

山口県GMP適合性調査実施要領

第1 目的

この要領は、医薬品(体外診断用医薬品を除く。以下同じ。)及び医薬部外品の製造所(外部試験検査機関及び保管倉庫等を含む。)における製造管理及び品質管理の方法(以下「GMP」という。)について、製造販売業者又は製造業者からの申請に基づき、山口県健康福祉部薬務課(以下「薬務課」という。)が行う厚生労働省令第179号(平成16年12月24日)で定める基準(以下「GMP省令」という。)への適合性に係る調査(以下「適合性調査」という。)を適切に行うための取扱方法等を定めるものである。

第2 適用範囲

製造販売業者又は製造業者からの適合性調査に係る申請に基づき、薬務課が山口県内の製造所に対して行う次に掲げる適合性調査に適用する。

- 1 製造販売承認前適合性調査(製造販売承認事項の一部変更承認を含む。)
- 2 製造販売承認後等適合性調査
- 3 区分適合性調査
- 4 変更計画に係る適合性確認
- 5 輸出用医薬品等の製造に係る適合性調査

第3 適合性調査の方法

1 調査方法の種類

(1) 実地調査

製造所に立ち入り、製造設備や関係書類を確認し、評価する。

(2) 書面調査

調書A及び提出を受けた資料等を確認し、評価する。

2 調査方法の判断

適合性調査は、原則として実地調査で行うものとするが、どの種類の調査を行うかについては、次の(1)及び(2)に示す場合を基本とし、適合性調査に係る申請書に添付された資料及び当該製品や製造所に係る過去の調査結果等を勘案し、いずれによるかを決定し、申請者へ伝えるものとする。

(1) 実地調査を行う場合

ア (2)に該当しない場合

イ (2)に該当する場合であっても、調査権者が必要と認めた場合

(2) 書面調査を行う場合

ア 実地調査により、定期的(2年以内)に適合を確認されている場合で、前回の適合性調査から、製造現場や製造管理及び品質管理の手法に変更がなく、重大な変更管理、逸脱、品質情報がなく、かつ、回収も発生しておらず、調査権者が認めた場合(変更管理、逸脱、品質情報が軽微であるかはその内容で判断する。)

イ その他、調査権者が認めた場合

第4 適合性調査の申請

1 申請の方法

(1) 適合性調査(区分適合性調査を除く。)

適合性調査(区分適合性調査を除く。)に係る申請は、原則、品目ごと(原薬については原薬ごと(原薬工程から製剤工程まで一貫製造するものは除く。))に行うこと。

ただし、次の場合、品目追加により適合性調査申請を行うことができるものとする。

ア 医薬品、医薬部外品のうち、製品の名称のみ異なるもの。

イ 医薬品及び医薬部外品のうち、製造方法が同等であり、処方成分が同一であるが、処方量(用量)が異なるもの。

ウ 包装・表示・保管区分に係るもの。

エ 調査権者が品目追加として認めるもの。

(2) 区分適合性調査

区分適合性調査に係る申請は、令和3年厚生労働省令第17号(令和3年1月29日)(以下「GMP区分省令」という。)で定める製造工程の区分ごとに行うこと。

2 申請書の添付資料等

適合性調査申請を行う者は、次に掲げる資料のうち、該当するものを申請書に添付すること。

なお、適合性調査を受ける製造所(以下「調査対象製造所」という。)から別途提出される場合は、省略することができる。

(1) 製造販売承認、一変承認、変更計画確認を申請する際及び輸出用の医薬品又は医薬部外品(以下「輸出用医薬品等」という。)に係る適合性調査

ア 当該適合性調査申請の日から過去2年間に他の適合性調査権者等が実施したGMP調査に係る適合性調査結果通知書又は調査報告書の写し(調査が実施されている場合に限る。)

イ 申請品目の製造販売承認申請書、一変承認申請書、輸出用医薬品等の輸出届出又は変更計画確認申請書及び確認を受けた変更計画、当該変更計画の内容を反映した承認書の変更案及び該当部分の変更前後の比較表の写し

ウ 申請品目に係る原薬等登録簿(以下「MF」という。)がある場合は、MF登録証、MF登録申請書及びMF変更登録申請書の写し

(2) 製造販売承認後5年ごと等の適合性調査、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律(昭和35年法律第145号)第14条第9項の規定による調査及び輸出用医薬品等に係る5年ごと等の適合性調査

ア 上記(1)ア及びウの資料

イ 製造販売承認書又は輸出用医薬品等の輸出届出の写し

ウ 過去5年間の一変承認書及び変更計画の写し

エ 過去5年間の軽微な変更届書及び変更計画に従った変更に係る届出の届書の写し

オ 承認(MF登録)後の経過資料(様式1-3)(この場合においては、上記アからエの資料は、該当ページの抜粋又は製造方法及び規格及び試験法等について最新の登録事項が分かるもので差し支えない。)

カ 宣誓書(様式2-1)

キ 調書A(様式1-4)(書面調査とした場合に限る。)

(3) 区分適合性調査

ア 上記(1)アのうち調査報告書の写し

イ 申請に係る製造工程の区分で製造する品目のリスト(様式1-5)及び当該品目のリストに係る調査履歴(様式1-6)

ウ 当該製造所の製品に起因する過去3年間の品目(日本向け以外のものも含む。)に係る回収等、GMP不適合、海外規制当局によるワーニングレター、インポートアラート等の有無(有の場合は、その概要を記載のこと。)

エ 宣誓書(様式2-2)

オ サイトマスターファイル又は同等の資料

第5 実地調査の手順

1 調査の概要

(1) 実地調査は、製造業者と日程を調整し、製造所において行うものとする。

(2) 実地調査に際しては、必要に応じ、製造業者に製造設備等の写真又はデジタル画像データの提出を求めることとする。(現場の状況を正確に記録する目的で提出を求めるものであり、工場側が同意した場合に限る。)

(3) 実地調査は、原則として、調査実施者2名以上で行い、調査実施責任者1名を定める。

また、環境保健センターから応援を求めることもできる。

(4) 調査実施責任者は、調査のリーダーとなり、調査の全般を掌握する。

(5) 調査実施責任者以外の調査実施者は、調査実施責任者をフォローし、調査を円滑に進める。

また、調査実施責任者と製造所等との協議事項等を記録した調査内容記録メモを作成し、取りまとめて調査実施責任者に提供する。

2 調査資料の提出

調査対象製造所は、次に掲げる資料のうち、該当するものを事前調査実施日までに提出すること。

なお、資料は、原則、PDFファイル等の電子ファイルにより提出することとし、事前にウイルスチェックを行うこと。

(1) 事前調査票1「製造所全体」(様式1-1)

製造所全体の概要(従業員数、製造品目数等)について記載し、次に掲げる資料を添付すること。

ア 会社及び製造所の組織図

イ GMP文書体系図

ウ 製造所全体図（製造所の敷地と施設全体がわかる図面）

(2) 事前調査票 2「品目（製品）」（様式 1-2（その 1・2））

次に掲げる資料を添付すること。

なお、同時に調査を行う別品目と共通する資料等、調査権者が認めた場合は、資料の添付を省略することができる。

ア 申請品目に係るMFがある場合は、MF登録証、MF登録申請書及びMF変更登録申請書の写し（定期適合性調査の場合は、MFの最新の登録事項がわかるMF登録申請書及び軽微変更届の写し）

イ 申請品目の製造に係る構造設備の概要及び図面（試験検査室及び保管庫を含む。GMP管理区域については人、物の動線、清浄度区分、差圧管理の状況等も含む。）

ウ 申請品目の製造方法のフロー図及び重要工程における工程内試験の概要と工程管理値

エ 申請品目の規格と標準的仕込み量及びその根拠

オ バリデーションに係る情報

カ 申請品目のGQP省令第7条に基づく製造販売業者との取決めの写し

キ 申請品目のGQP省令第9条第5項第1号に規定する製造販売業者との取り決めの写し（市場への出荷の可否に関する業務を製造所が行う場合のみ。）

ク 当該製品の過去の自己点検（内部監査）及び査察リスト

ケ 当該製品の製造に使用する水の種類

コ 当該製品の製造に使用する空調システムの概要、作業室の清浄度区分及び製造に使用する空気の種類

サ 当該製品の製造に係るユーティリティー（蒸気、圧搾空気、窒素）の使用状況

シ 当該製品のGMP上重要なコンピュータ化システムの名称及びその用途等

ス 品目（製品）の概要（別添 1）

(3) 調査対象品目に係る製造指図記録の写し（直近 1 ロット）

(4) 過去 2 年以内に行った直近の製品品質の照査報告書の写し（過去 2 年以内に製品品質の照査を実施していない場合は、その理由を説明するとともに、前回の調査日以降に実施した製品品質の照査報告書を提出すること。）

3 事前調査の実施

調査実施責任者は、調査実施予定日の概ね 1 か月前までに、提出された資料等に基づき、調査対象製造所から説明を受ける。

前回実地調査時から変更があったものについては、変更内容に応じた情報収集を行う。

4 調査計画の策定及び事前通知

調査実施責任者は、提出を受けた資料と過去の調査履歴を確認し、調査スケジュール及び調査で確認すべき内容等の調査計画を策定する。

また、調査実施の概ね 1 週間前に、調査対象製造所へ調査日時、調査者氏名、調査

スケジュール及び調査開始までに提出すべき追加資料等を知らせる。

5 調査の実施

(1) 調査方法

調査実施責任者は、調査初日に調査対象製造所の責任者に調査通知書（様式 3）を手交し、調査目的及び調査事項の説明を行った上で調査を実施する。

(2) 講評

調査実施責任者は、調査の全体を概括するとともに、調査時点において調査実施者が不備と判断した事項（以下「講評事項」という。）を口頭で伝達し、当該事項について調査対象製造所等の責任者との意見交換を行う。

6 不備事項の分類、GMP 調査指摘事項書の交付

調査において確認された各講評事項について、改めて内容を精査し、表 1「不備事項の分類の基本的な考え方」に従って不備事項の分類を行う。

不備事項の分類を基に GMP 調査指摘事項書（様式 4）を作成し、調査対象製造所の責任者に対し、調査対象製造業者等あて GMP 調査指摘事項書を、調査終了日から原則として 10 業務日以内に交付する。

表 1 不備事項の分類の基本的な考え方

分類	基本的な考え方
重度 (critical) の不備	認められた不備事項が、GMP 省令に規定されている条項に抵触しており、以下のいずれかに該当する場合 ・ 患者に有害な製品を製造した、あるいは有害な製品の製造につながる明白なリスクとなる場合 ・ 製品あるいは記録について、製造業者による欺罔、虚偽の報告あるいは改竄が認められた場合
中程度 (major) の不備	認められた不備事項が、GMP 省令に規定されている条項に抵触しており、「重度の不備事項」に該当しない場合
軽度 (other) の不備	認められた不備事項が、GMP 省令に規定されている条項に抵触することが明らかとまでは言えないが、製造管理・品質管理の運用上、完全を期すためより適切な運用への改善が必要な事項である場合

7 改善計画書、改善結果報告書の徴収及び適合状況の判定

GMP 調査指摘事項書を交付した場合は、次の措置を行い、適合状況の判定を行う。なお、「不適合」である場合においては、薬事監視指導要領に従って措置を行う。

(1) 認められた不備事項が「軽度の不備事項」のみの場合

GMP 省令に該当しないものであり、「適合」と評価するが、調査対象製造所等に対して GMP 調査指摘事項書により不備事項を指摘し、交付日から概ね 2 週間以内に改善結果報告書（様式 6）又は改善計画書（様式 5）の提出を求め、次回の定期調査等

の際に、改善状況について確認を行う。

なお、改善計画書が提出された場合は、改善完了後に、改善結果報告書の提出を求める。

(2) 認められた不備事項が「中程度の不備事項」がある場合

「中程度の不備事項」に関して、GMP 調査指摘事項書の交付日から 30 業務日以内に、調査対象製造所から、①詳細な改善結果報告書(様式 6)又は②具体的な改善計画書(様式 5)を提出させる。①②の内容が妥当と判断できない限りは、原則として適合状況を「不適合」として評価する。

①②の内容が妥当と判断できた場合には、適合状況を「適合」として評価する。

なお、②の提出をもって「適合」と評価した場合は、改善が完了した日から 30 日以内に改善結果報告書を提出させ、改善状況について確認を行う。

また、「軽度の不備事項」については、上記(1)に準じて取り扱う。

(3) 認められた不備事項が「重度の不備事項」がある場合

「重度の不備事項」に関して、GMP 調査指摘事項書の交付日から 15 業務日以内に、調査当局が妥当と判断する改善を完了しない限りは、原則として適合状況を「不適合」として評価する。

また、「中程度の不備事項」及び「軽度の不備事項」については、上記(1)及び(2)に準じて取り扱う。

なお、不備事項に係る品目(製品)の自主回収に着手していたことをもって「重度の不備事項」の改善が認められるものではない。

8 調査結果通知書等の作成及び交付

(1) 適合性調査(区分適合性調査を除く。)

適合性調査(区分適合性調査を除く。)を実施したときは、適合性調査結果通知書又は変更計画適合性確認結果通知書を作成し、調査した品目に係る製造販売業者又は製造業者に調査結果を交付する。

また、調査した品目に係る製造販売業許可権者及び製造販売承認権者に医薬品等審査システムへの入力により、調査結果を通知する。

なお、申請書受理日から結果通知日までの標準的な事務処理期間は、64 日とする。

(2) 区分適合性調査

区分適合性調査を実施し、その製造工程についてGMP省令の定める基準に適合していることが確認された場合は、製造工程の区分ごとに基準確認証を作成し、調査対象となった製造所に係る製造業者に交付する。

当該調査の結果が不適合であった場合は、医薬品等区分適合性調査結果通知書を作成し、その写しを製造業者等に交付する。

また、当該製造工程の区分で製造する品目に係る製造販売業許可権者及び製造販売承認権者に、医薬品等審査システムへの入力により、調査結果を通知する。

なお、調査終了日から結果通知日までの標準的な事務処理期間は、64 日とする。

- 9 GMP 調査結果報告書の作成及び写しの交付
適合性調査を実施したときは、GMP 調査結果報告書(様式 7)を作成する。
また、当該報告書の写しを調査対象製造所に交付する。
- 10 台帳の作成
調査実施責任者は、適合性調査に係る台帳を作成する。

第 6 書面調査の手順

- 1 調査の概要
 - (1) 調査実施者は、調書 A を、製造所へ送付する。
 - (2) 調書 A を受理した製造所は、調査対象品目に係る直近の適合性調査実施以後に発生した品質情報等の調書 A で規定した各項目について記入を行い、必要な添付資料とともに薬務課へ提出する。
 - (3) 調査実施者は、提出を受けた資料及び過去の適合性調査結果報告書等を元に、調査を行う。なお、調査実施者が製造所に照会等を行う場合は、照会回答書(様式 8)を送付し、製造所からの回答及び追加資料の提出を求める。
 - (4) 書面調査は、調査実施者 1 名以上で行うものとし、2 名以上で行う場合は、調査実施責任者 1 名を定める。
 - (5) 調査実施責任者は、調査のリーダーとなり、調査の全般を掌握する。
 - (6) 調査実施責任者以外の調査実施者は、調査実施責任者をフォローし、調査を円滑に進める。また、調査実施責任者と製造所等との協議事項等を記録した調査内容記録メモを作成し、取りまとめて調査実施責任者に提供する。
- 2 調査の結果等
調査の結果等については、上記第 5 の 6、7、8 (1)、9 及び 10 に準じて取り扱う。
なお、調査対象製造業者への GMP 調査結果報告書(様式 7)の写しの交付は行わない。

第 7 GMP 導入サポート

- 1 GMP 導入サポートの概要
GMP 導入サポートとは、適合性調査について、調査事項の一部を、申請前であっても適宜サポート(事前相談で確認し、必要に応じアドバイス)することで、申請後の適合性調査を円滑に実施し、申請から調査結果通知までの期間を短縮することが可能となる制度である。
- 2 GMP 導入サポートの対象
GMP 導入サポートは、山口県内の製造所に対して薬務課が行う次に掲げる適合性調査に適用することができる。
 - (1) 製造販売承認事項の一部変更承認申請に係る適合性調査

(2) 変更計画に係る適合性確認

3 調査の概要

調査は、原則として、次のような手順で行う。

(1) 事前確認

一変調査等に係る変更内容の概要、一変・変更申請の状況、適合性調査実施予定時期及びバリデーション実施状況等を確認し、事前調査実施時期等、今後のスケジュールを製造業者等と共有する。

(2) 調査実施者の決定

調査は、原則として、調査実施者 1 名以上で行うものとし、2 名以上で行う場合は、調査実施責任者 1 名を定める。

(3) 事前相談資料の提出

調査対象製造所は、次に掲げる資料のうち、該当するものを事前相談実施日までに提出すること。

なお、資料は、原則、PDF ファイル等の電子ファイルにより提出することとし、事前にウイルスチェックを行うこと。

また、調査権者が認めた場合は、資料の添付を省略することができる。

ア 一変承認申請書又は変更計画確認申請書及び確認を受けた変更計画、当該変更計画の内容を反映した承認書の変更案及び該当部分の変更前後の比較表の写し

イ 事前調査票 1「製造所全体」(様式 1-1)

製造所全体の概要（従業員数、製造品目数等）について記載し、次に掲げる資料を添付すること。

(ア) 会社及び製造所の組織図（製造所の組織図には、部門毎の人数を記入すること。）

(イ) GMP 文書体系図

(ウ) 製造所全体図（製造所の敷地と施設全体がわかる図面）

ウ 事前調査票 2「品目（製品）」(様式 1-2(その 1・2))

次に掲げる資料を添付すること。

(ア) 申請品目に係る MF がある場合は、MF 登録証、MF 録申請書及び MF 変更登録申請書の写し

(イ) 申請品目の製造に係る構造設備の概要及び図面（試験検査室及び保管庫を含む。）（GMP 管理区域については人、物の動線、清浄度区分、差圧管理の状況等も含む。）

(ウ) 申請品目の製造方法のフロー図及び重要工程における工程内試験の概要と工程管理値

(エ) 申請品目の規格と標準的仕込み量及びその根拠

(オ) バリデーションに係る情報

(カ) 申請品目の GQP 省令第 7 条に基づく製造販売業者との取決めの写し

(キ) 申請品目の GQP 省令第 9 条第 5 項第 1 号に規定する製造販売業者との取決めの写し（市場への出荷の可否に関する業務を製造所が行う場合のみ。）

- (ク) 当該製品の過去の自己点検（内部監査）及び査察リスト
 - (ケ) 当該製品の製造に使用する水の種類
 - (コ) 当該製品の製造に使用する空調システムの概要、作業室の清浄度区分及び製造に使用する空気の種類
 - (サ) 当該製品の製造に関係するユーティリティー(蒸気、圧搾空気、窒素)の使用状況
 - (シ) 当該製品のGMP上重要なコンピュータ化システムの名称及びその用途等
 - (ス) 品目(製品)の概要(別添1)
- (4) 導入サポート
- 事前相談は、原則として実地及び書面にて実施する。
ただし、変更内容及び相談・確認内容等に応じ、書面のみとする場合もある。
事前相談の実施回数等は、製造業者と調整の上、決定する。
- (5) 改善を要する事項（アドバイス）の伝達及び対応状況の確認
- 事前相談で確認した事項のうち、改善を要する事項をアドバイスとして製造業者等に文書又は口頭にて伝達する。
- (6) 適合性調査
- 申請後の適合性調査は、第5の5から10又は第6の2に準じて実施する。
なお、調査の方法については、第3の2に準じて判断する

第8 計画的な実施

適合性調査を円滑に実施するため、次のとおり計画表の作成等を行う。

- 1 薬務課は、毎年、各製造所に対して次年度の適合性調査計画表の提出を求め、予め、年間計画を作成して計画的な調査を実施する。
なお、計画表には、一部変更承認申請に係る適合性調査及び変更計画に係る適合性確認の予定の有無等の情報を含めることとする。
- 2 各製造所は、1で提出した年間計画に変更等が生じた場合は、滞りなく調査権者に連絡を行い、必要に応じ、変更後の適合性調査計画表を提出する。

第9 その他

原薬については、次のような理由により、2年ごとのGMP適合性調査を受けることが望ましい。

- 1 一般的に製造工程が複雑なこと、及び原薬が原因での不良品発生時にはこれを使用した製剤の全てに影響することから、その製造・品質管理が極めて重要と考えられること。
- 2 承認・確認申請に際し、2年以内の適合性調査結果通知書の写しの添付を求められる場合があること。
- 3 GMP証明書の発行においては、2年以内のGMP適合性調査結果が求められる場合が多いこと。
- 4 効率的で計画的な適合性調査の申請が可能となること。
- 5 製造販売業者が必要とする原薬のGMP適合性調査について、何時でも対応(提出)

が可能となること。

本要領は、令和6年3月19日から適用する。

制定 平成17年6月7日

改正 平成18年2月3日 (施行 平成18年4月1日)

改正 平成18年5月10日

改正 平成19年3月20日 (施行 平成19年4月1日)

改正 平成21年7月30日 (施行 平成21年8月1日)

改正 平成24年3月30日 (施行 平成24年10月1日)

改正 平成27年3月27日 (施行 平成27年4月1日)

改正 平成28年5月23日 (施行 平成28年5月23日)

改正 平成30年3月30日 (施行 平成30年4月1日)

改正 平成31年4月8日 (施行 平成31年4月8日)

改正 令和元年8月30日 (施行 令和元年8月30日)

改正 令和2年10月26日 (施行 令和2年10月26日)

改正 令和6年3月18日 (施行 令和6年3月19日)