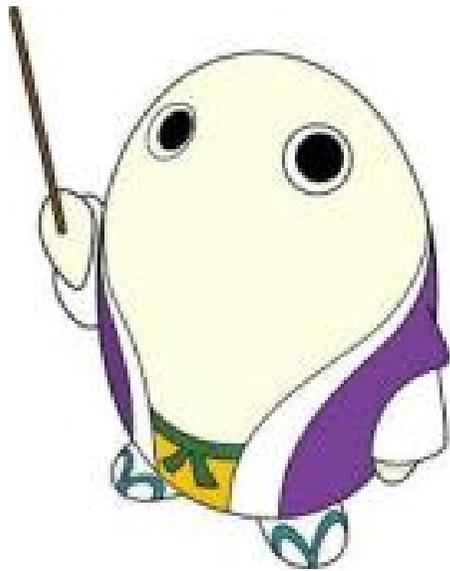


医薬品製造業及び製造販売業者等に係る
監視指導ポイントについて
～ いわゆる6つのギャップに係る留意点他 ～



平成26年12月5日(金)
京都府 健康福祉部 薬務課
審査担当 主任 上野 芳裕

本日の内容

①いわゆる6つのギャップの
対応方針について



②GMP調査及び製造販売業調査
における確認ポイント

グローバルの時代へ

Global Drug Supply の時代へ

- ヘパリン問題からの学び
- 低コスト化: 製造拠点の低コスト地域(中国やインド)への移動
- 国際共同治験が増加傾向

リアルタイムの情報共有、グローバルな監視体制の実現に向けての方向

- PIC/S加盟への促進
- FDAやEMA等との合同査察(API、QbD)による連携協力

もはや一国だけで世界中の製造所を監視することは不可能

PIC/Sとは？

**PIC/S: Pharmaceutical Inspection convention and
Pharmaceutical Co-operation scheme**

(医薬品査察協定及び医薬品査察協同スキーム)



- ◆ “公衆の健康を守るため”を第一に
- ◆ 安心、安全、良質な医薬品を作る活動

そのために…

査察当局間での協力の枠組み(非公式)を
その中で、

“医薬品分野での調和されたGMP基準及び査察当局の
品質システムの国際的な開発・実施・保守”を実施する
ことを目標としている。

PIC/S加盟の必要性 GLOBAL DRUG SUPPLYの時代へ・・・

◆使用者の保護(国民の安心・安全確保)

→ **世界標準のGMP**をクリアした安心・安全・良質な医薬品を日本国内に流通することが患者のメリットとなる。

◆行政リソースの有効活用

→ 輸出入ともに盛んになっている昨今、**適切で効率のよいGMP調査**を実施しなければならない。

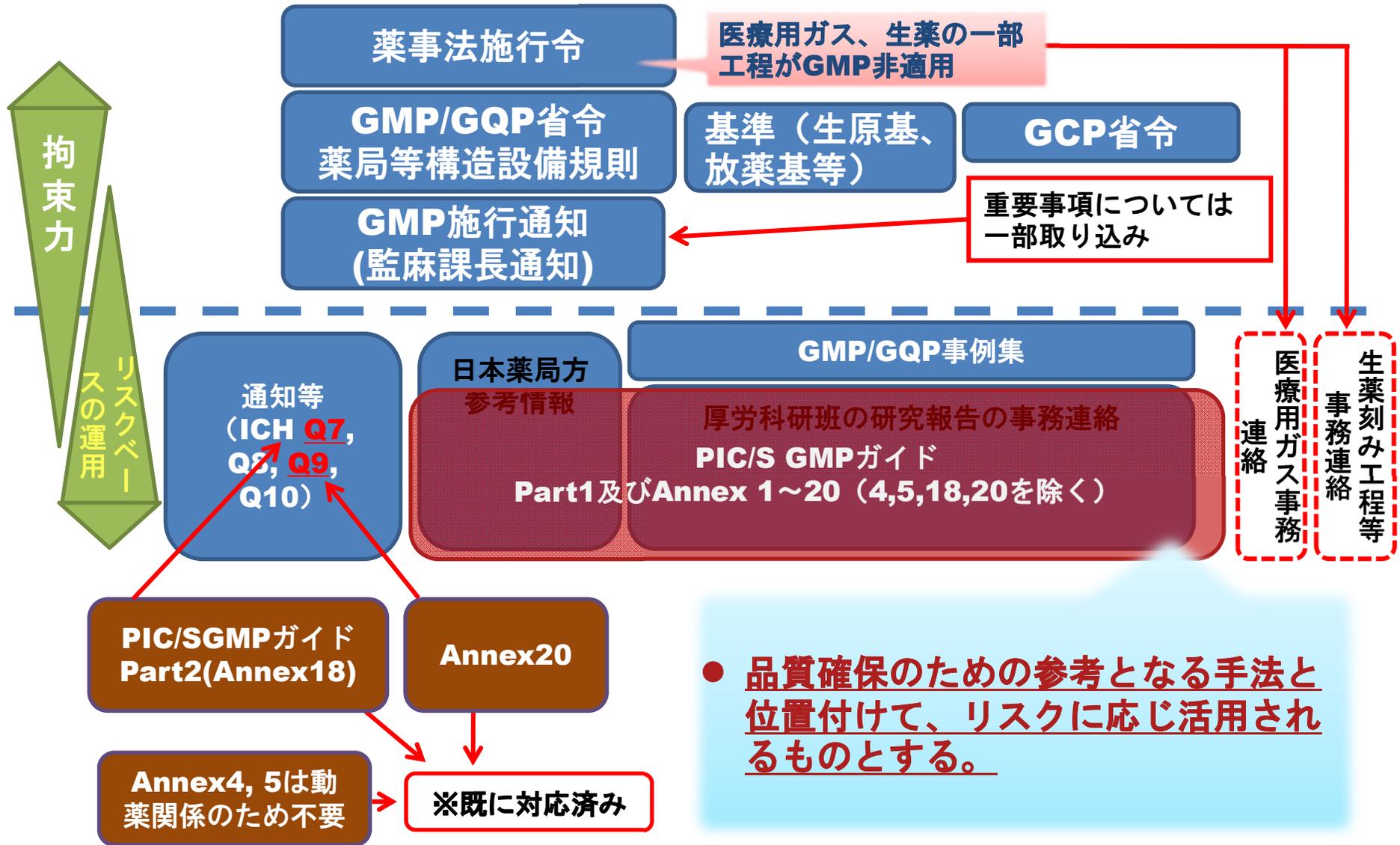
◆日本の製薬業界の地位確保・サポート

→ 輸出国によって「**PIC/S GMP準拠**」が**流通要件**となるケースが見受けられ、今後増加する可能性が示唆されている。**EU**中心に、米**FDA**も含め、全世界**43**当局が加盟しており、世界標準になりつつある。

これからの時代、

加盟しない場合の不利益がとて大きい

現在の体系



GMPガイドラインの国際整合性確保(1)

課題への取り組み状況

①PIC/Sガイドラインを国内指針としての取り込み

⇒ PIC/SガイドとGMP省令・指針等で、GMPの考え方等の重要な部分について差異はなかったことから、PIC/Sガイドラインを国内指針の一つと活用できるよう対応
(GMP省令要求事項の達成手法の参考例として)

→ 取り扱いに関する対応を整理し、事務連絡等を発出済み
・平成24年2月1日付け事務連絡
PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について

GMPガイドラインの国際整合性確保(2)

課題への取り組み状況

②品質確保上対応していく必要があると考える事項に 対する対応

⇒ 施行通知、事例集の改訂にて対応。

→平成25年8月30日 薬食監麻発0830第1号

GMP施行通知の一部改正

→「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の
基準に関する省令の取扱いについて」

平成25年12月19日 事務連絡

GMP事例集(2013年版) 発出

…いわゆる6つのギャップ項目の盛込み
(ほか一部見直しあり)

GMPガイドラインの国際整合性確保(3)

課題への取り組み状況

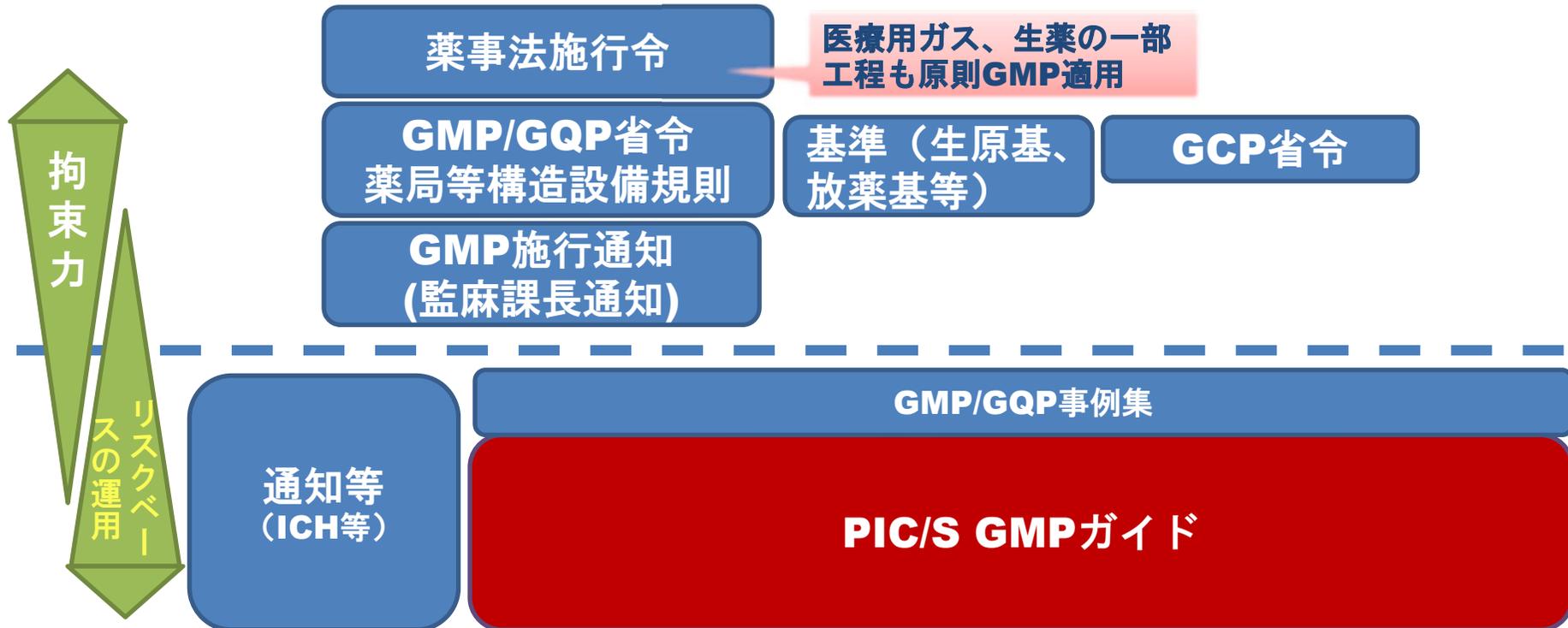
③今後の規制の方向性

⇒ 将来的には、より一層の国際整合性の確保のため、国内指針等を段階的にPIC/Sガイドラインに統合していく方針。

…結果的に事務連絡にあるようにPIC/Sガイドラインを見据えた品質保証が必要となると考えられます。

将来

最終的な体系(見通し)



- 国内の指針を整理、段階的に順次統合。
- 日本特有な取扱いは事例集に記載。

行政サイドのポリシー

- ◆ 業界サイドの現状を大幅に変える事態は避けたい。
- ◆ ただし、最終的には世界共通のGMPを目指したい。規制要件で変える必要のあるものは段階的に整備・整合化していきたい。
- ◆ 医薬品の品質保証の向上に結び付く継続的な活動につなげたい。

平成 26 年 5 月 20 日

【照会先】

医薬食品局監視指導・麻薬対策課

課長 赤川 治郎 (内 2759)

室長 稲川 武宣 (内 2760)

(電話代表) 03(5253)1111

(直通電話) 03(3595)2436

報道関係者 各位

医薬品査察協定・医薬品査察協同スキーム (PIC/S) 加盟の承認について

5月15～16日にイタリアのローマで、医薬品査定協定・医薬品査察協同スキーム(The Pharmaceutical Inspection Convention and Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme : PIC/S^{*})の総会が開催され、PIC/Sメンバーである各規制当局により、日本のPIC/S加盟が承認されましたので、お知らせします。

厚生労働省は、平成24年3月9日にPIC/Sへの加盟を申請していましたが、今般、厚生労働省、独立行政法人医薬品医療機器総合機構(PMDA)及び47都道府県を対象として、PIC/Sの45番目のメンバーとして承認されました。このPIC/Sへの加盟日は、平成26年7月1日になります。

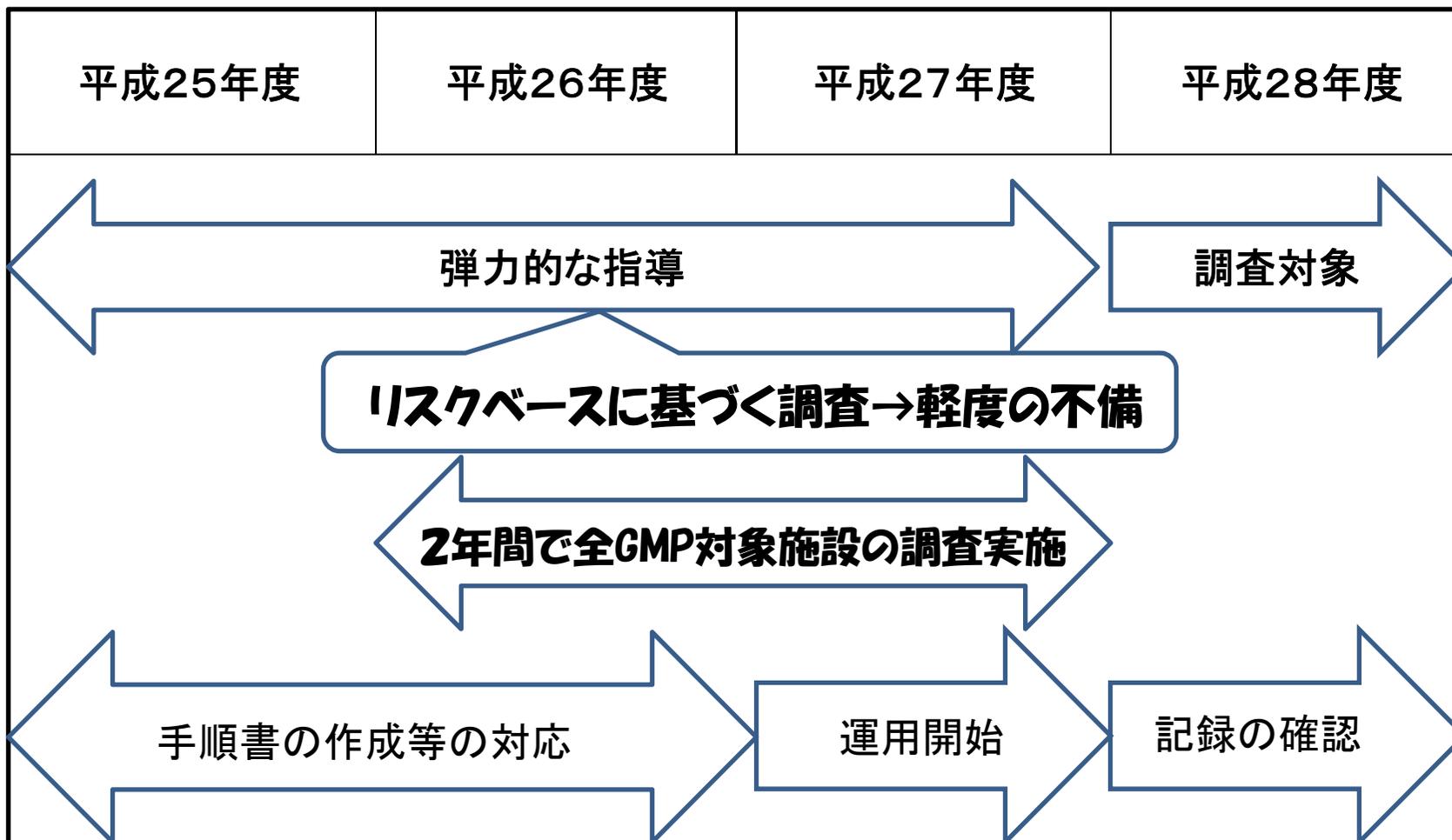
(※)「PIC/S」は、各国の医薬品の「製造・品質管理基準(GMP)」と「基準への適合性に関する製造事業者の調査方法」について、国際間での整合性を図る団体(欧州中心に薬事行政当局がボランティアに参加)。

(※) PIC/S事務局による発表の内容：<http://www.picscheme.org/news>

いわゆる6つのギャップ項目 →GMP施行通知や事例集への盛り込み

1. **リスクマネジメントの概念**の取り込み
2. **年次レビュー(製品品質の照査)**の導入
3. **参考品の保管**(製品だけでなく、原料、資材も)
4. **経時安定性**(オンゴーイングでの安定性モニタリング)
5. **原材料メーカー(サプライヤー)の管理**
6. **バリデーション基準の全面改訂**
(バリデーションマスタープラン、DQ/IQ/OQ/PQ、プロセスバリデーション、製品ライフサイクル、技術移転等)

6つのギャップの指導計画



医療用医薬品か否か、PIC/S輸出国へ輸出しているか否か、製造規模等のリスクを考慮し、GMP施行通知及び事例集に従った指導を行う。

チェックリストについて

いわゆる6つのギャップ項目に係る事項については、大阪府が平成25年12月2日付けで発出した通知(チェックリスト)が参考になります。

□: 課長通知に関する確認事項

■: 事例集に関する確認事項

●: その他の確認事項

品質リスクマネジメント

□品質リスクマネジメントを考慮しているか。例えば、品質リスクを考慮した製造・品質管理を行なっているか。

【はい(以下該当する項目をチェック)／いいえ(原則、軽度の指摘)】

- () 製品及び工程の品質特性、工程パラメータのランク付を行う場合
- () 逸脱、OOS、品質情報(苦情等)、回収等の発生により、原因調査、是正措置を実施した場合
- () 変更管理
- () バリデーション実施時のリスク評価を行った場合
- () 参考品等の保管 () 原料等の供給者管理
- () その他:

■「品質リスクマネジメント」もしくは「品質リスクを考慮すること」について定めた文書を作成しているか。【はい(以下該当する項目をチェック)／いいえ(原則、推奨指導)】

- () 変更管理手順書など各々の手順書に盛り込んでいる。
- () 品質リスクマネジメントに関する手順書を作成している。
- () その他:

●品質リスクマネジメントへの取り組み状況について説明を受ける(情報収集)

製品品質の照査①

■製品品質の照査に関する手順書等を作成しているか。

【はい(以下すべての項目が規定されていること)／いいえ(原則、推奨指導)】

- () 原料及び資材の受入時における試験検査結果の照査
- () 重要な工程管理及び最終製品の品質管理結果の照査
- () 確立された規格に対し、不適合であった全バッチの照査及びそれらの調査
- () すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査、及び結果として実施された是正処置、予防措置の有効性についての照査
- () 工程又は分析方法に対し実施したすべての変更の照査
- () 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
- () 《※》
- () 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査《※》
- () 工程又は装置に対して実施された是正措置の適切性についての照査
- () 関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
- () 委託している場合は、委託先に対する管理についての照査

注意：《※》については、製造頻度に関わらず、実施すること。

製品品質の照査②

■上記手順書等において、定期的(通例、年1回)又は随時、実施する手順となっているか。【はい/いいえ(原則、推奨指導)】

■上記手順書等において、製品品質の照査の結果を考慮して、再バリデーションを実施する手順になっているか。【はい/いいえ(原則、推奨指導)】

□製品品質の照査を適切に実施しているか。

- | | |
|---|--------------------|
| <input type="checkbox"/> 実施あり | 工程管理の定期照査の実施 (有・無) |
| <input type="checkbox"/> 実施予定あり(原則、推奨指導) | 同上 (有・無) |
| <input type="checkbox"/> 実施予定なし(原則、軽度の不備) | 同上 (有・無) |

□製造管理者は、製品品質の照査について、適正かつ円滑な実施が図るよう管理監督するため、適切に関与しているか。【はい/いいえ(原則、推奨指導)】

●リスクに応じて製品の種類ごとにグループ化して照査を実施している場合、その実施例について説明を受ける。(情報収集)

※お知らせ(GMP調査の進め方)

今後、GMP調査(定期調査)においては、製品品質の照査内容を確認し、リスクベースの観点で品質に重大な影響を及ぼすと思われる事例(重大な異常・逸脱・変更・品質情報等)を選定し、当該事例の記録(逸脱処理記録・変更管理記録・教育訓練記録・製造記録・試験検査記録等)を確認します。

参考品・保存品①

□参考品について、保管条件、保管数、保管期間等を製品標準書または品質管理基準書等に記載しているか。【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

※原料:最後に使用した製品の出荷可否判定後2年間(GMP事例集抜粋)

※資材:それを使用した最終製品の参考品と同じ期間(GMP事例集抜粋)

□参考品として保管する必要があるものを、保健衛生上のリスクを考慮し決定し、製品標準書等へ記載しているか。

【はい(以下該当する項目をチェック)／いいえ(原則、軽度の不備)】

- () 最終製品(GMP省令に保管する旨が記載)
- () 原薬(GMP事例集に保管する旨が記載)
- () 原材料
- () 製品に直接接触する資材
- () 表示材料
- () その他:

□参考品を適切な保管条件で保管しているか。【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

参考品・保存品②

■原薬製造業者において保管される参考品を、製剤製造業者の参考品として代用している場合、原薬の製造業者等と品質に関する取決めを交わしているか。

【はい／いいえ(原則、推奨指導)】

●最終製品について、保存品を保管することが製品標準書または品質管理基準書等に規定されているか。【はい／いいえ(原則、推奨指導)】

注意：保存品は、参考品と同期間保管すること。

□保存品を適切な保管条件で保管しているか。

【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

安定性モニタリング①

□安定性モニタリングに関する手順書等(品質管理基準書、製品標準書等)を作成しているか。【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

□上記手順書等において、安定性モニタリングを実施する製品・頻度(原則、1ロット／年(その年に製造がない場合を除く。))を規定しているか。

【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

□上記手順書等において、すべての最終製品(科学的な正当性がある場合を除く。)を安定性モニタリングの対象としているか。

【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

□安定性モニタリングにおける保管条件を規定しているか。

【はい(以下の条件により保管)／いいえ(原則、軽度の不備)】

() 25°C±2°C、60%RH±5%RH(ICH Q1A(R2)に基づく)

() 上記条件以外の承認申請時の安定性試験条件(長期保存試験)

() 25°C±2°C、湿度条件は未設定

注意：温湿度のモニタリングを実施しているか確認すること。

安定性モニタリング②

□保管期間・保管量(サンプリング量)を規定しているか。

【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

□測定項目(試験項目)は規定されているか。【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

■測定間隔(少なくとも12カ月)を規定しているか。

【はい／いいえ(原則、推奨指導)】

□安定性モニタリングに関する試験記録を作成しているか。

【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

■逸脱処理や安定性に影響を及ぼす変更があった事例等において、品質への影響を確認するために、別途、安定性モニタリングを実施したことがあるか。

【はい／いいえ(情報収集)】

■安定性モニタリングを外部(他製造所、外部試験検査機関)に委託している場合、取決め等が適切に締結されているか。【はい／いいえ(原則、推奨指導)】

原料等の供給者管理①

- 品質部門は、原料及び資材(以下、「原料等」とする。)の供給者の評価並びに管理に関する体制を手順書等(品質管理基準書、製品標準書等)に規定しているか。【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】
- 原料等は、品質部門によって承認された供給者から購入しているか。【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】
- 重要な原料等は、供給者との間で製造管理及び品質管理に関する取決めを行っているか。【はい／一部実施(原則、軽度の不備)／いいえ(原則、軽度の不備)】

注意1:原料等の流通形態を加味して、代理店等との取決めが必要な場合もある。

注意2:製造販売業者が直接取決めを行い、確認を行っており、必要な品質情報が的確に把握できる体制になっている場合には、重複して製造業者が取決めや確認を行う必要はない。

原料等の供給者管理②

□供給者と取り決めた内容に従って製造及び品質の管理ができていることをリスク（変更管理や逸脱管理の状況等）に応じて適切に確認しているか。

【はい／いいえ（原則、軽度の不備）】

■検体の採取方法等は、採取する検体の受入規格、製造所の評価など品質リスクを考慮して定めているか。例えば、「採取の対象となる容器の数」は、全容器、 $n+1$ 、1などからリスクを考慮して定めることになる。

【はい／いいえ（原則、推奨指導）】

●供給者に対する確認を実施する際に使用するチェックリスト等を作成しているか。

【はい／いいえ（情報収集）】

バリデーション①

※バリデーションについては、従前の確認項目に加えて以下の内容を確認する。

□バリデーションに関する手順書に次のことを記載しているか。

【はい(以下の項目について記載)／いいえ(原則、軽度の不備)】

- () 品質リスクを考慮してバリデーションを実施すること。
- () 製造業者等の全体的なバリデーションの方針、目的及び取組方法を記載しているか。
- () 責任者及びその他関連する組織(例えば、工務課、研究開発部門、コンピュータ関係部門)の責任及び権限を記載しているか。

□大規模プロジェクトなど、マスタープランを作成した事例はあるか。

【はい／いいえ(情報収集)】

※注意: マスタープランにより、個別の計画書の進捗状況を管理し、バリデーション全体を総括管理することも重要である。

バリデーション②

■バリデーションの実施計画書には、下記の項目が含まれているか。

【はい／いいえ(原則、軽度の不備)】

- () 項目
- () 当該項目のバリデーションの目的(バリデーション全体の目的を含む。)
- () 実施対象となる設備、システム、装置、製造工程及び洗浄作業、並びにそれらの概要
- () 当該製造手順等の期待される結果
- () 検証の方法(検証結果の評価の基準及び方法を含む。)
- () 検証の実施時期
- () バリデーションを行う者及び責務
- () 計画書の作成者及び作成年月日並びに改訂した場合には改訂した者、改訂の年月日、内容及び理由
- () その他必要な事項

※上記__部分は平成17年3月30日付け薬食監麻発第0330001号厚生労働省医薬食品局
監視指導・麻薬対策課長通知からの変更点

バリデーション③

※周知事項

医薬品開発(技術の確立を含む。)が当該製造所以外で行なわれた場合には、必要な技術移転(下記参照)を実施すること。

- ①開発経緯
- ②製造プロセス及び重要パラメータ
- ③不純物、物性などの製品の品質特性
- ④洗浄方法
- ⑤規格及び試験方法並びにその妥当性の根拠
- ⑥安定性試験の結果及び保管条件に関する情報 など

本日の内容

①いわゆる6つのギャップの
対応方針について

②GMP調査及び製造販売業調査
における確認ポイント



(1) GMP調査における調査時の確認ポイント (過去の指摘事例を踏まえて…)

推奨内容もあるよ～
あくまで参考にしてください。



GMP調査の分類及び法的根拠

GMP調査の分類	適合性調査、立入検査等の分類		法的根拠	
適合性調査	(1) 製造販売承認前適合性調査	ア. 製造販売承認申請に係る適合性調査	法第14条第6項	
		イ. 製造販売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	
		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	
		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	
	(2) 製造販売承認後適合性調査	ア. 既存承認に係る定期適合性調査	法第14条第6項	
		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	
(3) 輸出品製造に係る適合性調査	法第80条第1項			
立入検査等	(1) 通常調査	定期的な遵守の監視指導	法第69条第1項	
	(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、検定不合格及び苦情等があった品目（製品）に係る製造所における医薬品・医薬部外品GMP省令の遵守状況の確認		
		ウ. その他		

GMP査察システムの構成について

管理監督(品質)サブシステム

構造設備サブシステム

製品原料資材保管等サブシステム

製造サブシステム

一般医薬品

生物由来医薬品

無菌医薬品

放射性医薬品

包装・表示サブシステム

試験検査サブシステム

医薬品・医薬部外品GMP調査に係るサブシステム (システム査察)①

平成24年2月16日付薬食監麻発0216第7号
医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知

平成17年11月30日薬食監麻第1130002号
より、各サブシステムの項目を詳細に規定

サブシステム	調査項目
1. 品質	1：組織 2：製品標準書 3：文書管理 4：出荷管理 5：変更管理 6：逸脱管理 7：品質情報・品質不良（苦情） 8：自己点検 9：回収処理 10：GMP教育訓練 11：製造販売業者との合意事項の遵守 12：品質方針 13：品質マネジメント構築文書 14：製品品質の照査（工程管理の定期照査） 15：継続的改善（リスクマネジメント） 16：原材料等の管理 17：経営陣の責任 18：内部監査 19：技術移転

医薬品・医薬部外品GMP調査に係るサブシステム (システム査察)②

サブシステム	調査項目
2. 構造設備	1：手順書・記録書 2：図面管理 3：建屋・施設及び設備と適格性確認 (製造用水、製造設備・空調設備) 4：設備・機器管理(メンテナンス) 5：コンピュータ管理 6：校正 7：原水管理 8：空調管理 9：遮光管理 10：出入り口管理 11：構造躯体管理 12：衛生管理 13：防虫・防ぞ管理

サブシステム	調査項目
3. 製品原料 資材保管 等	1：手順書・記録書 2：受け入れ管理 3：区分保管管理 4：表示管理 5：出納管理 6：不合格品管理 7：施設及び設備の適格性確認 8：設備・機器管理 9：校正 10：衛生管理 11：環境管理 12：防虫・防ぞ管理 13：出荷作業 14：教育訓練

医薬品・医薬部外品GMP調査に係るサブシステム (システム査察)③

サブシステム	調査項目
4. 製造 (1)一般 (2)無菌 (3)生物由来 (4)放射性	<p>(一般)</p> <p>1：手順書類 2：製造指図書・記録書管理 3：作業前確認 4：工程管理 5：異物混入・汚染・混同防止 6：設備・機器管理 7：校正 8：動線</p> <p>(無菌)</p> <p>1～16：省略 17：エンドトキシン管理 18：培地充填試験 19：清浄化（サニタイズ） 20：浮遊塵埃管理 21：滅菌管理 22：消毒剤等管理</p> <p>9：ゾーニング（区分） 10：防虫・防そ管理 11：作業着管理 12：衛生管理 13：環境管理 14：微生物学的モニタリング 15：バリデーション 16：教育訓練</p> <p>(生物由来及び放射性) :省略</p>

医薬品・医薬部外品GMP調査に係るサブシステム (システム査察)④

サブシステム	調査項目
5. 包装表示	<p>1：手順書・記録書 2：作業前確認 3：表示材料管理 4：工程管理 5：汚染・混同防止 6：施設及び設備の適格性確認 7：設備・機器管理 8：校正 9：衛生管理 10：作業着管理 11：動線 12：ゾーニング（区分） 13：防虫・防そ管理 14：環境管理 15：バリデーション 16：教育訓練</p>

医薬品・医薬部外品GMP調査に係るサブシステム (システム査察)⑤

サブシステム	調査項目
6. 試験検査	<p>1：手順書・記録書 2：検体採取 3：施設及び設備の管理 (試験検査設備・装置の適格性評価・校正並びに試験検査方法の適格性評価) 4：設備・機器管理 5：校正 6：試薬・試液・標準品管理 7：試験用水管理 8：試験動物管理 9：試験検査結果判定・逸脱管理 10：合格ラベル・情報管理 11：参考品管理 12：衛生管理 13：安定性試験 14：バリデーション (分析法バリデーション) 15：委託試験管理 16：教育訓練 17：試験室環境管理 18：微生物試験管理 19：無菌試験室管理</p>

管理監督①

【製品標準書の記載項目①】

- ・自主的に設定した規格及び試験方法がある場合、実施根拠を記載しているか。
- ・公定書に規定された試験検査方法より精度の高い試験検査の方法を実施する場合、その根拠を記載しているか。
- ・外部試験検査機関を使用する場合、その旨が記載されているか。

管理監督②

【製品標準書の記載項目②】

- ・標準的仕込み量及びその根拠が記載されているか。
(安定性、工程ロス等を踏まえた増し仕込みを実施しているか。)
- ・中間製品の保管条件を規定しているか。
- ・製造販売業者との取決め内容が分かるものとなっているか。

管理監督③

【変更管理及び逸脱管理①】

- ・変更管理の対象を明確にし、変更管理が抜けなく、適切に実施されているか。
- ・品質への影響を踏まえた評価を行い、その評価に従った対応を実施しているか。
- ・取決め等に従い、製造販売業者に報告しているか。
- ・製造販売業者の承認を得て、変更管理としての処理を完了後、変更内容を実施しているか。

管理監督④

【変更管理及び逸脱管理②】

- ・逸脱管理を踏まえ、必要に応じて、変更管理、教育訓練、手順書の改訂等の是正措置を行っているか。また、その対応内容の全てを記録しているか。
- ・逸脱管理及び逸脱管理が完了してから出荷されているか。また、逸脱管理を行ったものについては、当該内容をふまえ、出荷判定がされているか。

管理監督⑤

【その他】

- ・製品品質の照査結果について、責任者が適切に照査しているか。（評価基準等に誤りがあった場合に責任者がチェックできる体制となっているか。）
- ・GMP組織（責任者等）の変更を行った場合、必要に応じて教育訓練を行っているか。
- ・自己点検実施者の教育訓練を行っているか。また、資格要件を定め、認定し、リスト化するとともに認定者の継続的な有効性の確認をしているか。
- ・コンピュータ化システムバリデーションに係る自己点検を実施しているか。

製品原料資材保管等①

【温湿度管理】

- ・温度分布(夏・冬)の検証結果を踏まえ、温度測定箇所を選定しているか。
- ・温度計を直接エアコンの風があたる場所に設置していないか。
- ・手順と実態で温度管理の基準値に齟齬がないか。
(成り行き管理と常温管理等)
- ・必要に応じて、湿度の管理を行っているか。

製品原料資材保管等②

【その他】

- ・試験中、不合格、合格等の識別表示を行い、区画を分けているか。
- ・いつ、誰が合格判定を行ったか分かる表示がされているか。また、原料等のサンプリングを行った容器が分かる表示がされているか。
- ・サンプリングは誰が行い、必要に応じて教育訓練を行っているか。
- ・防虫・防その対策を実施し、モニタリング結果等を踏まえ、有効性を確認しているか。(季節性、虫の種類等の傾向を確認しているか。)

製造(一般)①

【更衣】

- ・製造所以外の者(行政の調査員等)で製造所内に入る者に対しても、更衣教育、健康確認等を行っているか。また、入退室の記録を求めているか。
- ・異物混入等を考慮し、製造所に持ち込んではいけないものを規定しているか。
- ・姿見、全身写真等が掲示されているか。
- ・更衣方法等の掲示物は承認されたものであるか。
- ・作業着管理について、外部事業者による洗濯を行っている場合、当該事業者の管理を実施しているか。

製造(一般)②

【洗浄バリデーション(洗浄方法の妥当性の検証)】

- ・指標成分、評価基準値(毒性等の考慮)を設定しているか。
- ・スワブポイントについて、ワーストケースを考慮し、図示等により設定しているか。
- ・分析法バリデーションにより、評価基準値を分析できる感度を有していることを確認しているか。

製造(一般)③

【洗浄】

- ・洗浄方法は温水か洗剤を使用するか、洗剤を使用する場合、その残留性は問題ないか。
- ・品目切り替え時と、ロット間切り替えで洗浄方法が異なるか。洗浄記録を残しているか。
- ・洗浄した設備について、洗浄の有無、洗浄方法の種類、洗浄日、洗浄の有効期間を表示しているか。

製造(一般)④

【環境管理】

- ・製造室に設置されたHEPAフィルターの管理を実施しているか。(交換基準、交換頻度等)
- ・塵埃、浮遊菌、落下菌、付着菌等の測定及び差圧の確認を行っているか。
- ・作業現場に求める清浄度を満たしてから作業を実施しているか。(作業開始までに必要な空調稼働時間を検証しているか。)

製造(一般)⑤

【設備・機器管理】

- ・製造設備等の校正は適切に実施されているか。
(校正対象であること、校正の実施日、有効期間等の表示はされているか)
- ・秤量器等の設備について、管理基準を設けているか。
基準に基づき、評価されているか。
- ・秤量器については、求める重量変化を検知できる感度を有しているか。
- ・精製水製造設備のフィルターの管理を実施しているか。

製造(一般)⑥

【その他①】

- ・指図に従い、作業を実施しているか。(作業者が勝手に指図を修正していないか、指図前に勝手に作業を実施していないか。)
- ・交叉汚染等を考慮し、製造室の清掃を行っているか。
- ・輸送の影響を検証しているか。(温度、振動等)
- ・乾燥終点の判断のために実施するサンプリングについて、乾燥むら等を考慮し、適切な箇所が設定されているか。

製造(一般)⑦

【その他②】

- ・ウェイトチェッカーに稼働性を確認する重量見本について、定期的に確認し、責任者による承認を受けたものであるか。良品及び不良見本の作成手順及び作成記録を残し、責任者による確認を受けているか。

- ・リーク試験(工程管理試験)の結果については、減圧メーター等の校正結果に異常があった場合を想定し、リークの有無のみならず、試験を実施した条件(減圧値及び減圧時間等)を具体的数値として記録しているか。

試験検査①

【試薬の管理】

- ・調製試薬はいつ誰が調整したか表示したか、また、記録しているか。
- ・試験に使用する試薬の有効期限の設定は適切か。
(購入試薬、調製試薬、開封日等を考慮しているか。)
- ・試験用水として使用する精製水について、用時調製でない場合は、その保管期限を設定しているか。
(精製水としての規格を満たす期間を検証しているか。)

試験検査②

【設備・機器管理】

- ・日常点検、定期点検が実施されているか。
- ・試験検査機器の校正が実施されているか。
カラムの管理(交換頻度等)が定められているか。
- ・システム適合性(システムの性能、システムの再現性)の確認を行っているか。
- ・コンピュータ化システムバリデーションの対応が必要な試験検査機器について、ガイドラインに従った管理がされているか。

試験検査③

【微生物試験】

- ・微生物試験で使用する培地（購入培地、自家調製培地）について、培地性能試験を実施しているか。
- ・標準菌の管理は適切であるか（保管温度、継代数等）
- ・資格認定が必要と判断される試験（専門知識、手法が必要な試験）について、教育訓練、資格認定等を行い、スキルマップ等により個人の力量管理を行っているか。また、定期的に能力確認を行っているか。

試験検査④

【その他】

- ・原料試験について、供給者による試験検査成績を引用して省略する場合、その成績と自らによる受入れ試験検査の成績とを一定の間隔で確認し、継続的に相関性等を有していることを確認しているか。外観検査は自ら実施しているか。
- ・試験検査の生データ(試薬の調製、機器の分析条件等を含む。)を保管しているか。
- ・外部試験期間を利用する場合、その試験結果を製造業者として確認したことが分かる記録となっているか。

**(2) 製造販売業調査における
調査時の確認ポイント
(過去の指摘事例を踏まえて…)**

推奨内容もあるよ～
あくまで参考にしてください。



製造販売業調査の確認事項

- GQP省令
(品質管理の基準に関する省令)
- GVP省令
(製造販売後安全管理の基準に関する省令)

GQP省令①

【市場への出荷の管理】

- ・品質保証責任者が判定を行っているか。
- ・代行者（製造業者への委託を含む。）が存在する場合、適切な者を手順書に規定し、判定結果を品質保証責任者に報告しているか。
- ・出荷判定項目について、手順書と実態の整合が図られているか。（手順に定められた項目を適切に評価したことが分かる記録であるか。）

GQP省令②

【適正な製造管理及び品質管理の確保】

- ・確認者、確認頻度及び確認方法（実地、書面）を規定しているか。（例：実地確認は初回製造及び製造方法の変更時に行う。）
- ・品質保証責任者以外の者が確認している場合には、その結果を品質保証責任者に報告しているか。
- ・製造業者の自己点検結果により確認を行っている場合、製造販売業者として当該内容を確認していることが分かる記録となっているか。
- ・製造業者に改善指示を行う場合、その評価結果を総括製造販売業責任者に報告しているか。

GQP省令③

【回収処理】

- ・回収内容を記載した記録を総括製造販売責任者に報告しているか。(確認したことが分かる記録か。)

【自己点検】

- ・自らの業務を確認しない体制となっているか。
- ・複数年かけて、点検項目全てを確認する場合、長期間にわたり、ある項目が点検されないことはない体制か。
- ・品質保証責任者以外の者が自己点検を行った場合、その結果を品質保証責任者に報告しているか。
- ・自己点検の結果、改善が必要な場合には所要の措置を講じ、その結果を総括製造販売責任者に報告しているか。

GQP省令④

【文書及び記録の管理①】

- ・手順書の原本は紙媒体か電子媒体か。
- ・手順書の写しは存在するか。写しが管理対象の場合は、配布管理表により写しの配布先を管理しているか。（手順に定め、改訂を行った場合、写しが常に最新版である体制としているか。）
- ・電子媒体の場合は、改ざん防止、バックアップ等を規定しているか。
- ・原本、写し、旧版等の識別表示を行っているか。

GQP省令⑤

【文書及び記録の管理②】

- ・手順書の作成・改訂時は、責任者により適切に承認されていることが分かるものとなっているか。
(手順書に承認者を規定し、実態と整合が図られているか。)
- ・修正手順を規定しているか。(修正者、修正日、修正理由等の記載事項を定め、実行しているか)。
- ・定期的に手順書の見直しを行っているか。

GVP省令①

【安全管理情報の収集】

- ・収集者、収集先、収集頻度が適切か。
- ・自社の製品に関連する情報がない場合であっても、収集を行ったことが分かる記録を残しているか。

【安全管理情報の検討及びその結果に基づく安全確保措置の立案】

- ・検討の実施結果が記録されているか。
- ・措置案を総括製造販売責任者に報告しているか。
- ・処理期限を設けているか。

GVP省令②

【安全確保措置の実施】

- ・実施結果を総括製造販売責任者に報告しているか。
(確認したことが分かる記録か。)

【自己点検】

- ・結果を製造販売業者及び総括製造販売責任者に報告しているか。

【安全確保業務に係る記録の保存】

- ・保管期限が省令を満たしているか。
→起算日が利用しなくなった日(承認整理を行った日)となっているか。

GVP省令③

【製造販売後安全管理に関する業務に従事する者に対する教育訓練】

- ・総括製造販売責任者が計画を作成し、実施記録を安全管理責任者が作成しているか。
- ・実施結果を総括製造販売責任者に対して報告しているか。
- ・教育訓練の効果（理解度）について、評価しているか。（客観的指標）→必要に応じて、再教育の実施
- ・受講対象者が欠席した場合、そのフォローを行っているか。

ご清聴ありがとうございました。

