職位
- (b) 監査の対象及び頻度（一定期間内に組織全体を監査することができるスケジュールを作成する必要がある）
- (c) 監査の実施方法
- (d) 結果の報告先
- (e) 是正措置の実施担当者

マネジメントレビューは点検結果を考慮する必要がある、以下を含む必要がある。

- (a) 査察当局の業務全般に対する考慮
- (b) 査察システムの運用における欠陥又は不正行為の発見
- (c) 過去のレビュー及び監査で発見された欠陥を有効に是正する措置が取られたことの

確認

経験を有する別の国の規制当局の職員による定期的監査は、査察当局の業務及び手順に対して独立した観点からレビューを行う上で有効な手段である。

16. 苦情

16.1 査察当局は、その業務に関連して提起される苦情の取り扱いに関する文書化された手順を定める必要がある。

16.2 査察当局が受領した全ての苦情及び行った措置の記録を維持する必要がある。これらの記録は一定期間保存する必要がある。

推奨手順

査察当局は、各承認取得者に対し、販売承認の対象に含まれる製造業務及び製品に関連する受領した全ての苦情並びに対応処置の記録を維持するよう要求する必要がある。

査察当局は、その査察業務に関連して受領した苦情の記録及び調査に関する手順を定める必要がある。この手順には、苦情に対する調査担当職員及び対応処置の実施権限を有する職員の一覧を含める必要がある。

17. リコール

17.1 査察当局は、製品のリコール及び市場からの回収の取り扱いに関する文書化された手順を定める必要がある。

17.2 査察当局が登録し、取り扱った全てのリコール及び回収の記録を維持する必要がある。

参考資料

1. Provisional guidelines on the inspection of pharmaceutical manufacturers. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-second report. Geneva, World Health Organization, 1992, Annex 2 (WHO Technical Report Series, No. 823).
2. Quality assurance of pharmaceuticals. A compendium of guidelines and related materials. Vol. 2. Good manufacturing practices and inspection. Geneva, World Health Organization, 1999.
3. Recommendations on quality system requirements for GMP inspectorates of PIC Contracting

States. Geneva, Pharmaceutical Inspection Convention, 1994 (unpublished document PH/7/94; available from EFTA Secretariat, 9–11 rue de Varembe, 1211 Geneva 20, Switzerland).

4. Quality management and quality assurance standards — guidelines for selection and use. International Standard ISO 9000. Geneva, International Organization for Standardization, 1990.

5. Quality systems — model for quality assurance in design/development, production, installation and servicing. International Standard ISO 9001. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.

6. Quality systems — model for quality assurance in production, installation and servicing. International Standard ISO 9002. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.

7. Quality systems — model for quality assurance in final inspection and test. International Standard ISO 9003. Geneva, International Organization for Standardization, 1994.

8. Quality management and quality system elements — guidelines. International Standard ISO 9004. Geneva, International Organization for Standardization, 1990.

9. General criteria for certification bodies operating quality systems certification. European Standard EN 45012. Brussels, European Committee for Standardization, 1989 (available from CEN Central Secretariat, 36 rue de Stassart, B-1050 Brussels, Belgium).

10. Good manufacturing practices: authorized person — role, functions and training. In: WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Thirty-fifth report. Geneva, World Health Organization, 1999, Annex 4 (WHO Technical Report Series, No. 885).

製造所における査察当局の査察結果に関するアンケート調査

本研究を進める中で、国内の製造所における欧米査察当局と日本国内査察当局の査察手法の差異について調査を行うため、2009年9月に、日本製薬団体連合会（日薬連）品質委員会を通じ、傘下団体である日本製薬工業協会（製薬協）品質委員会及び日本医薬品原薬工業会（原薬工）GMP委員会の会員企業の中で2006年4月以降に欧米当局からGMP査察を受けた経験がある企業を対象とし、各企業の製造所毎にアンケート調査を実施した。

調査内容は別添（アンケート調査項目）のように、査察対象品目（原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤、ワクチン等の別）、査察の種類（承認前、定期、その他）、査察実施者（都道府県、PMDA、海外査察当局）、期間及び査察官数、プラントツアー・ラボツアー・書面調査の比率、実作業の確認及びデモンストレーション確認等全般事項、6つのサブシステム（管理監督、設備構造、製品原材料等保管、製造、包装・表示、試験室管理）の個々の項目について確認の度合いの他、バリデーション、空調・製造用水の管理、防虫防鼠対策、無菌保証（高圧蒸気滅菌、培地充填試験、グレードAの管理）、技術移管と開発レポート、リスクアセスメントの手順書、生物由来原料の確認、製造販売承認書と現状の齟齬の確認等については別途質問を設定した。

結果として、原薬工から13製造所、製薬協から20製造所のデータが集まった。これらの製造所の調査結果では、原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤、ワクチン等が混在していることから、無菌医薬品（無菌製剤、バイテク原薬、ワクチン）、非無菌医薬品（固形製剤、外用液剤等）、非無菌原薬に区分し、同一製造所の重複を避けるためにこの優先順位に基づき、1製造所1区分として分類を行った。この結果、無菌医薬品39件、非無菌医薬品19件、非無菌原薬43件となった。

また、査察当局については、米国FDA、欧州（EU）、その他海外当局（オーストラリア、ブラジル、中国、韓国等）、PMDA及び都道府県の5つに分類した。生の集計結果を表にまとめた。以下に集計したデータを基に解析を行った。一部にデータ数が少ないところがあることに注意されたい。

1) 査察当局による査察の期間及び査察官数等の実態

各医薬品に分類した製造所における査察の実態について、査察当局毎に査察の期間及び査察官数、プラントツアー／ラボツアー／書面調査の比率、実作業及びデモンストレーション確認を査察当局別に平均した結果、以下の通りとなった。

ア) 無菌医薬品

	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
日	5.38	3.59	3.25	3.14	2.00
人	2.00	2.00	2.33	2.57	3.00

添付資料 6 GMP 査察に関する企業アンケート

人×日	10.29	7.05	7.17	7.71	6.71
プラントツアー(%)	24.00	38.50	30.33	33.43	33.33
ラボツアー(%)	13.75	10.50	9.83	10.86	10.83
書面調査(%)	59.63	51.00	59.83	55.71	55.83
実作業(%)	88	73	100	57	43
デモ(%)	88	36	33	43	14

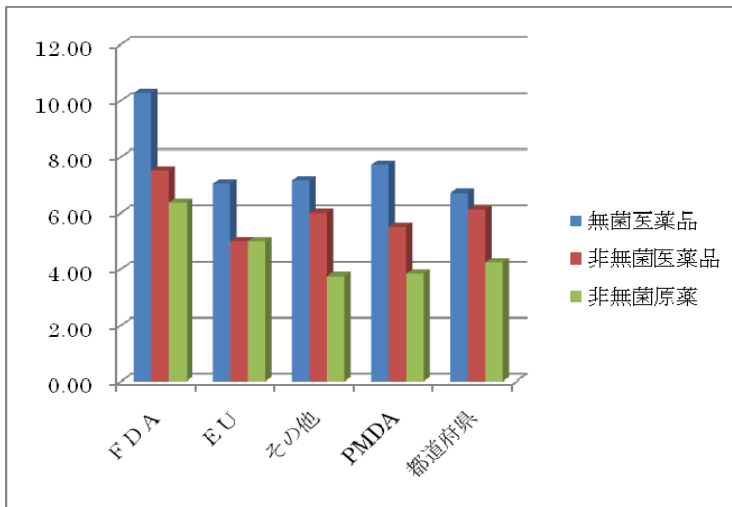
イ) 非無菌医薬品 *FDA が 2 件、EU が 1 件であることを注意*

	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
日	5.00	5.00	2.67	2.75	2.22
人	1.50	1.00	2.33	2.00	2.67
人×日	7.50	5.00	6.00	5.50	6.11
プラントツアー(%)	25.00	50.00	30.67	34.00	28.38
ラボツアー(%)	15.00	10.00	12.00	13.50	8.25
書面調査(%)	65.00	40.00	57.33	52.50	63.35
実作業(%)	50	100	25	50	22
デモ(%)	33	0	0	0	0

ウ) 非無菌原薬

	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
日	4.29	2.60	3.25	1.67	1.67
人	1.47	1.80	1.25	1.50	2.17
人×日	6.37	5.00	3.75	3.83	4.25
プラントツアー(%)	16.47	26.25	26.25	23.33	26.36
ラボツアー(%)	10.18	13.75	8.75	11.67	10.45
書面調査(%)	73.35	60.00	65.00	66.67	63.18
実作業(%)	10.5	0.0	0.0	0.0	18.2
デモ(%)	15.8	20.0	0.0	50.0	0.0

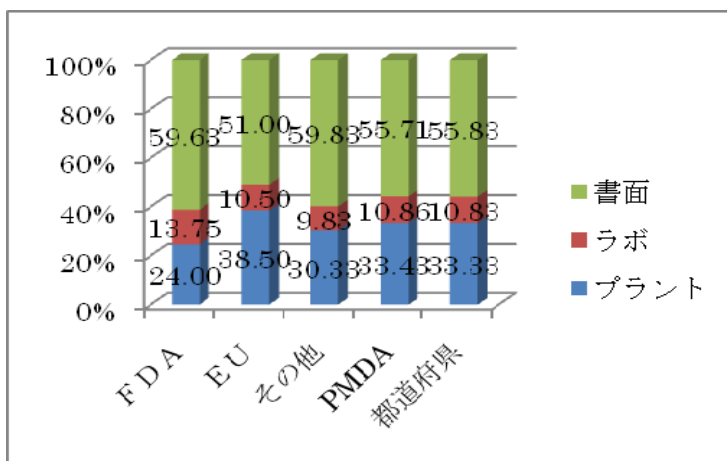
①査察工数（人×日）の比較



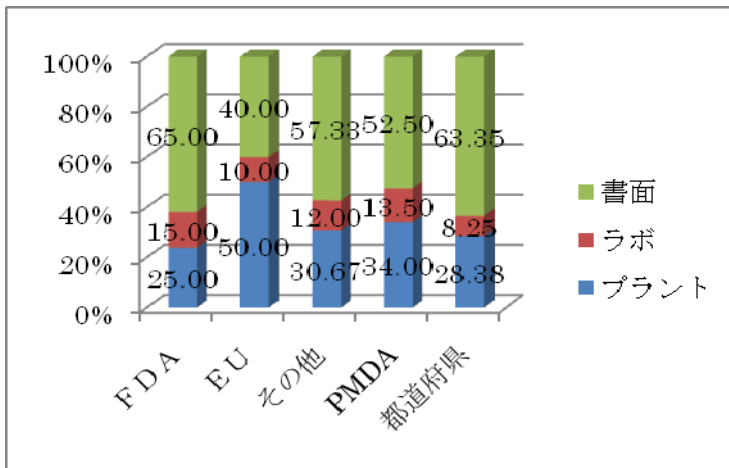
全ての査察当局で無菌医薬品＞非無菌医薬品＞非無菌原薬の順で査察工数が高くなっている。

②プラントツアー／ラボツアー／書面調査の比率

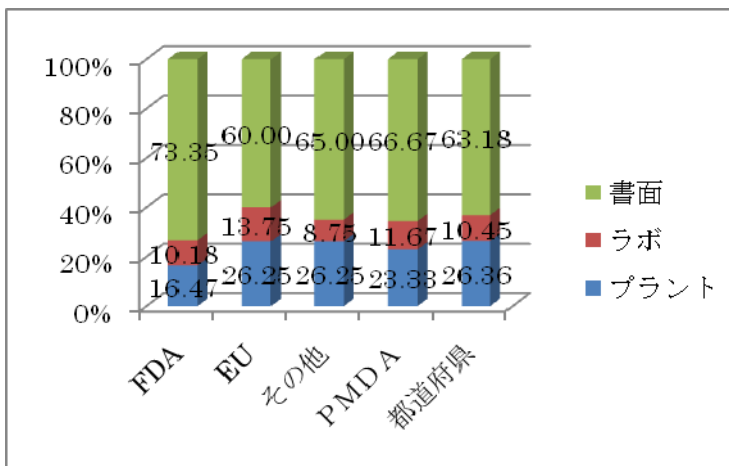
ア) 無菌医薬品



イ) 非無菌医薬品

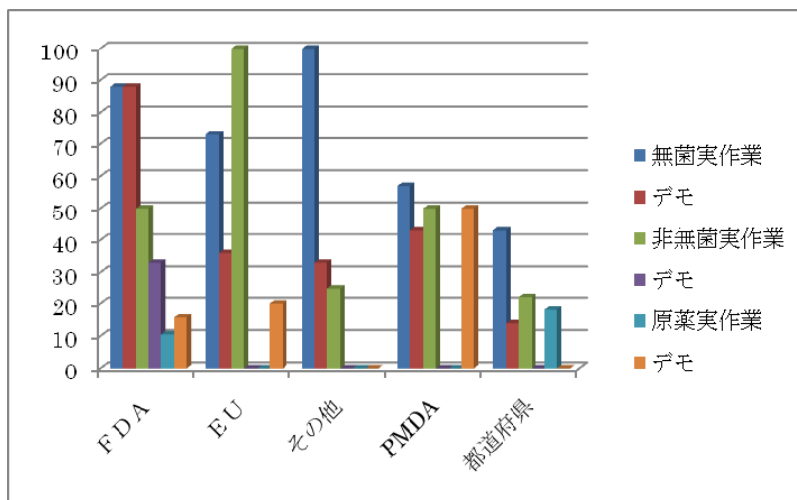


ウ) 非無菌原薬



FDAは無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬について他の査察当局に比べ、プラントツアーの割合が少なく、書面確認に時間をかけている。EUは逆にプラントツアーに時間をかける傾向が見られた。PMDAと都道府県の時間配分は類似している。

③実作業の観察、デモンストレーションの要請について



FDAは無菌医薬品について、90%近く、実作業の観察のほか、デモンストレーションも要請している。EUおよびその他の海外査察当局も無菌医薬品については実作業確認を行っているが、デモンストレーションまで求める割合は低い。EUは非無菌医薬品についても実作業確認を行っていること、PMDAが無菌医薬品及び非無菌原薬の場合にもデモンストレーションを50%求めていることは注目すべきである。都道府県の場合は日頃の定期査察で確認を行っていることから、この結果では低く出たものと考えられる。

2) 6つのサブシステム及びの個々の項目に関する結果

アンケート結果については別紙の通りであるが、これらを下記の手順により、確認の度合いを含め評価し、解析を行った。

1. 査察の確認の度合いについては、以下の重み付けを行った。なお、重複回答があった場合には、上位回答を採用とした。

A：十分確認した	2点
B：確認した	1点
C：確認しなかった	0点
未回答又は該当無し	0点

設問の7、10、11については、

(1) 口頭説明（プレゼン）のみで確認	1点
(2) 年次レビュー（概要等）で確認	1.5点
(3) 計画書と報告書の両方を確認	2点

設問の8、9については、

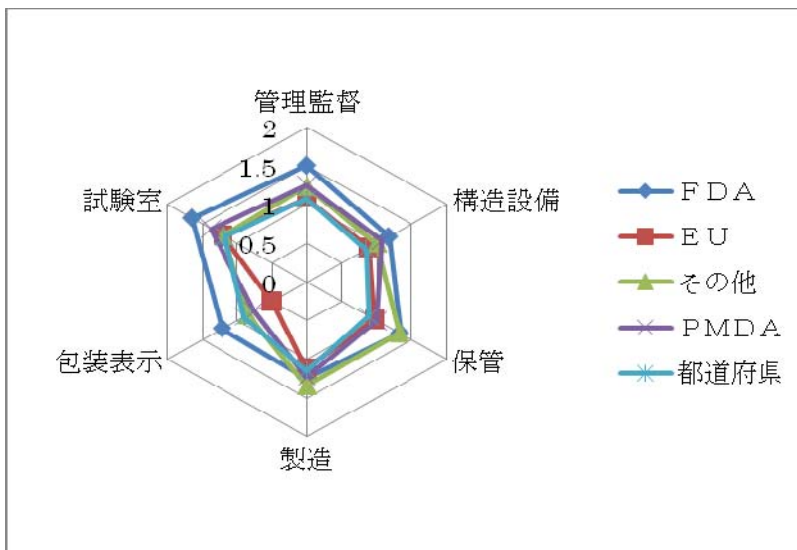
(1) 手順書（フロー図を含む）のみ	0.5点
(2) 手順書とモニタリング記録	1点
(3) 実際に細かく設備を確認	1.5点
(4) 製造用水設備立ち上げ時のバリデーションも確認した	2点

2. 各総数を回答会社数（未回答会社も含め）で割り平均値を求めた。
3. 6つのサブシステムについては、各システムでの設問の数で割り、評価ポイントを求めた。

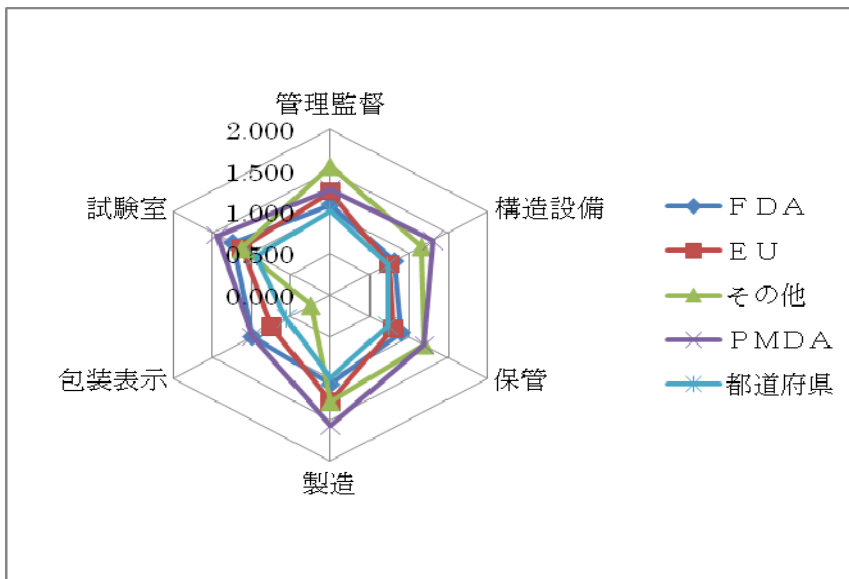
① 6つのサブシステムの総合評価について

無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬に関する総合評価は以下の通りになった。

ア) 無菌医薬品

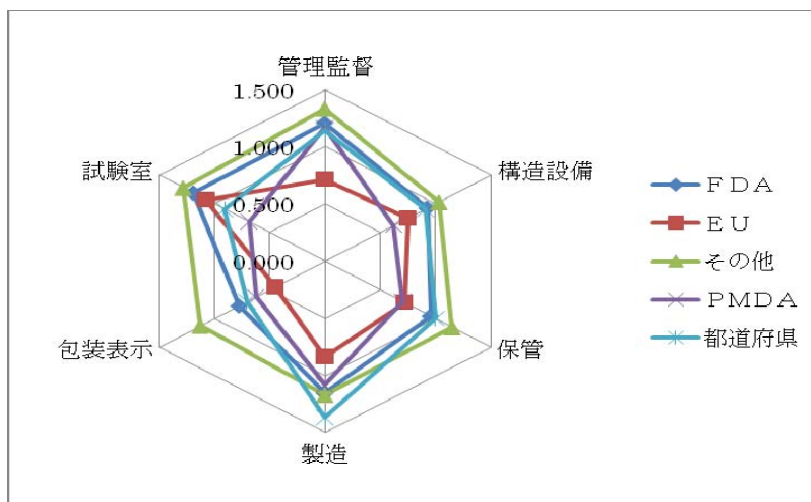


イ) 非無菌医薬品



システム名	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
管理監督	1.083	1.250	1.556	1.271	1.019
設備構造	0.813	0.750	1.167	1.313	0.722
製品原材料等保管	0.900	0.800	1.200	1.200	0.733
製造	1.071	1.286	1.286	1.571	1.000
包装・表示	1.000	0.750	0.250	1.000	0.556
試験室管理	1.250	1.125	1.125	1.438	0.944

ウ) 非無菌原薬

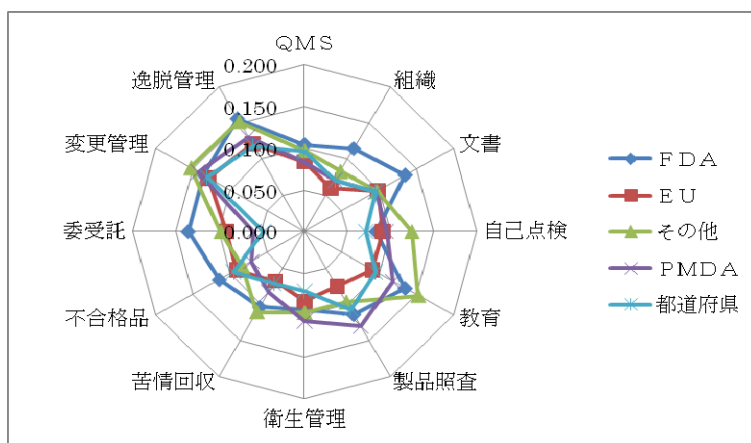


システム名	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
管理監督	1.206	0.717	1.333	1.167	1.144
設備構造	0.928	0.750	1.031	0.625	0.909
製品原材料等保管	0.958	0.720	1.150	0.700	1.000
製造	1.149	0.833	1.167	1.083	1.364
包装・表示	0.776	0.450	1.125	0.625	0.705
試験室管理	1.191	1.075	1.281	0.688	0.909

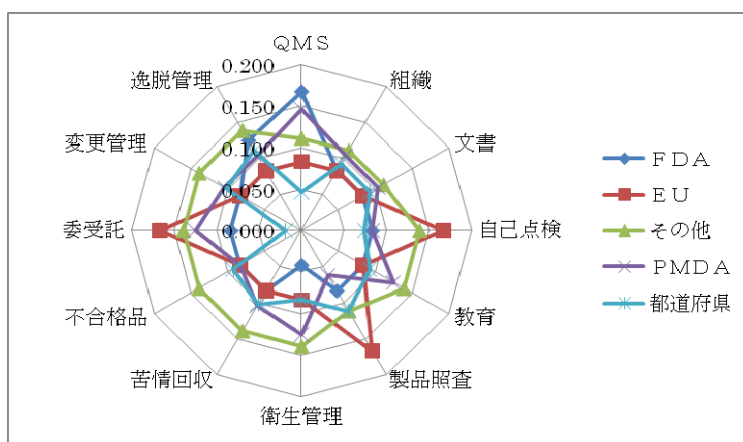
システム全般については、EUを除き、管理監督システムについては無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬いずれにおいても関心が高く、試験室及び製造システムの確認も高い。無菌医薬品の包装表示についてはFDAが、非無菌原薬の包装表示についてはその他の当局の確認が高い反面、EUの確認が低い傾向が見られる。

②管理監督システム

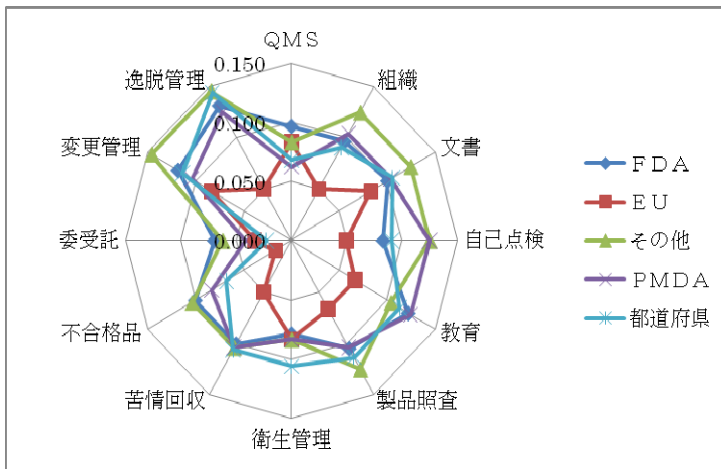
ア) 無菌医薬品



イ) 非無菌医薬品



ウ) 非無菌原薬



管理監督システムについては、いずれの場合も変更管理及び逸脱管理に関心が高く、非無菌原薬については品質システム及び委受託管理の確認は低い傾向が見られる。無菌医薬品においてはFDAが委受託の確認が高い。非無菌原薬の場合、EUが自己点検、製品照査、委受託管理について他の項目より重点的に確認しているようである。

③設備構造システム

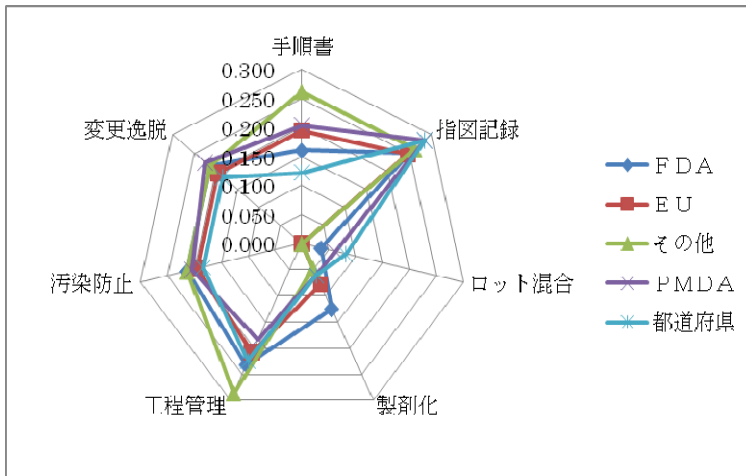
設備構造システムにおいては、各査察当局ともにユーティリティ、校正、洗浄、変更及び逸脱の管理は無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬いずれの場合もよく確認しており、逆に、製品に接触する物質の適正使用、廃棄物管理については関心が低い傾向にある。PMDAは汚染防止に関して確認を行っている。

④製品原材料保管システム

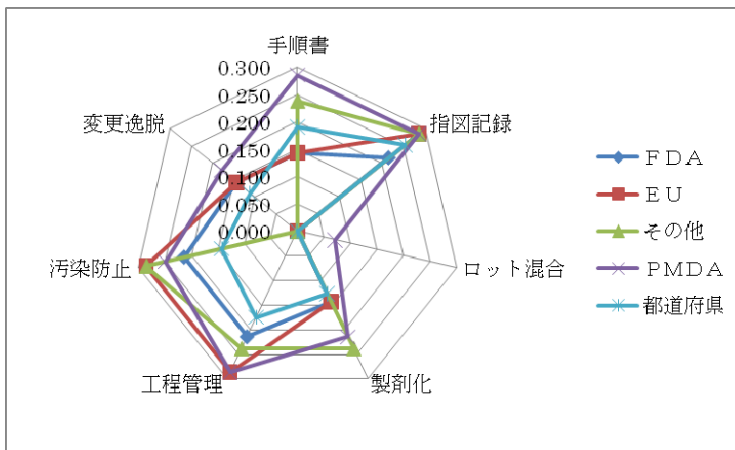
製品原材料保管システムにおいては、各査察当局ともに原材料管理、隔離保管、出荷保管について確認を行っている。無菌医薬品の場合、FDAは供給業者、変更・逸脱管理にも着目している。供給業者の試験結果検証についての関心は低い。無菌医薬品についてFDAが、非無菌医薬品についてはPMDAがやや高い傾向が見られた。

⑤製造システム

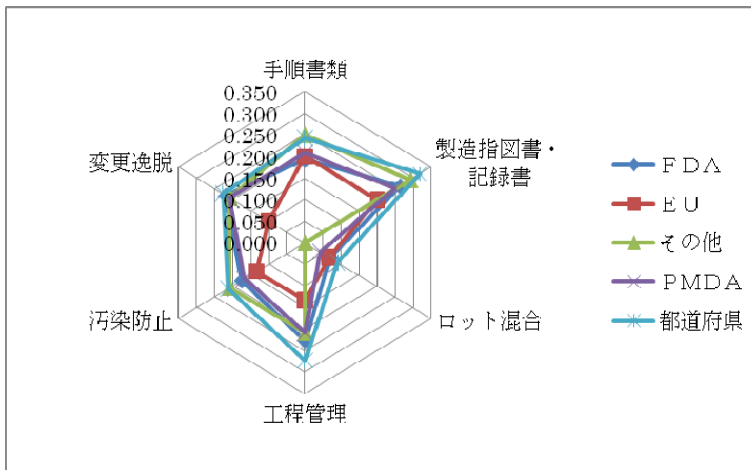
ア) 無菌医薬品



イ) 非無菌医薬品



ウ) 非無菌原薬



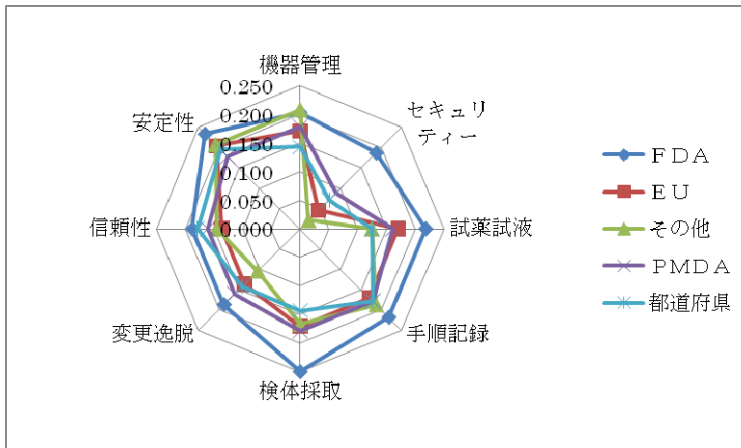
製造システムにおいては、いずれの査察当局も製造指図・記録、手順書類及び工程管理についてはよく確認しているが、ロット混合の確認は低い傾向にある。非無菌医薬品の場合は無菌医薬品及び非無菌原薬に比較して、変更逸脱の管理の確認が低い。

⑥包装表示システム

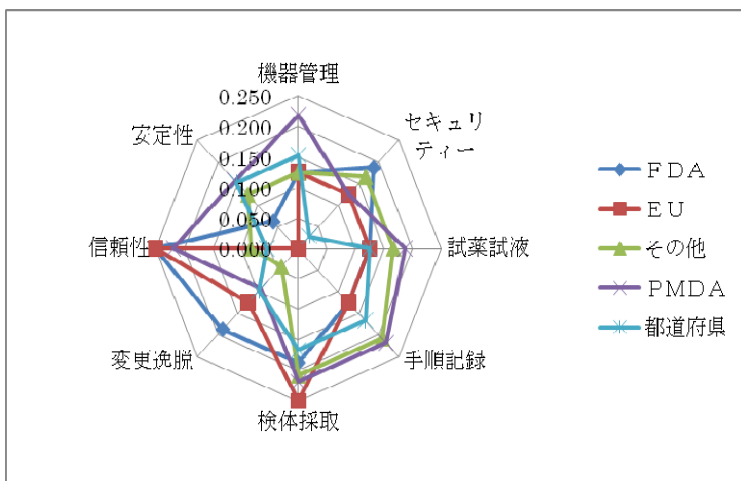
包装表示システムにおいては、EU当局が変更逸脱管理を重視していない。FDAが無菌医薬品のラベルの検査及び保管を重視している。その他の海外当局は非無菌原薬については平均的によく確認している。

⑦試験室管理システム

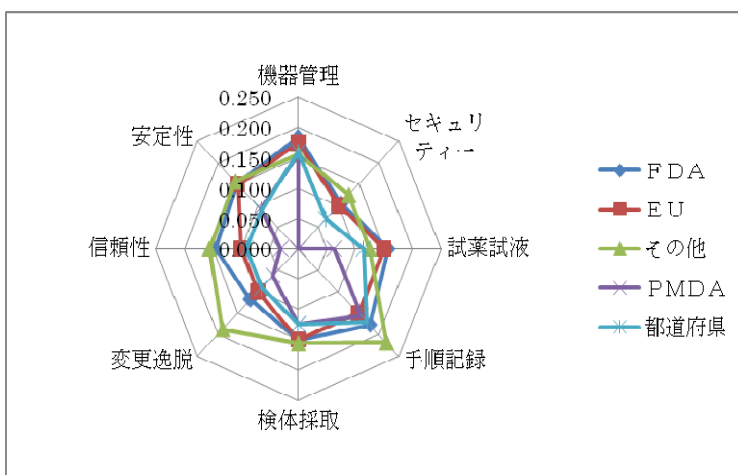
ア) 無菌医薬品



イ) 非無菌医薬品



ウ) 非無菌原薬



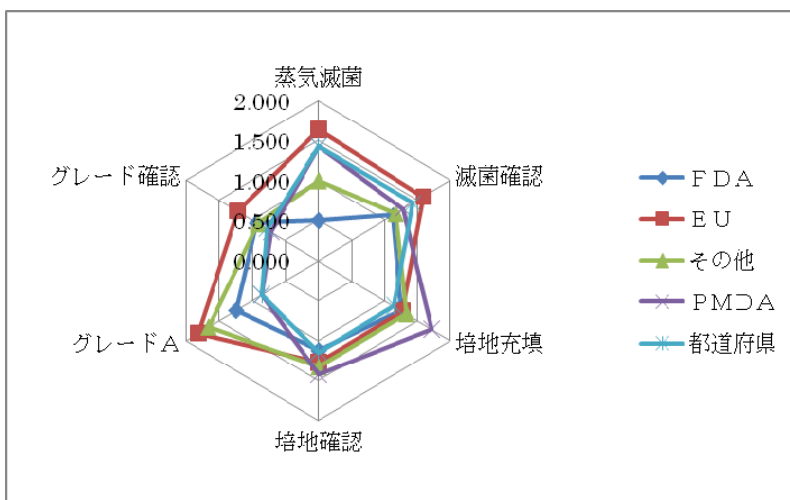
試験室管理システムにおいては、無菌医薬品の場合、いずれの査察当局もよく確認している。セキュリティについてはFDAによる無菌及び非無菌医薬品の確認を除き低いが、設問の意図が理解されていたか疑問が残る。非無菌原薬の場合、PMDAが生データの信頼性については確認は少ない。

個別事項についての結果は以下の通りであった。

⑦バリデーション

バリデーションについては、プロセスバリデーションにおいては、いずれの査察当局もよく確認しているが、CSVにおいては確認は少ない。分析バリデーションについてはFDAが比較的確認を行っている。

⑧無菌保証の確認



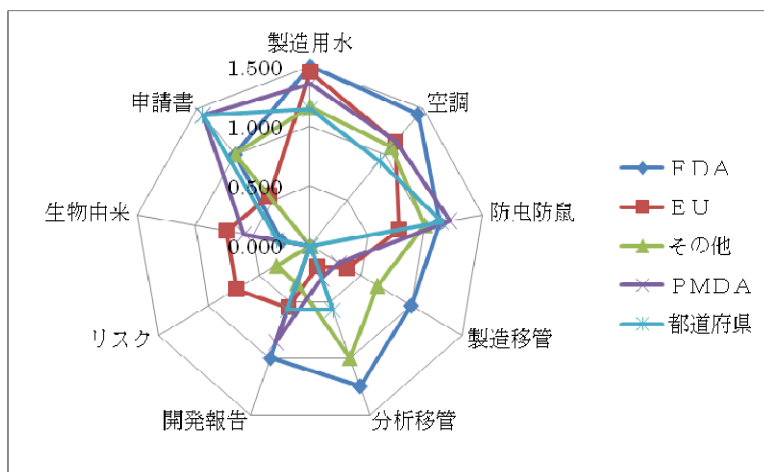
無菌保証の確認	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
オートクレーブの滅菌バリデーション	0.500	1.636	1.000	1.429	1.429

オン					
オートクレーブ滅菌バリデーションの確認方法	1.125	1.591	1.167	1.286	1.429
培地充填試験	1.250	1.273	1.333	1.714	1.143
培地充填試験の確認方法	1.125	1.273	1.333	1.429	1.143
グレード A の管理(更衣、スモークテスト等)	1.250	1.818	1.667	0.857	0.857
グレード A の管理の確認方法	0.938	1.227	0.917	0.714	0.786

無菌保証の確認については、無菌医薬品の結果のみを示す。いずれの当局も無菌保証の確認には関心が高いことが伺える。PMDA、都道府県は高圧蒸気滅菌、培地充填についてよく確認している。FDAは蒸気滅菌の確認については確認した(2)、該当なし(4)、回答なし(2)の結果ポイントが低かったが、確認方法については他の査察当局と同様、確認されている。PMDA及び都道府県に比較し、EU及びその他の当局はグレードAの確認をよく行っている。

⑨その他の項目として、製造用水、空調、防虫防鼠、技術移管、開発レポート、リスク評価、生物由来製品、申請書との齟齬についてまとめた結果は以下の通り。

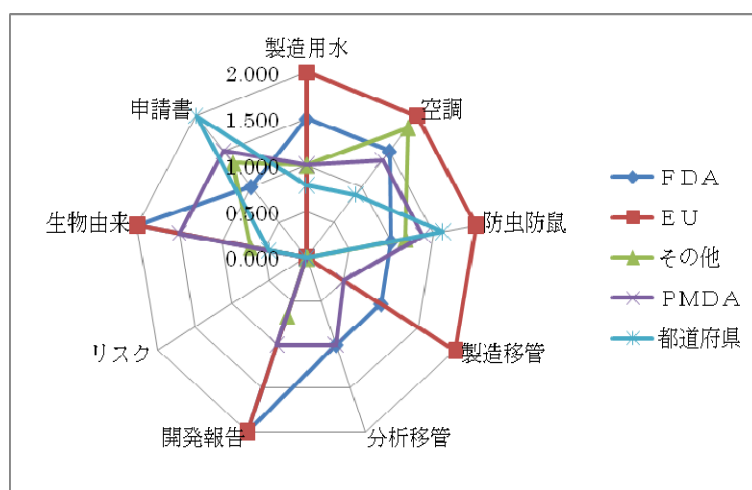
ア) 無菌医薬品



	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
製造用水の確認方法	1.500	1.455	1.167	1.357	1.143
空調関連の確認	1.438	1.136	1.083	1.143	0.929

防虫防鼠の確認	1.125	0.773	1.000	1.214	1.143
技術移管(製造方法)	1.000	0.364	0.667	0.286	0.000
技術移管(分析方法、規格及び試験方法を含む)	1.250	0.182	1.000	0.286	0.571
開発レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定根拠)	1.000	0.545	0.333	0.857	0.571
リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書	0.000	0.727	0.333	0.000	0.000
生物由来の原料に関する確認	0.250	0.727	0.000	0.571	0.286
申請書(当局提出資料)との齟齬確認	1.000	0.545	1.000	1.429	1.429

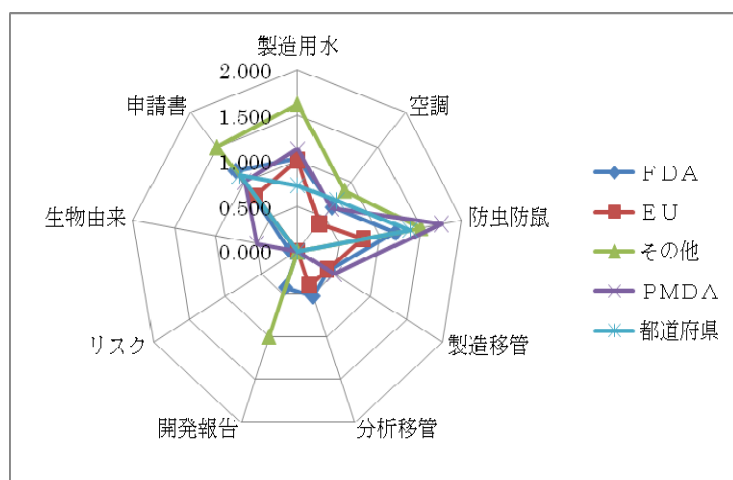
イ) 非無菌医薬品



	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
製造用水の確認方法	1.500	2.000	1.000	1.000	0.778
空調関連の確認	1.500	2.000	1.833	1.375	0.889
防虫防鼠の確認	1.000	2.000	1.167	1.375	1.611
技術移管(製造方法)	1.000	2.000	0.000	0.500	0.000
技術移管(分析方法、規格及び試験方法を含む)	1.000	0.000	0.000	1.000	0.000
開発レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定根拠)	2.000	2.000	0.667	1.000	0.000

拠)					
リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
生物由来の原料に関する確認	2.000	2.000	0.667	1.500	0.444
申請書(当局提出資料)との齟齬確認	1.000	0.000	1.333	1.500	2.000

ウ) 非無菌原薬



	FDA	EU	その他	PMDA	都道府県
製造用水の確認方法	1.026	1.000	1.625	1.125	0.727
空調関連の確認	0.632	0.400	0.875	0.625	0.727
防虫防鼠の確認	1.184	0.800	1.500	1.750	1.364
技術移管(製造方法)	0.421	0.400	0.000	0.500	0.000
技術移管(分析方法、規格及び試験方法を含む)	0.526	0.400	0.000	0.000	0.000
開発レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定根拠)	0.421	0.000	1.000	0.000	0.000
リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000
生物由来の原料に関する確認	0.105	0.000	0.000	0.500	0.000
申請書(当局提出資料)との齟齬確認	1.158	0.800	1.500	1.000	1.091

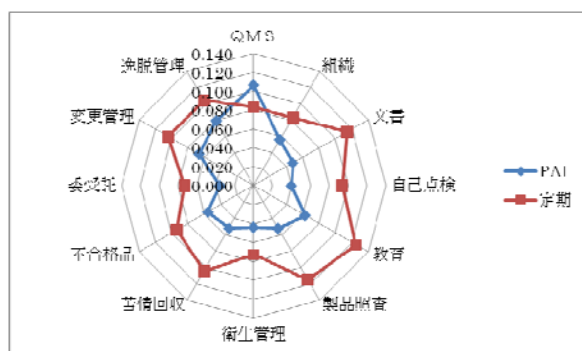
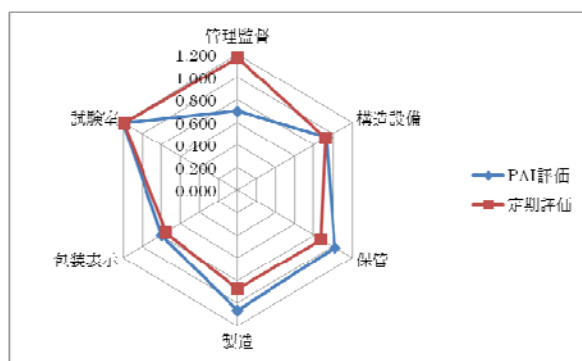
いずれの査察当局も製造用水、空調、防虫防鼠管理についてはよく確認を行っている。無菌医薬品においては、技術移管（製造及び分析）及び開発レポートについてはFDA及びその他の海外当局が確認を行っている。リスクマネジメントについてはEU当局が無菌医薬品で確認しているものの全般的に低い傾向にある。申請書との齟齬については、PMDA及び都道府県が確認を行っている。

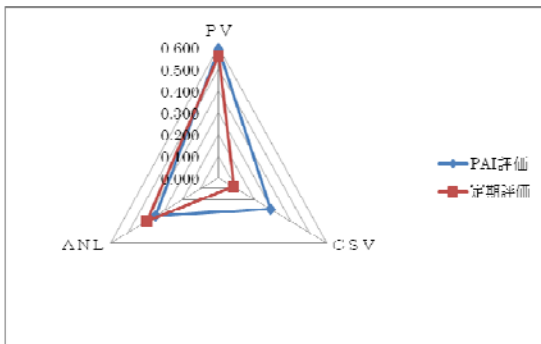
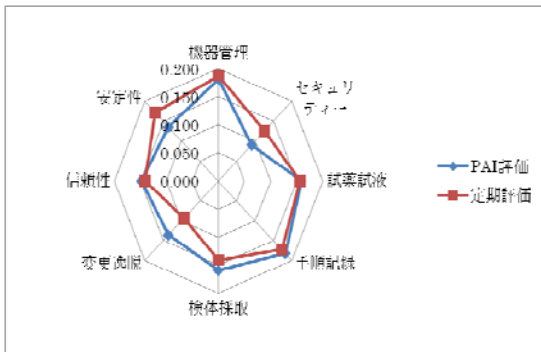
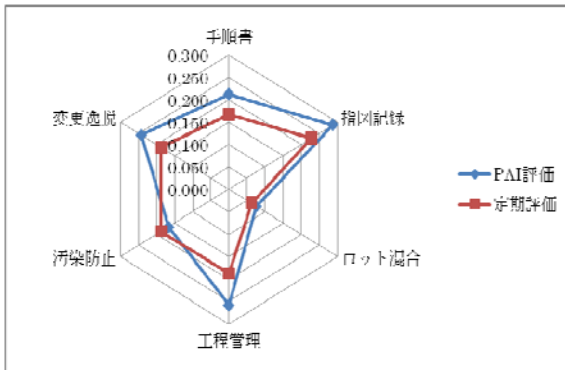
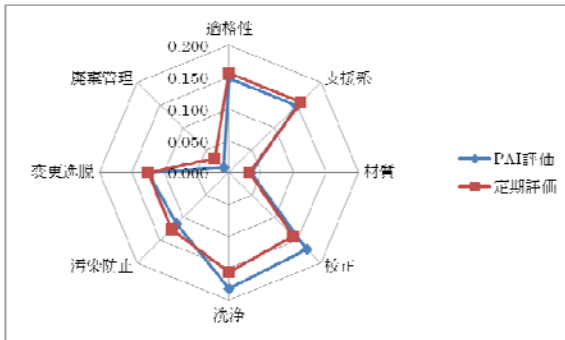
⑩非無菌原薬に関するFDAの査察について

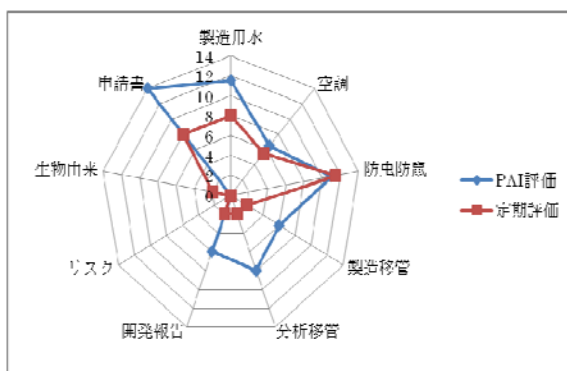
非無菌原薬に関してはFDAによる査察件数が比較的多く、また承認前査察（PAI）と定期査察がほぼ同数あったことから、承認前査察と定期査察の違いの有無について比較検討を行った。

システム全般については図で示されるように定期調査は全体的に均一に確認されているが、承認前査察においては確認の度合いが低くなっている。

個々のシステムにおいてはほぼ同様であるが、承認前査察においてはCSVの確認、製造及び分析技術移管及び開発レポート、更に申請書との齟齬確認に重点が置かれていることから、開発から生産に至る適切な品質管理業務に着目していることが分かる。また、製造用水の確認も高い傾向にあった。







	承認前査察	定期査察
製造用水の確認方法	11.5	8
空調関連の確認	6.5	5.5
防虫防鼠の確認	11	11.5
技術移管(製造方法)	6	2
技術移管(分析方法、規格及び試験方法を含む)	8	2
開発レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定根拠)	6	2
リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書	0	0
生物由来の原料に関する確認	0	2
申請書(当局提出資料)との齟齬確認	14	8

⑪ 前回指摘事項のフォローアップ

いずれの査察当局も前回の確認は行っていた。

⑫ 講評のやり方

いずれの査察当局も指導内容に関する説明、講評に対する製造所側からの意見・説明を聞いていた。

製薬協の1社は、同じ品目で、EU、FDA、PMDA、都道府県、その他の国（ブラジル）から査察を受けた。このケースでは、およそ「EU、FDA」と「PMDA、都道府県」で同じ傾向が見える。すなわち、水や空調の設備に関して、欧米当局は設備立ち上げ時のバリデーションから見るか、国内当局はモニタリング記録と手順書の確認のみである。欧米当局は、技術移管や開発レポートを確認するが、国内当局は確認しない。分析法バリデーションやCSVに関し国内は欧米に比べ確認度合いが低いことが見える。1定点・1品目の観測であるため、一般論として結論は出来ないが、興味深いデータである。

GMP調査機関の調査内容に関するアンケート項目

項目	説明
調査(査察)対象品目	原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤、ワクチン等の別を記載。また、異なる調査権者の調査において、対象品目が同一の場合は、同一である旨を記載。
調査の種類	定期、承認前、その他(For cause inspection等)
調査期間(日)	
調査員数(人)	
プラントツアー/ラボツアー/書類審査にかけた時間の割合	合計が100Iになるように比率を記載
ツアー中の特別な確認事項	(1)実作業(無菌充填等)を確認した (2)デモンストレーションを実施させた

項目	説明
1. 管理監督システム A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった	(1)品質マネージメント (2)組織管理 (3)文書管理 (4)自己点検と管理者検査 (5)教育訓練 (6)製品品質の照査 (7)衛生管理 (8)苦情・回収処理 (9)不合格品処理 (10)委外許製造・原材料供給業者の評価 (11)変更管理 (12)逸脱管理
2. 設備構造システム A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった	(1)施設及び設備機器の適格性確認(設計、据付時、稼働時) (2)ユーティリティ(日常)管理(空調・水処理システム等) (3)設備稼働に必要で製品に接触する物質の適正使用 (4)装置の校正及び予防保全 (5)洗浄と洗浄バリデーション (6)汚染防止管理 (7)当該システムに関する変更管理・逸脱管理 (8)廃棄物・廃液の管理
3. 製品原材料等保管システム A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった	(1)原材料(屋外タンクを含む)・中間製品の物流(受入れ、サンプリング、検品・検収、保管、出納等)管理 (2)供給業者の試験結果についての検証 (3)不合格品の隔離保管 (4)製品の物流(保管・出荷)管理 (5)当該システムに関する変更管理・逸脱管理
4. 製造システム A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった	(1)手順書類 (2)製造指図書・記録書 (3)ロット混合 (4)製剤化 (5)工程管理(工程内サンプリングと試験も含む) (6)汚染・混同防止 (7)当該システムに関する変更管理・逸脱管理
5. 包装・表示システム A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった X: 該当なし	(1)受入れ、手順書・記録書 (2)ラベル(表示材料)検査と使用法 (3)ラベル(表示材料)の保管・発行 (4)当該システムに関する変更管理・逸脱管理
6. 試験室管理システム A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった	(1)機器管理 (2)セキュリティー (3)試薬・試液・標準品管理 (4)手順書・記録書 (5)サンプリング (6)当該システムに関する変更管理・逸脱管理 (7)生データの信頼性と保管管理 (8)安定性試験・参考品・保存品
7. バリデーション A: 十分確認した B: 確認した C: 確認しなかった X: 該当なし	(1)プロセスバリデーション (2)コンピュータ化システムバリデーション (3)分析法のバリデーション
7-1)プロセスバリデーションの確認方法 選択肢から○で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認
7-2)コンピュータ化システムバリデーションの確認方法 選択肢から○で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認
7-3)分析法のバリデーションの確認方法 選択肢から○で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認

項目	説明
8. 製造用水の確認方法 選択肢から○で記載 X: 該当なし	(1)手順書(フロー図を含む)のみ (2)手順書とモニタリング記録 (3)実際に空調設備を確認 (4)製造用水設備立ち上げ時のバリデーションも確認した
9. 空調関連の確認 選択肢から○で記載 X: 該当なし	(1)手順書(フロー図を含む)のみ (2)手順書とモニタリング記録を確認 (3)実際に空調設備を確認 (4)空調設備立ち上げ時のバリデーションも確認した
10. 防虫防鼠の確認 選択肢から○で記載 X: 該当なし	(1)手順書(トラップなどの配置図面)のみ (2)手順書とモニタリング結果を確認 (3)トラップなどの位置を現場で確認
11. 無菌保証の確認 確認したものに○ X: 該当なし	(1)オートクレーブの滅菌バリデーション (2)培地充填試験 (3)グレードAの管理(更衣、スモークテスト等)
11-1)オートクレーブ滅菌バリデーションの確認方法 選択肢から○で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認
11-2)培地充填試験の確認方法 選択肢から○で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認
11-3)グレードAの管理の確認方法 選択肢から○で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)更衣の適切性を手順書で確認 (3)スモークテストのビデオを確認
12. 技術移管(製造方法) 選択肢から○で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし
13. 技術移管(分析方法、規格及び試験方法を含む) 選択肢から○で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし
14. 開発レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定機換) 選択肢から○で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし
15. リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書 選択肢から○で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし
16. 生物由来の原料に関する確認 選択肢から○で記載	(1)確認しない (2)当該原料の購入先管理を確認 (3)該当なし
17. 申請書(当局提出資料)との齟齬確認 選択肢から○で記載	(1)実施した (2)簡略査察であったため実施しなかった (3)実施しなかった
18. 前回指摘事項のフォローアップ 選択肢から○で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし
19. 講評のやり方 A: 十分実施 B: 不十分	(1)指導内容に関する説明 (2)講評に対する製造所側からの意見・説明を聞いたか

GMP調査機関の調査内容に関するアンケートにおける無菌医薬品への回答(39例)

Table with 39 columns (1-39) and multiple rows. Columns 1-8 are '米国当局', 9-25 are '欧州当局', 26-32 are 'PMDA', and 33-39 are '都道府県'. Rows include '調査(査察)対象品目', '調査の種類', '調査期間(日)', '調査人数(人)', 'プラントツアー/ラボツアー/設備室にかけた時間の割合', 'ツアー中の特別な確認事項', '1. 管理運営システム', '2. 設備構築システム', '3. 製剤原料等保管システム', '4. 製造システム', '5. 包装・殺菌システム', '6. 試験管理システム', '7. バリデーション', '8. 製造用水の管理方法', '9. 空調関連の確認', '10. 防虫防鼠の確認', '11. 無菌保証の確認', '12. 技術移管(製造方法)', '13. 技術移管(分析方法, 規格及び試験方法を含む)', '14. 簡易レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定変更)', '15. リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書', '16. 生物由来の原料に関する確認', '17. 申請書(当局提出資料)との照合確認', '18. 前回指摘事項のフォローアップ', '19. 講師のやり方'.

GMP調査機関の調査内容に関するアンケートにおける非無菌原薬への回答(43例)

Table with 43 columns (1-43) and 10 rows (1-10). Columns 1-11 are labeled '米国当局', 12-24 '欧州当局', 25-28 'その他の国(韓国)', 29-32 'PMDA', 33-43 '都道府県'. Rows 1-10 contain survey data for various GMP categories like '調査(査察)対象品目', '調査の種類', '調査期間(日)', etc.

Large table with 43 columns (1-43) and 100+ rows (1-100+). Columns 1-11 are labeled '米国当局(PA)', 12-24 '米国当局(定期)', 25-28 '欧州当局', 29-32 'PMDA', 33-43 '都道府県'. Rows 1-100+ contain detailed survey data for categories like '1. 管理運営システム', '2. 設備構造システム', '3. 原料・材料等保管システム', etc.

添付資料 7 GMP 査察システムに関する行政アンケート
厚生労働科学研究

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究班からのアンケート調査のお願い

都道府県及び医薬品医療機器総合機構

医薬品GMP 査察担当部局御中

平成22年3月18日

当研究班においては、欧米諸国及び国際団体の医薬品GMP査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、調和されたGMP基準や各種ガイダンス文書の翻訳、我が国のGMP省令との比較検討を通して、その差異と、整合のための問題点を洗い出し、国際調和された医薬品GMP査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的に研究活動を行っております。

研究を遂行する上で、日本国内の医薬品GMP査察担当部局における査察業務の実態の把握が必要であるとの認識に至り、添付のようなアンケート調査を行うことといたしました。なにとぞご協力を賜ようお願い申し上げます。アンケートは査察業務体系（品質システム）部分と査察の実態の部分に分かれております。前者の質問項目は主に欧州の諸国が加盟しておりますPIC/Sという査察当局の国際団体の品質システム要件から抽出・編集しております。

PIC/Sには、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど30ヶ国が参加しており、医薬品分野における調和されたGMP基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たし、調和されたGMP基準や各種ガイダンス文書の開発・推進、そして査察官を含めた関係者の訓練が実施しています。現在米国のFDAが加盟申請中であります。PIC/Sの要求する当局が持つべき品質システムの要件としては、手順書の作成、査察に従事する人員の適格性の確保、教育訓練、自己点検等が要求されています。

アンケートの記入には添付しました電子ファイルに記入いただき平成22年4月19日までに「医薬品GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究班行政アンケート担当」（電子メールアドレス：gmp01@pmda.go.jp）あてにお送りください。研究班において結果を集計し、解析結果を我が国における査察管理体系の提案の基礎とさせていただくとともに研究報告書に概略などを記載する予定であります。なお、担当部局名など個別情報は公表いたしません。又、アンケートに関するご質問は下記研究班メンバーにお願いいたします。

ご協力のほど重ねてお願い申し上げます。

厚生労働科学研究 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究班

研究分担者	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部	檜山 行雄
同	医薬品医療機器総合機構 品質管理部	櫻井 信豪
同	医薬品医療機器総合機構 品質管理部	木納 康博
研究協力者	大阪府 健康医療部薬務課	貞徳奈美子
同	神奈川県 保健福祉部薬務課	中川原慎也

GMP調査機関の調査内容に関するアンケート

「生物学的製剤等」「放射性」「無菌」「一般(製剤)」「一般(原薬)」の施設に対して平成21年4月1日から平成21年12月31日の間に実施した実地調査のうち、代表的な事例を1施設ずつ選び、その調査内容について記入してください。該当する施設がない場合、記入の必要はありません。

項目	説明	例	生物学的製剤等
調査(査察)の概要	◎原薬、ハイテク原薬、固形製剤、無菌製剤等の別を記載。 ◎新規又は一変承認にかかる調査か、定期調査か、立入調査か等の別を記載 ◎前回調査からの経過期間、当該製造所への立入頻度等の情報を記載。	原薬製造所の後発新規申請にかかる調査 (製造所へはおおよそ年1回の頻度で調査を実施している)	
調査時期	例:2008年1Q等、四半期単位で記載。直近の調査について記載。	2007、4Q	
調査期間(日)		4日	
調査員数(人)		2人	
調査員の概要	(新人、ベテラン(〇〇分野の専門家))	ベテラン1名、試験専門員1名	
調査対象システムの決定方法 A:前回の調査結果を基に決定 B:乗者のヒアリングを実施し決定 C:その他(詳細を記入)	複数回答可	A及びB	
プラントツアー/ラボツアー/書類審査にかけた時間の割合	合計が100になるように比率を記載	40/10/50	
ツアー中の特別な確認事項 選択肢から〇で記載 ×:該当なし	(1)実作業を確認した (2)デモンストレーションを実施させた (3)製造をしていない状況であった	○	
1.バリデーション A:十分確認した B:確認した C:確認しなかった ×:該当なし	(1)プロセスバリデーション (2)コンピュータ化システムバリデーション (3)分析法のバリデーション	A C B	
1-(1)プロセスバリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
1-(2)コンピュータ化システムバリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
1-(3)分析法のバリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
2.製造用水の確認方法 選択肢から〇で記載 ×:該当なし	(1)手順書(フロー図を含む)のみ (2)手順書とモニタリング記録 (3)実際に細かく設備を確認 (4)製造用水設備立ち上げ時のバリデーションも確認した	○	
3.空調関連の確認 選択肢から〇で記載 ×:該当なし	(1)手順書(フロー図を含む)のみ (2)手順書とモニタリング記録を確認 (3)実際に空調設備を確認 (4)空調設備立ち上げ時のバリデーションも確認した	○	
4.防虫防鼠の確認 選択肢から〇で記載 ×:該当なし	(1)手順書(トラップなどの配置図面)のみ (2)手順書とモニタリング結果を確認 (3)トラップなどの位置を現場で確認	○	
5.無菌保証の確認 確認したものに〇 ×:該当なし	(1)オートクレープの滅菌バリデーション (2)培地充填試験 (3)グレードAの管理(更衣、スモークテスト等)	○ ○ ○	
5-(1)オートクレープ滅菌バリデーションの確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
5-(2)培地充填試験の確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)年次レビュー(概要等)で確認 (3)計画書と報告書の両方を確認 (4)確認していない	○	
5-(3)グレードAの管理の確認方法 選択肢から〇で記載	(1)口頭説明(プレゼン)のみで確認 (2)更衣の適切性を手順書で確認 (3)スモークテストのビデオを確認	○	
6.技術移管(製造方法) 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
7.技術移管(分析方法、規格及び試験方法を含む) 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
8.開発レポート(承認申請書の個別資料を含む製造条件等設定根拠) 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
9.リスクアセスメントの実施方法を記載した手順書 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
10.生物由来の原料に関する確認 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)当該原料の購入先管理を確認 (3)該当なし	○	
11.申請書(当局提出資料)との齟齬確認 選択肢から〇で記載	(1)実施した (2)(簡略査察であったため)実施しなかった (3)実施しなかった	○	
12.前回指摘事項のフォローアップ 選択肢から〇で記載	(1)確認しない (2)確認した (3)該当なし	○	
13.講評のやり方 A:十分実施 B:不十分	(1)指図内容に関する説明 (2)講評に対する製造所側からの意見・説明を聞いたか	A A	
コメント等ありましたらご記入ください			

アンケートは以上です。
アンケート提出時には、GMP調査結果報告書及びGMP調査計画書を1例選出し、同時にご提出ください。
ご協力ありがとうございました。

PIC/S GMP Guide	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide	PIC/S GMP ガイド
PIC/S GMP Guide (Introduction)	PIC/S GMP ガイド(序論)
PIC/S GMP Guide (Part I: Basic Requirements for Medicinal Products)	PIC/S GMP ガイド(パートI: 医薬品の必須要件)
PIC/S GMP Guide (Part II: Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients)	PIC/S GMP ガイド(パートII: 原薬の必須要件)
PIC/S GMP Guide (Annexes)	PIC/S GMP ガイド(アネックス)
Annex 1: Manufacture of sterile medicinal products	アネックス1: 無菌医薬品の製造
Annex 2: Manufacture of biological medicinal products for human use	アネックス2: 生物由来医薬品の製造
Annex 3: Manufacture of radiopharmaceuticals	アネックス3: 放射性医薬品の製造
Annex 6: Manufacture of medicinal gases	アネックス6: 医療用ガスの製造
Annex 7: Manufacture of herbal medicinal products	アネックス7: 漢方薬の製造
Annex 8: Sampling of starting and packaging materials	アネックス8: 原料及び最終製品のサンプリング
Annex 9: Manufacture of liquids, creams and ointments	アネックス9: 液剤、クリーム(乳化)剤、軟膏の製造
Annex 10: Manufacture of pressurised metered dose aerosol preparations for inhalation	アネックス10: 吸入剤(エアゾール剤)の製造
Annex 11: Computerised systems	アネックス11: コンピューターシステム
Annex 12: Use of ionising radiation in the manufacture of medicinal products	アネックス12: 医薬品製造での放射線の使用について
Annex 13: Manufacture of investigational medicinal products	アネックス13: 治験薬の製造
Annex 14: Manufacture of products derived from human blood or human plasma	アネックス14: 人由来の血液、プラズマから製造する医薬品の製造
Annex 15: Qualification and validation	アネックス15: クオリフィケーション及びバリデーション
Annex 16: [Qualified person and batch release]	アネックス16: クオリファイドパーソン及び出荷判定
Annex 17: Parametric release	アネックス17: パラメトリックリリース
Annex 18: [GMP Guide for active pharmaceutical ingredients]	アネックス18: 原薬のGMPガイド
Annex 19: Reference and retention samples	アネックス19: 参考品
Annex 20: Quality risk management	アネックス20: 品質のリスク管理

Recommendations	
英語名	日本語名
PIC/S GMP Guide for Blood Establishments	血液施設のためのPIC/S GMP ガイド
Guide to Good Practices for the Preparation of Medicinal Products in Healthcare Establishments	医療施設での医薬品調整における品質管理ガイド
Guidance on Parametric Release	パラメトリックリリースのガイダンス
Validation Master Plan Installation and Operational Qualification Non-Sterile Process Validation Cleaning Validation	バリデーションマスタープラン、IQ、OQ及び非無菌医薬品のプロセスバリデーション、洗浄バリデーション
Validation of Aseptic Process	無菌製造法に係るバリデーション
PIC/S Guide to Inspections of Source Plasma Establishments and Plasma Warehouses(Inspection Guide)	プラズマ施設及び保管施設のためのPIC/S査察ガイド
Good Practices for Computerised Systems in Regulated GXP Environments	規制されたGXP環境でのコンピューターシステムの管理
Recommendation on Sterility Testing	無菌試験での推奨
Isolators Used for Aseptic Processing and Sterility Testing	無菌製造及び無菌試験でのアイソレーターの使用について
Technical Interpretation of Revised Annex 1 to PIC/S GMP Guide	アネックス1: PIC/S GMP1ガイド(改定)の解釈