

○GMP/QMS調査要領について

(平成17年11月30日)
(薬食監麻発第1130002号)

(各都道府県衛生主管部(局)長あて厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知)
標記について別添のとおり定め、平成18年4月1日から施行(第3の4を除く。)することとしたので、貴職におかれましては、調査の円滑な実施に遺漏なきを願います。
なお、本通知の写しについて、別紙の関係団体の長あて送付することを、念のため申し添えます。

(別紙)

日本製薬団体連合会会長
日本製薬工業協会会長
日本医薬品原薬工業会会長
日本大衆薬工業協会会長
社団法人日本薬業貿易協会会長
米国研究製薬工業協会在日技術委員会代表
在日米国商工会議所製薬小委員会委員長
欧州製薬団体連合会在日執行委員会会長
日本医療機器産業連合会会長
社団法人東京医薬品工業協会会長
大阪医薬品協会会長
社団法人日本臨床検査薬協会会長
日本生薬連合会会長
日本漢方生薬製剤協会会長
在日米国商工会議所医療機器・IVD小委員会委員長
欧州ビジネス協会医療機器委員会委員長
欧州ビジネス協会診断薬委員会委員長

GMP/QMS調査要領

目次

- 第1. 目的
- 第2. GMP/QMS調査の分類
- 第3. GMP/QMS調査の基本的留意事項
- 第4. GMP/QMS調査の方法
- 第5. GMP/QMS調査の具体的手順
 - 別紙1 GMP/QMS調査品質管理監督システム指針
 - 別紙2 GMP/QMS調査通知書
 - 別紙3 GMP/QMS調査指摘事項書
 - 別紙4 GMP/QMS調査結果報告書
 - 別紙5 GMP/QMS調査指摘事項改善計画書
 - 別紙6 GMP/QMS調査指摘事項改善結果報告書

第1. 目的

この要領は、「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第179号。以下「医薬品・医薬部外品GMP省令」という。)及び「医療機器及び体外診断用医薬品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第169号。以下「機器・体外診QMS省令」という。)に関し、平成17年3月30日薬食監麻発第0330001号「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理(GMP/QMS)に係る省令及び告示の制定及び改廃について」(以下「施行通知」という。)及び平成17年3月30日薬食審査発第0330006号・薬食監麻発第0330005号「GMP適合性調査申請の取扱いについて」に示された運用等の方途に加え、GMP/QMS調査のより整合性のとれた実施を確保することを目的として定めるものである。なお、製造業の許可及び外国製造業者の認定に係る薬事法(昭和35年法律第145号。以下単に「法」という。)第13条第4項第1号(同条第7項及び第13条の3において準用する場合を含む。)はこの要領の対象とはならない。

第2. GMP/QMS調査の分類

- 1. GMP/QMS調査は、製造販売承認(製造販売承認事項の一部変更承認を含む。)又は輸出品の製造に関連して製造販売業者又は製造業者が申請して受けることと定められている調査(以下「適合性調査」という。)と、法第69条第1項若しくは第3項又は第69条の2第1項の規定に基づく立入検査等(以下「69条調査」という。)並びに第75条の2第1項第2号及び第3号、第75条の2第3項、第75条の4第1項第1号若しくは第2号又は第75条の4第3項において準用する第75条の2第3項の規定に基づく検査等(以下これらを総称して「立入検査等」という。)に

- 分類されること。さらに立入検査等については、その目的等により「通常調査」と「特別調査」に大別される¹。69条調査については薬事監視員又は法第69条の2第3項の政令で定める資格を有する独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「総合機構」という。)の職員が行うものであること。
2. 適合性調査については、さらに承認前適合性調査と承認後等適合性調査に分類され、それぞれ根拠となる法の条項ごとに次のような調査から構成される。
 - (1) 承認前適合性調査²
 - ア. 承認申請に係る適合性調査(法第14条第6項根拠)
 - イ. 承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査(法第14条第9項において準用する第14条第6項根拠)
 - ウ. 外国特例承認申請に係る適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠)
 - エ. 外国特例承認事項一部変更承認申請に係る適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第9項において準用する第14条第6項根拠)
 - (2) 承認後等適合性調査³
 - ア. 既存承認に係る定期適合性調査(法第14条第6項根拠)
 - イ. 既存外国特例承認に係る定期適合性調査(法第19条の2第5項において準用する第14条第6項根拠)
 - ウ. 輸出品製造に係る適合性調査(法第80条第1項根拠)
 3. 立入検査等は、次のように分類される。このうち、「通常調査」とは、定期的に医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用機器省令の規定を遵守していることを確認するものであり、「特別調査」とはその他予見できない事情により遵守状況を確認する必要がある場合において行われ(いわゆる”for-cause inspection”)、監視指導としての側面も併せ持つものであること。
 - (1) 「通常調査」
 - (2) 「特別調査」
 - ア. 改善内容確認(適合性調査として行うものを除く。)
 - イ. 回収着手報告、検定不合格、苦情等のあった品目(製品)に係る製造所における医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用機器省令の遵守状況の確認
 - ウ. その他

¹適合性調査のうち定期的なものと通常調査とをあわせて「サーベイランス調査」と分類することもできること。

²その他、この要領の対象とはしないが、法第23条の2第3項根拠「認証申請に係る適合性調査」、法第23条の2第4項において準用する第23条の2第3項根拠「認証事項一部変更認証申請に係る適合性調査」、法第23条の2第3項根拠「外国指定管理医療機器製造等事業者が選任した製造販売業者の認証申請に係る適合性調査」、法第23条の2第4項において準用する第23条の2第3項根拠「外国指定管理医療機器製造等事業者が選任した製造販売業者の認証事項一部変更認証申請に係る適合性調査」についても同様の位置づけとなる。

³その他、この要領の対象とはしないが、法第23条の2第3項根拠「既存認証に係る適合性調査」、法第23条の2第3項根拠「外国指定管理医療機器製造等事業者が選任した製造販売業者の既存認証に係る定期適合性調査」についても同様の位置づけとなる。

第3. GMP/QMS調査の基本的留意事項

1. 計画的実施：GMP/QMS調査は、特に外国製造所の調査をはじめとして多大な資源を要する業務であることから、調査権者は、年度当初に従前の実施状況等を勘案の上、年次計画を定め、利用可能な資源に照らして実際の、現実的な計画となっているか所要の確認を行うようにすること。また、個別の調査についても、調査実施前に可能な限り調査対象製造所について主体的に情報を得て計画的に進めるようにすること。
2. 調査権者間の連携：GMP/QMS調査において、調査権者である総合機構と都道府県とは、密接に連携及び協力を図るほか、登録認証機関(法第23条の2第1項に規定する登録認証機関をいう。)のQMS調査に係る利用可能な情報を適宜活用すること。
3. 監視指導との関係：GMP/QMS調査は、一般的に無承認品、不正表示品その他不良品そのものの発見を主たる目的とするものではない(これを目的とする立入検査等を除く。)が、万が一発見した場合においては薬事監視指導要領の規定に基づき適切かつ迅速に処理すること。
4. 調査の品質管理監督システム：調査権者は、様々な製造所においても、調査の深さ、不備の探知能力、不備の程度の判断能力、是正措置・予防措置の提案能力等の観点から正確かつ整合性のとれた調査を実施することを確保するため、別紙1の指針に基づき調査の品質確保を図ること。
5. 自主的改善等：製造販売業者及び製造業者等は、医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用機器省令の規定に基づき、十分に品質が確保できる管理体制等の下で医薬品等を製造し、また、より高い品質が確保できるように改善等を図っていくことが求められている。調

査権者は、調査の実施に当たっては、不備の特定と原因究明に努める一方で、調査に支障のない限りにおいて、製造所において自主的により適切な製造管理及び品質管理が確立されるよう指摘等を行うこと。他方、製造業者等が負うべき適正な製造管理及び品質管理に向けた改善の責任が調査権者に転嫁されることのないように十分注意すること。

6. 製品品質への悪影響防止：調査権者は、GMP/QMS調査によって医薬品、医療機器等の品質に悪影響を及ぼすことのないように留意すること。例えば調査の後に微生物等の汚染が見出された場合においてGMP/QMS調査が原因であるとの疑念をもたれることのないよう、調査対象製造所の衛生管理基準の遵守等に留意すること。

第4. GMP/QMS調査の方法

1. 調査権者は、GMP/QMS調査を、目的、製造所の規模、品目(製品)数、剤型、過去の調査実績等を考慮して適切に実施すること。
2. 調査の頻度：調査権者は、医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用医薬品QMS省令等関係法令の最新の要求事項についての認識不足による重大な不備の発生を防止する観点からも、一の製造業者の製造所につき概ね2年に一度は調査を行い調査間隔が3年を超えないようにし、一許可期間内に当該製造所の製造管理及び品質管理の主たる構成要素(サブシステム)一通りについて調査がなされていること(一許可期間内に複数の部分調査をあわせてサブシステム一通りをカバーすることでも差し支えないこと)を調査の頻度の標準とした上で、表1に掲げる事項を勘案の上、柔軟に対応すること。

表1 調査の内容、頻度、手法及び期間の決定に当たって考慮すべき事項

事項分類	具体例
品目(製品)種類	剤型、生物由来医薬品等か否か、用量の少ないもの、治療域の狭いもの、特殊な製剤技術によるもの等
工程内容	滅菌・無菌操作の有無、作業環境管理内容等
その他製造所の状況	職員数等
変更履歴	適合性調査を受ける必要がある製造販売承認事項一部変更のほか、交叉汚染、混同等のリスクに影響を及ぼし得る次のような変更 <ul style="list-style-type: none"> ・ 製造所所有者(製造業者等)の変更 ・ 製造所の変更(場所等) ・ 品質に影響を及ぼし得る構造設備の変更 ・ 品質に影響を及ぼし得る責任者等の変更 ・ 新たなカテゴリーの品目(製品)の追加 ・ 新たな教育訓練を要する新しい設備器具の導入 ・ その他
製造所履歴	初回調査か否か、前回調査結果、前回調査以後の回収や品質情報等の有無及び内容、他の調査権者等の調査結果、前回調査から経過した期間、外国等当局からの情報等
品目(製品)履歴	副作用報告又は不具合報告その他市販後に得られた情報、一斉監視指導結果、外国等当局からの情報等

3. 調査期間：初回の調査については、一通りの要求事項への適合状況を包括的に調査することとなることから、原則として2日間以上の調査期間が必要になると考えられるものであること。その他の調査については、表1に掲げる事項を勘案の上、調査権者が責任をもって決定すること。
4. 実地調査と書面調査：適合性調査権者は、申請を受けて、表1に掲げる事項を勘案し、いずれによるかを決定し、申請者に伝えること。適合性調査申請を受けた日から過去2年間に、当該製造業者の製造所において実地のGMP/QMS調査を実施していない場合においては、原則として実地調査を行うものとする。ただし、法の遵守状況、管理状況等を勘案し上記にかかわらず実地調査によっても差し支えないこと。
5. 他の調査権者等の調査：調査権者は、その責任において、他の調査権者等の調査結果のうち利用可能なものを活用することができること。
6. 調査の対象：特定の品目(製品)についての調査とするか、製造所全体の調査とするかについては、その調査の目的を十分に踏まえ、原則として表2の分類によること。

表2 GMP/QMS調査の対象のあり方

調査の分類		調査対象のあり方
適合性調査	承認前適合性調査	承認(承認事項一部変更承認)申請に係る品目(製品) ただし当該製造所として初回の調査である場合においては製造所全体

	承認後等適合性調査	輸出品製造	初回	適合性調査申請に係る品目(製品) ただし当該製造所として初回の調査である場合には製造所全体
			2回目以降	適合性調査申請に係る品目(製品)、又は適合性調査を受けなければならない品目(製品)をまとめた製造所全体、特に前回調査以降変更等のあった部分に重点
		既存定期	初回	適合性調査申請に係る品目(製品)、又は適合性調査を受けなければならない品目(製品)をまとめた製造所全体
			2回目以降	適合性調査申請に係る品目(製品)、又は適合性調査を受けなければならない品目(製品)をまとめた製造所全体、特に前回調査以降変更等のあった部分に重点
立入検査等	通常調査		初回	製造所全体
			2回目以降	製造所全体、特に前回調査以降変更等のあった部分に重点
	特別調査			調査目的による

- (1) 製造所全体について調査を行うときは、各工程等について代表的な品目(製品)を選定し、文書又は記録の適切なサンプリングを行う等により、少なくとも数品目(製品)をカバーするように調査を計画し、実施すること。
- (2) 前回調査以降変更等のあった部分に重点を置いて調査を行うときは、医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用医薬品QMS省令の規定に基づき変更、逸脱等が適切に管理されているかについて確認することとなる。例えば、逸脱の記録、品質部門による変更の承認(特に試験検査方法等について)の記録、不合格品に係る記録、参考品の試験検査記録、回収処理記録等を重点的に調査すること。変更がないとされた場合においても、製造方法、規格及び試験方法、品目(製品)仕様等が製造販売承認(届出)事項に適合していることを確認することとなる。例えば、成分及び分量について変更がないとされているときにおいても、製造記録のほか、製品等の試験検査記録、設備器具の保守点検記録等を調査すること。また、変更がなされていた場合における重大な不備として想定し得るものとしては、バリデーションの未実施、製造販売業者に連絡せずに行った重大な変更等が挙げられること。
7. 承認前適合性調査：承認前適合性調査を行うときは、申請事項のうち医薬品・医薬部外品GMP省令又は機器・体外診断用医薬品QMS省令に係る事項の確認も調査事項となる。調査権者は、承認審査に係る標準的事務処理期間等、承認前調査における留意事項を踏まえ、承認権者とも適宜連絡の上で適切に対処すること。
8. 医薬品・医薬部外品GMP調査に係るサブシステム：製造所全体についてのGMP調査においては、製造管理及び品質管理の主たるサブシステム(表3)を勘案して行うことにより、医薬品・医薬部外品GMP省令の個々の要求事項への適合性に加え、製造所の管理が効果的に機能しているかを総合的かつ効率的に評価すること。一調査において、「管理監督サブシステム」については、必ず、そのほか一以上のサブシステムを調査の対象とするようにすること。製造所全体を調査しようとする場合においては、少なくとも4つのサブシステムを調査するようにすること。サブシステムの調査においては表3に掲げる主な医薬品・医薬部外品GMP省令要求事項(必要に応じ他のサブシステムに掲げられている要求事項を含む。)のうち関連性のあるものを中心に調査し、結果として不備が見出されたサブシステムにおいては適宜重点的に調査を行うこと。

表3 医薬品・医薬部外品GMP調査に係るサブシステム

サブシステム	関連する主な医薬品・医薬部外品 GMP省令要求事項 ⁴
1. 管理監督	第4条 製造部門・品質部門 第5条 製造管理者 第6条 職員 第8条 手順書等 第12条 出荷管理 第13条 バリデーション 第14条 変更管理 第15条 逸脱管理 第16条 品質情報・品質不良等処理 第17条 回収処理 第18条 自己点検 第19条 教育訓練

	<p>第20条 文書記録管理 第22条 原薬文書記録管理 第25条 無菌教育訓練 第29条 生物教育訓練 第30条 生物文書記録管理 第31条 生物記録保管特例 ※適合性調査の場合においては、「医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令」(平成16年厚生労働省令第136号。以下「GQP省令」という。)の要求事項⁵</p>
<p>2. 構造設備</p>	<p>第8条 手順書等 第9条 構造設備 第10条 製造管理 第11条 品質管理 第13条 バリデーション 第14条 変更管理 第19条 教育訓練 第20条 文書記録管理 第22条 原薬文書記録管理 第23条 無菌構造設備 第25条 無菌教育訓練 第26条 生物構造設備 第29条 生物教育訓練 第30条 生物文書記録管理 第31条 生物記録保管特例 ※その他、必要に応じ薬局等構造設備規則(昭和36年厚生省令第2号)の要求事項</p>
<p>3. 製品原料資材保管等</p>	<p>第7条 製品標準書 第8条 手順書等 第10条 製造管理 第11条 品質管理 第12条 出荷管理 第13条 バリデーション 第15条 逸脱管理 第17条 回収処理 第19条 教育訓練 第20条 文書記録管理 第22条 原薬文書記録管理 第24条 無菌製造管理 第25条 無菌教育訓練 第27条 生物製造管理 第28条 生物品質管理 第29条 生物教育訓練 第30条 生物文書記録管理 第31条 生物記録保管特例</p>
<p>4. 製造</p>	<p>第8条 手順書等 第10条 製造管理 第13条 バリデーション 第14条 変更管理 第15条 逸脱管理 第19条 教育訓練 第20条 文書記録管理 第22条 原薬文書記録管理 第24条 無菌製造管理 第25条 無菌教育訓練 第27条 生物製造管理 第29条 生物教育訓練 第30条 生物文書記録管理 第31条 生物記録保管特例</p>

5. 包装表示	第8条 手順書等 第10条 製造管理 第13条 バリデーション 第14条 変更管理 第15条 逸脱管理 第19条 教育訓練 第20条 文書記録管理
6. 試験検査	第7条 製品標準書 第8条 手順書等 第11条 品質管理 第14条 変更管理 第15条 逸脱管理 第19条 教育訓練 第20条 文書記録管理 第21条 原薬品質管理 第22条 原薬文書記録管理 第25条 無菌教育訓練 第28条 生物品質管理 第29条 生物教育訓練 第30条 生物文書記録管理 第31条 生物記録保管特例

9. 機器・体外診QMS調査に係るサブシステム：製造所全体についてのQMS調査については、製造管理及び品質管理の主たるサブシステム(表4)を勘案して行うことにより、機器・体外診QMS省令の個々の要求事項への適合性に加え、確立されている品質管理監督システムが効果的に機能しているかを総合的かつ効率的に評価すること。一調査において、「管理監督サブシステム」については必ず、そのほか主要なサブシステム⁶のいずれか一以上を調査の対象とするようにすること。結果として不備が見出されたサブシステムにおいては適宜重点的に調査を行うこと。

表4 機器・体外診QMS調査に係るサブシステム

サブシステム	関連する主な機器・体外診 QMS省令要求事項 ⁷
1. 管理監督	第2章第2節 品質管理監督システム 第2章第3節 管理監督者の責任 第2章第4節 資源の管理監督 第2章第6節 測定、分析及び改善 第65条 責任技術者 第66条 製造・品質管理文書 第70条 内部監査 第71条 教育訓練 第72条 文書記録管理 第74条 生物製造・品質管理文書 第77条 生物教育訓練 第78条 生物文書記録管理 第79条 生物文書記録管理特例 ※適合性調査の場合においては、GQP省令の要求事項 ⁸
2. 設計開発管理	第2章第5節 製品実現
3. 製品	第2章第2節 品質管理監督システム 第2章第5節 製品実現 第66条 製造・品質管理文書 第72条 文書記録管理 第74条 生物製造・品質管理文書 第78条 生物文書記録管理 第79条 生物文書記録管理特例
4. 製造	第2章第2節 品質管理監督システム 第2章第4節 資源の管理監督 第2章第5節 製品実現 第2章第6節 測定、分析及び改善 第65条 責任技術者

	<p>第66条 製造・品質管理文書 第67条 製造管理及び品質管理 第68条 不適合製品の管理 第71条 教育訓練 第72条 文書記録管理 第73条 生物業務運営基盤 第74条 生物製造・品質管理文書 第75条 生物工程管理 第76条 生物試験検査 第77条 生物教育訓練 第78条 生物文書記録管理 第79条 生物文書記録管理特例</p>
5. CAPA ⁹	<p>第2章第2節 品質管理監督システム 第2章第3節 管理監督者の責任 第2章第5節 製品実現 第2章第6節 測定、分析及び改善 第66条 製造・品質管理文書 第68条 不適合製品の管理 第69条 是正措置 第72条 文書記録管理 第78条 生物文書記録管理 第79条 生物文書記録管理特例</p>
6. 購買管理	<p>第2章第5節 製品実現 第67条 製造管理及び品質管理 第72条 文書記録管理 第74条 生物製造・品質管理文書 第75条 生物工程管理 第76条 生物試験検査 第78条 生物文書記録管理 第79条 生物文書記録管理特例</p>
7. 文書記録	<p>第2章第2節 品質管理監督システム 第66条 製造・品質管理文書 第72条 文書記録管理 第74条 生物製造・品質管理文書 第78条 生物文書記録管理 第79条 生物文書記録管理特例</p>
8. 製品受領者	<p>第2章第5節 製品実現 第2章第6節 測定、分析及び改善 第66条 製造・品質管理文書 第69条 是正措置 第72条 文書記録管理 第74条 生物製造・品質管理文書 第78条 生物文書記録管理 第79条 生物文書記録管理特例</p> <p>※適合性調査の場合においては、GQP省令の要求事項¹⁰</p>