

GMP監査マニュアルについて

～ 効率的・効果的なGMP監査に対する考え方 ～

2024年3月14日

関西医薬品協会 品質委員会 伊井 義則

職歴

1985年:小野薬品工業入社

処方設計、治験薬GMP体制の構築、治験薬品質管理者、外部監査

2002年:品質監査部⇒信頼性保証部⇒信頼性保証本部

外部監査、内部監査、総括製造販売責任者、PQS体制の構築、
法令遵守体制の整備

2022年:信頼性保証本部 品質保証部

GQP業務のサポート等

業界活動

- ・ 関薬協 品質常任委員会:2003年～
- ・ 製薬協 GMP部会:2015年～2021年
- ・ 日薬連 品質常任委員会:2016年～2021年
- ・ 日本PDA製薬学会:1997年～
- ・ 厚労科学研究班:2002年～
医薬品GMPガイドライン、規制管轄当局のGMP査察ガイドライン案の研究、
GMP査察のシステム制度と書面調査基準、医薬品・医薬部外品 製剤GMP指針、
変更管理ガイドライン、GDPガイドライン、GMP監査マニュアル等
- ・ 大阪府薬事審議会 医薬品等基準評価検討部会(部会長):2005年～

本日の項目

1. GMP監査とは
2. GMP監査マニュアル
3. 監査組織
4. 監査体系
5. 監査計画
6. 実地監査
7. 監査後の対応

注:原則、GMP監査マニュアルに基づいた講演内容ですが、個人的な見解が含まれています。
資料枚数が多いため、一部、説明をスキップさせていただきます。

1. GMP監査とは:それぞれの立場

製造販売業者にとってのGMP監査

- 製造販売業者は、GQP省令に基づいて、定期的に製造所を訪問し、GMP監査を実施することが求められている。
- GMP監査は、製造販売業者として医薬品の品質を保証するための重要な業務である。
- GMP監査は、製造所を訪問し、作業現場や手順書の確認のみならず、責任者等との質疑・意見交換によって責任者等の力量や企業文化の把握等、製造所のリアルな情報を得ることのできる非常に貴重な機会である。

製造所にとってのGMP監査

- 客観的な目線で自製造所のGMP体制等の確認を受けられる機会(改善の機会)
- 品質問題事案の再発防止等の観点から、GMP監査の頻度が増加
- 製造所は、多忙なスケジュールを割いて、GMP監査を受けるための調整・準備が必要
- GMP監査の間、製造所の責任者や担当者は、拘束されて、GMP業務に従事できない。

- GMP監査は、多忙な製造所から貴重な時間を奪い、責任者等を拘束することになり、時間・要員等に関しては、GMP監査は大きなマイナスとなる。
- 皆さんのGMP監査は、上記マイナス以上に、製造所にプラス効果をもたらせるように意識して、効率的・効果的なGMP監査となるように努力されていますか？

1. GMP監査とは:目的

省令上での
目的



確認された問題を改善させる(モグラたたきの対応)

認識が必要
な目的

製造所を適切に管理監督
するための情報収集

製造所がGMPを適切に
運用できるようにするた
めのサポート

- 監査方針への反映(頻度・手法・確認ポイント)
- インシデント(逸脱・品質情報・変更案件等)への関与度合に反映するような考え方も
- 単に指摘するだけでなく、何が問題なのかを気付かせ、適切な改善を図らせる。
- 必要に応じてアドバイスの対応も
 - ・ GMPの各運用に対する考え方の説明
 - ・ 効率的・効果的な手順・手法の紹介
 - ・ QA部門等に対する支援的な指摘 等

2. GMP監査マニュアル

厚生労働行政推進調査事業費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス政策研究事業
「GMP:GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究」

研究代表者：櫻井信豪 東京理科大学 薬学部 医薬品等品質・GMP講座 教授
研究メンバー・オブザーバー：日本製薬団体連合会、日本原薬工業会、
熊本保健科学大学、東京理科大学、富山大学、PMDA医薬品品質管理部、
都道府県薬務主管部署（東京、大阪、京都、山口、富山）、MHLW監麻課

成果物の掲載アドレス <https://mhlw-grants.niph.go.jp/project/165627>

令和4年度分 担研究報告書 GMP:GMP、QMS及びGCTPのガイドラインの国際統合化に関する研究
PDFとして115ページ～198ページ

2. GMP監査マニュアル:活用にあたっての留意点

1. 本マニュアルは、GMP監査を行う際の考え方や手順等を例示したものであり、製造販売業者がそのまま使用することは意図していない。手順書を見直し・改訂する際に必要に応じて本マニュアルを参照として活用されることを想定している。
2. 本マニュアルには、GMP監査に関する手順以外に「注」としてGMP監査の注意点・要点や別の方法を記載しているので、手順と合わせて理解いただきたい。
3. 本マニュアルには、監査頻度、監査日数、評価点数等、GMP監査に関する数値等を記載しているが、あくまでも例示であり、製造販売業者自らが考えて設定すべきものである。

2. GMP監査マニュアル：構成と目次

- 1. 本マニュアル作成の背景
- 2. 本マニュアルを活用するにあたっての留意点

1. 総則

- 1.1 目的
- 1.2 適用対象等
- 1.3 本マニュアルの利用について
- 1.4 GMP監査とは
- 1.5 GMP監査の本質
- 1.6 GMP監査に関する注意点

2. GMP監査の組織体制

- 2.1 上級責任者
- 2.2 監査責任者・監査員等

3. 監査員の認定等

- 3.1 監査員の認定要件
- 3.2 監査員等の認定
- 3.3 監査員の認定更新
- 3.4 監査員の教育訓練

4. 監査体系

- 4.1 監査区分
- 4.2 監査手法
- 4.3 合同監査等
- 4.4 サブシステムを踏まえた監査
- 4.5 監査日数

5. 監査計画

- 5.1 製造業者等リスト
- 5.2 製造業者等での業務リスク
- 5.3 定期監査の頻度
- 5.4 監査年間計画書
- 5.5 監査手法の選択
- 5.6 チームリーダーの指名

6. 実地監査

- 6.1 監査の準備
- 6.2 監査の実施

7. 書面監査

- 7.1 監査の準備
- 7.2 監査の実施

8. リモート監査

9. 合同監査

10. 委託監査

11. 監査後の対応

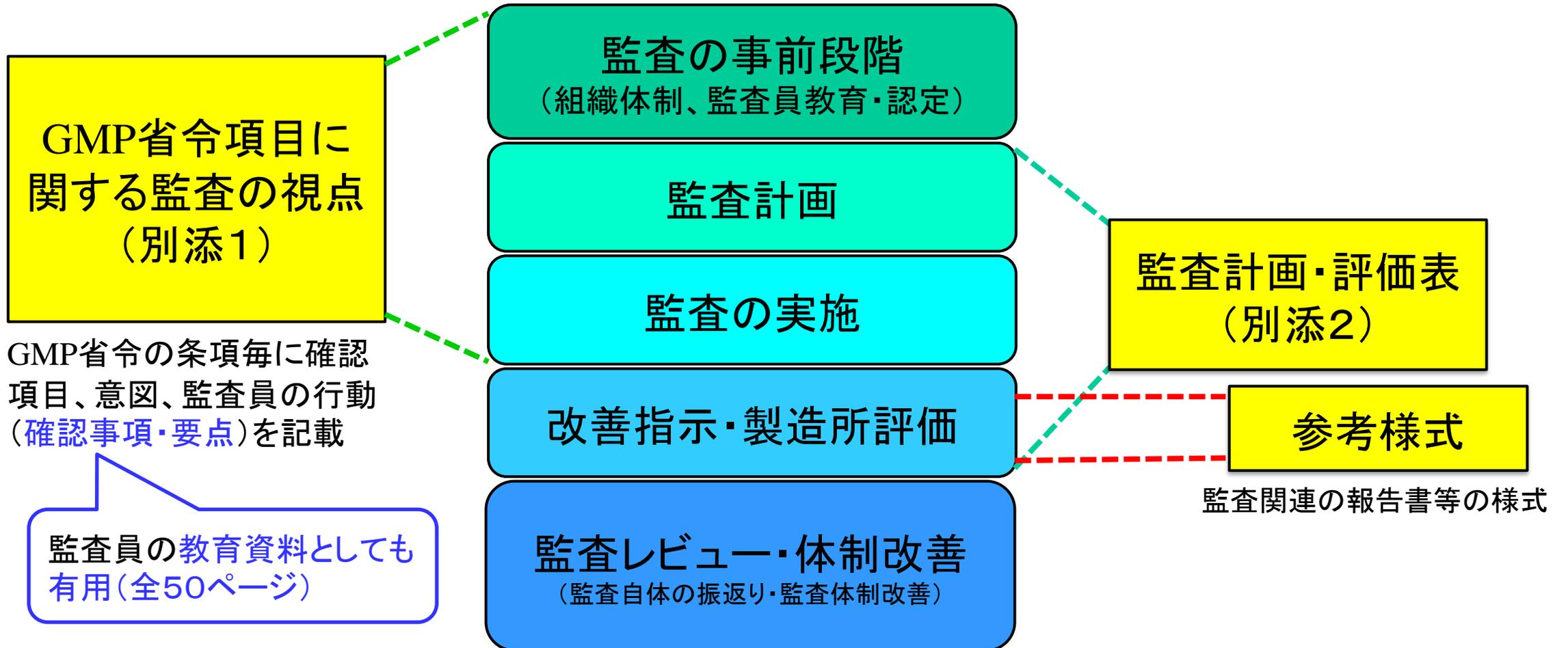
- 11.1 製造業者等の評価
- 11.2 監査結果報告書
- 11.3 監査報告書
- 11.4 改善計画書の入手
- 11.5 改善結果の確認
- 11.6 改善結果の報告
- 11.7 総括製造販売責任者への報告

12. 監査実施状況等のレビュー

- 12.1 監査後のレビュー
- 12.2 監査体制の確認
- 12.3 監査年間報告書
- 12.4 監査実施状況等のレビュー

2. GMP監査マニュアル:構成イメージ

GMP監査マニュアル



3. 監査組織

監査責任者

監査全般を管理監督する責任者であり、監査員の認定、監査年間計画書・監査年間報告書等の作成、監査チームのリーダーの指名、チームリーダーへの指示、監査実施状況等のレビュー等を行うとともに、監査業務全般の遂行について責任と権限を有する者

注：監査責任者を設けず、品質保証責任者自らが監査責任者の業務を担うケースも

監査チーム(実地監査を想定)

人数：原則、2名以上(限られた機会・時間を効率的なものとするため)

- ・ チームリーダー

個々の監査のリーダーとして計画・準備・実施・フォローアップ等を主導的に行う者
監査時の進捗管理、監査員の監督、被監査側との交渉、監査結果のとりまとめ・説明等を行う。

- ・ 監査員

チームリーダーの監督下で監査を行う者

監査対象の拡大：原薬、製剤、無菌、製造用水、
空調、抗体医薬、DI等

- ・ 技術専門家(必要に応じて招集)

チームリーダー・監査員以外で技術的なサポートやその他の理由で監査に同行する者で、技術的な観点からアドバイス等を行う(自らの指摘は行わず、監査員に指摘を提案する)。
資格要件は設定していないが、監査時の言動に対する教育が必要

3. 監査組織：監査員の質・力量

単に監査経験回数が多いのみでは不十分

適切なGMP監査の大前提

⇒ 適切な知識・監査能力・考え方・コミュニケーション能力を有する監査員の確保と継続的な育成

監査員の質・力量が低い

⇒ 効率的・効果的な監査とならず

⇒ 製造所の品質保証体制の改善に対する監査効果の減弱

⇒ 最悪の場合、製造所に過剰負担を招き、GMP現場への悪影響や
製造所との連携性・協働性に悪影響を与える可能性も

- ~~・ 指摘することのみが仕事~~
- ~~・ 多く指摘することが成果~~



- ・ 単に指摘のみをするのではなく、
- ・ 現状の何が問題なのか説明を行い、
- ・ 問題点の真の原因を気付かせ、
- ・ 必要に応じて、その改善を行うために
- ・ 必要な情報や考え方(製造所の状況も踏まえた)を
- ・ 分かり易く伝達できる知識・能力が求められる。

3. 監査組織：教育訓練

知識を分解・咀嚼し、その手順や対応が何故、必要なのかを自分の言葉で十分に説明できること

監査員の教育

- ・ GMP等の知識：GMP省令、施行通知、GMP事例集、各種通知・ガイドライン
- ・ 監査の要点：GMP省令項目に関する監査の視点（GMP監査マニュアルの別添1.）
- ・ 監査の指針・姿勢・考え方：ISO19011（マネジメントシステム監査のための指針）
- ・ 専門的な知識（製造・QC・微生物等）：種々の機会に習得すると継続的な努力

- ・ 監査員は、単なる監視者ではなく、製造販売業者の代表者である。
- ・ 自社からの委託業務を実施していただいている方々として接する。

監査員の訓練

監査でのOJTとして、マナー、言動、姿勢、考え方、コミュニケーション等について指導

- ・ 自分の認識・意見・見解が正しければOKではない。
- ・ 相手の理解・納得が得られるような説明が必要

GMP監査の成否＝監査員としての質・力量

3. 監査組織：監査員の認定

認定の要件

	教育訓練の受講	監査経験回数
監査員	<ul style="list-style-type: none">・ GMPに関する教育訓練・ 監査に関する教育訓練	組織の規模、監査対象等を踏まえた適切な経験回数を設定することが望ましい。
チームリーダー	<ul style="list-style-type: none">・ GMPに関する教育訓練・ 監査に関する教育訓練 注：外部機関によるISO内部監査セミナー等の受講を要件とすることが望ましい。	組織の規模、監査対象等を踏まえた適切な経験回数を設定する。

監査責任者は、上記要件を満たしたチームリーダー候補に対する面接、行動観察、試験等、適切な方法で力量評価を行うとともに、過去の監査実績を評価し、適正と判断した者をチームリーダーとして認定する。

チームリーダー候補の評価例

試行的に監査をリードさせ（監査の際、チームリーダーの管理下で、チームリーダー候補に監査のオープニング、監査の進行、ラップアップ等をさせること）、その対応結果等を評価する。

監査員の要件は、原薬・製剤・試験・微生物等の分野毎に追加設定するのが理想的であるが、まずは監査の専門家としての要件に留めて、専門的な事項は技術専門家の参加でカバーするのが現実的な対応

3. 監査組織：監査員の認定

例であり、自社の監査対象の施設数等を考慮する必要

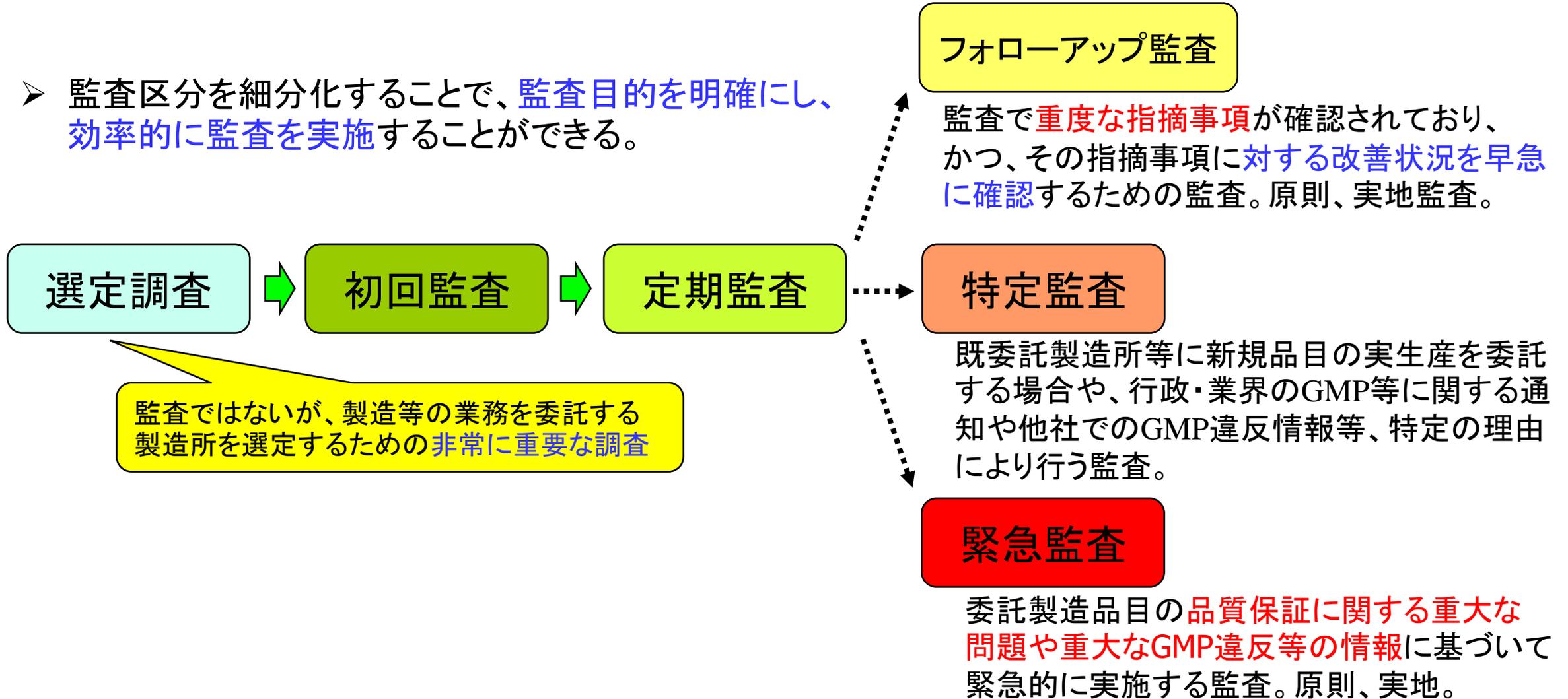
認定の更新

	監査実績回数	監査時の対応等の評価
監査員	過去3年間で1回以上	被監査側や監査チーム内から、 不適切な言動や監査対応等 があったとの情報を受けていないこと。又は、それらの情報があっても改善が図られていること。
チームリーダー	過去1年間で1回以上	被監査側や監査チーム内から、 不適切な言動や監査対応等 があったとの情報を受けていないこと。又は、それらの情報があっても改善が図られていること。

- 監査員としての資質(特に、言動)は非常に重要であり、製造業者の品質保証レベルや協力姿勢等に大きな影響を与える可能性
- 監査責任者は、年1回の頻度で継続的な教育訓練の状況やチームリーダー及び監査員の監査実績等を確認し、上記要件を満たしている者の認定更新を行い、監査員等認定リストを更新する。

4. 監査体系：監査区分

- 監査区分を細分化することで、**監査目的を明確にし、効率的に監査を実施することができる。**



監査区分の定義に拠るものであり、上記区分を必ずしも設定する必要はない

4. 監査体系：監査区分

選定調査：業務を委託する製造所を選定する調査

- GQP省令は、製造開始前と定期的な確認を求めており、選定調査は想定していない。
- 選定した製造所の管理監督を継続的に行っていく必要があるため、信頼の置ける製造所を選定することが必要であり、初回監査以上に重要な調査となる。
- 調査手法としては、書面に拠る1次調査を行う場合もあるが、最終選定にあたっては、実地での調査が必須。
- 例えば、ハード・要員数・整理整頓状況・責任者の姿勢等に大きな懸念を感じた場合、製造所の変更を品質保証責任者に提言することも検討

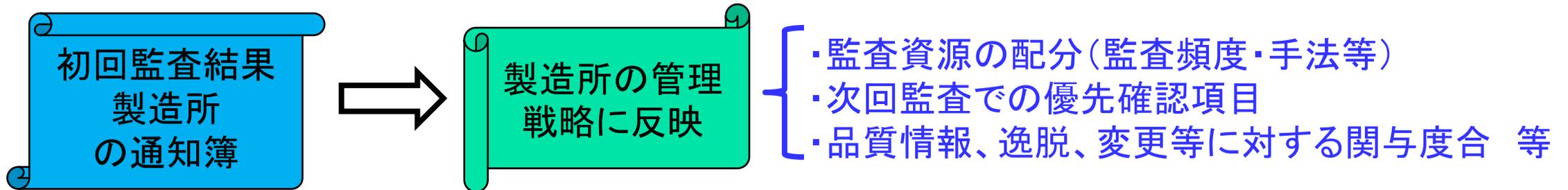
経営陣：大きな懸念があるのかもしれないが、委託コストが安いので、指導してやってくれ

業務委託後、多発するトラブル対応等で、反ってトータルコストが高くなり、製造販売業者としての信頼性の低下のリスクに！

4. 監査体系: 初回監査

初回監査: 新規製造所を対象としてGMP適合性等の確認を行う監査

- 実生産等の開始前までに対象となる**全てのサブシステム**の確認等を行う(実地調査)。
- 承認事項との整合性、GQP取決めの遵守等を確認する。
- 製造所のGMP関連情報等を収集・分析し、製造所の強み・弱みを含む特性を把握する。

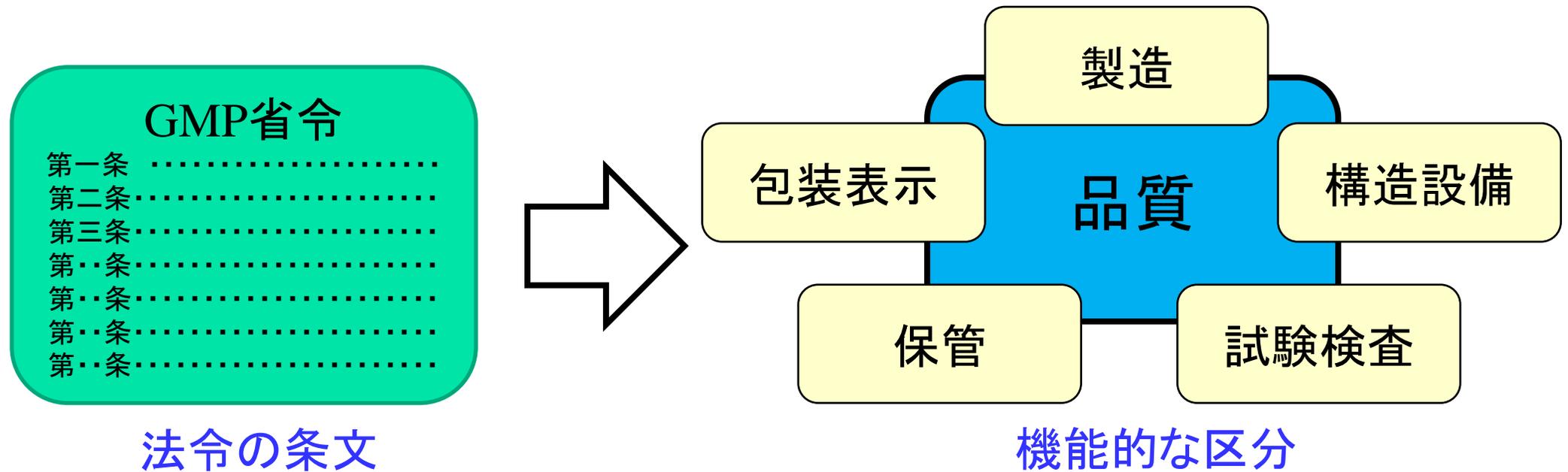


初回監査では、確認の深さより、確認の範囲を優先
 GMP体制の全容把握に注力する

4. 監査体系:サブシステム化

製造所のGMP活動を6つのサブシステムに分割して、確認・評価する手法
 品質、構造設備、保管、製造、包装表示、試験検査

- 製造所のGMPの運用状況を評価するためには、GMP省令の各条項について機械的にチェックするのではなく、サブシステム毎にGMP活動の適切性を確認することが有効



4. 監査体系: 監査区分

サブシステム	主な該当するGMP省令条項
品質	第3条の3 医薬品品質システム 第3条の4 品質リスクマネジメント 第4条 製造部門及び品質部門 第5条 製造管理者 第6条 職員 第7条 医薬品製品標準書 第8条 手順書等 第11条の2 安定性モニタリング 第11条の3 製品品質の照査 第11条の4 原料等の供給者の管理 第11条の5 外部委託業者の管理 第12条 製造所からの出荷の管理 第13条 バリデーション 第14条 変更の管理 第15条 逸脱の管理 第16条 品質情報及び品質不良等の処理 第17条 回収等の処理 第18条 自己点検 第19条 教育訓練 第20条 文書及び記録の管理

サブシステム	主な該当するGMP省令条項
構造設備	第8条の2 交叉汚染 第9条 構造設備 第20条 文書及び記録の管理
保管	第10条 製造管理(第6項) 第12条 製造所からの出荷の管理(第4項) 第20条 文書及び記録の管理
製造	第10条 製造管理 第13条 バリデーション(第1項第2号) 第20条 文書及び記録の管理
包装表示	第10条 製造管理 第13条 バリデーション(第1項第2号) 第20条 文書及び記録の管理
試験検査	第11条 品質管理 第11条の2 安定性モニタリング 第13条 バリデーション(第1項第2号) 第20条 文書及び記録の管理

注: 無菌製剤・生物由来医薬品等に関する条項は割愛

4. 監査体系: 監査区分

定期監査

初回監査以降、製造所のリスク評価、過去の監査実績(実施時期・評価結果)及び品質情報等の監査関連情報等に基づいて定期的に行う監査

	初回	前々回	前回	今回
品質	●	●	●	●
構造設備	●	●		●
保管	●		●	
製造	●	●	●	●
包装表示	●		●	●
試験検査	●	●	●	

毎回、品質サブシステムの確認は必須

前回監査結果、監査関連情報等(品質情報・逸脱・変更等)を確認・評価し、リスクの高いサブシステムを選定して監査対象とすることもできる。

確認対象としなかったサブシステムは、次回の定期監査で確認するように努め、長期にわたり確認対象外とならないよう配慮する。

4. 監査体系：監査手法

実地監査

- 監査対象となる製造所を訪問して行う監査。(監査手法の第一選択)
- 百聞は一見に如かず⇒**双方共に負担は大きい**が、**監査効果大**。
- **目から入る情報**(GMP現場を見る)のみならず、**人を知る**(監査のやり取りで従業員の知識・考え方等を把握)ことができ、**製造所の状況・カルチャー等を的確に知る**ことができる。

書面監査

- 製造業者等から提出される書面監査調査表を確認することにより行う監査。
- 書面監査を選択した場合は、その**理由等を監査報告書等に記載**することが必要。
- 2回連続して書面監査を選択することは避けることが望ましい。

リモート監査

- Webシステム等を使用して行う監査。
注：パンデミックやその他の理由で実地監査に代えて行う監査。

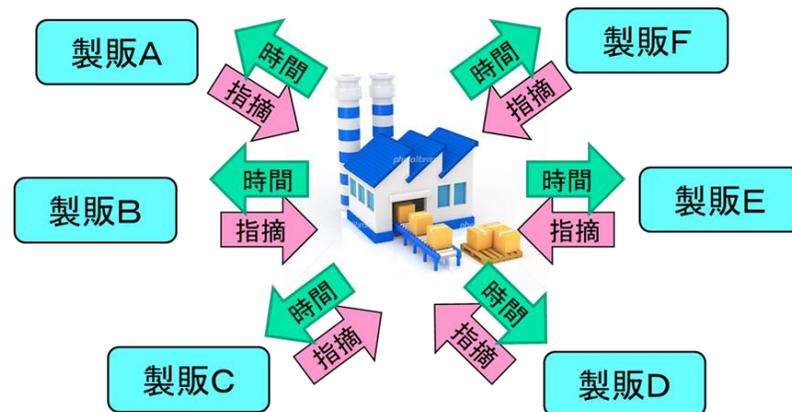
4. 監査体系：監査手法

合同監査

共同開発品や共通製造品目等を対象として、他の製造販売業者と合同で行う監査。

- ・ 事前の打ち合わせを行い、**合同監査でのチームリーダー**を決定する。
 - ・ 合同での**監査チームの人数を適正に調整**する。
 - ・ 確認した監査情報を共有する。
 - ・ 指摘事項及び指摘レベルは、原則、統一する。
 - ・ 合同監査の対象外の品目に関しては、個別に確認する。
- ・ 合同監査は、**被監査側の負担軽減**
 - ・ 監査側の監査に関する**相互勉強の機会**

6社から共通製造品目の製造を受託している製造所
 6社が個別にGMP監査を実施した場合



製造所の負荷

(監査の準備、監査対応、監査後の対応) × 6倍

- **GMP監査は、製造所のGMPレベルの向上に寄与**
- **高頻度のGMP監査は、多忙な製造所から本来の業務に従事する時間を減少させる。**

5. 監査計画

効果的・効率的な監査の大前提: **リスク等に応じた適切な監査計画の立案**

全製造所を**同じ頻度**で監査を行うことは、**効率的・効果的ではない**。
 製造所に委託する業務のリスクを明確にし、**業務リスクに応じた頻度**で定期監査を行う。

業務リスク例

製造所が行う業務や出荷される製品 (分類例)	最終製品の品質に 対する影響の程度	業務リスク
保管のみ	小	Ⅲ
非無菌原薬、非無菌製剤、包装・表示、 試験検査(出荷判定に係る)	中	Ⅱ
無菌原薬、無菌製剤、特殊技術を伴う製造	大	Ⅰ

品質以外に、委託している品目数や同種同効薬が無い品目等の**供給面**も含めて考慮し、業務リスクに反映するような考え方も

5. 監査計画

定期監査の実施頻度例

- 業務リスクと製造所の評価に応じて定期監査の頻度を決定する。

業務リスク	監査結果に基づく製造所の評価			
	優(A)	良(B)	可(C)	不良(D)
Ⅲ	1回／5年	1回／3年	1回／2年	1回／1年
Ⅱ	1回／3年	1回／2年	1回／1年	1回／半年
Ⅰ	1回／2年	1回／1年	1回／半年	委託中止の提言

- 原則、上記評価による監査頻度と前回監査時期等により、定期監査を計画するが、**回収・品質情報・逸脱・変更等の発生状況やその他の関連情報等**を考慮して決定
- 新規製造所の追加や既委託製造所への新規品目の追加等の予定があれば追加

監査手法の選択

- 過去の監査実績及び監査関連情報等を基にして個々の監査の手法を選定する。
- **2回連続して書面監査を選択することは避ける**ことが望ましい。

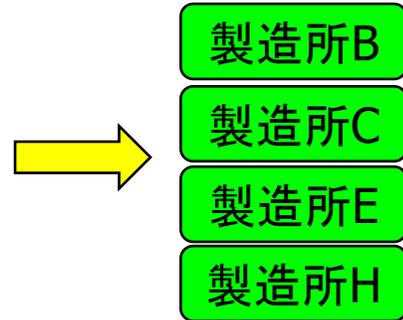
5. 監査計画

監査年間計画書

監査対象製造所

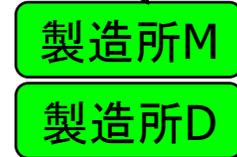


監査頻度と前回
監査時期から選定



+

新規製造所
となる予定



品質情報・逸脱が多発
しているため、追加

過去の監査実績及び監査関連情報等を
基にして個々の監査の手法を選定

予定時期	施設名称	監査手法
1月	製造所C	書面
3月	製造所D	実地
5月	製造所H	実地(合同)
7月	製造所M	実地
9月	製造所E	書面
11月	製造所B	実地

監査年間
計画書

監査実績: 監査年間報告書

- 年間計画書に従って実施した監査リスト
- 計画外の監査、未実施の監査の情報
 - 製造所L: 回収が起きたため緊急監査を実施
 - 製造所B: 監査日程の調整ができず来年に順延

5. 監査計画

実地監査での監査日数例

業務リスク	監査日数		
	初回監査	定期監査	その他の監査
Ⅲ	1日	半日	監査目的に 応じた日数
Ⅱ	2日	1日	
Ⅰ	3日	1～2日	

- 監査チームの人数や委託業務の内容によって、**監査日数の増減**が想定される。
- 初回監査は、該当するすべてのサブシステムの確認以外に、製造所の強み・弱みや製造所としてのカルチャー等を確認するため、日数を要する。
- 定期監査は、前回監査での評価グレードや回収・品質情報・逸脱・変更等の状況によって、**監査日数の増減**が想定される。

監査計画は、限られた監査資源をリスクに応じて効率的・効果的に配分するための重要な計画である。

6. 実地監査：準備

1. 日程調整

監査実施希望月の2カ月以上前に製造所に連絡(被監査側の都合・準備に配慮)
監査は製造所の業務計画等に影響を及ぼす可能性があることを認識

2. 監査チームの選定

監査責任者から指名されたチームリーダーは、業務委託内容に応じて、適切な監査員を選定し、監査チームを決定する。必要に応じて技術専門家を招集する。

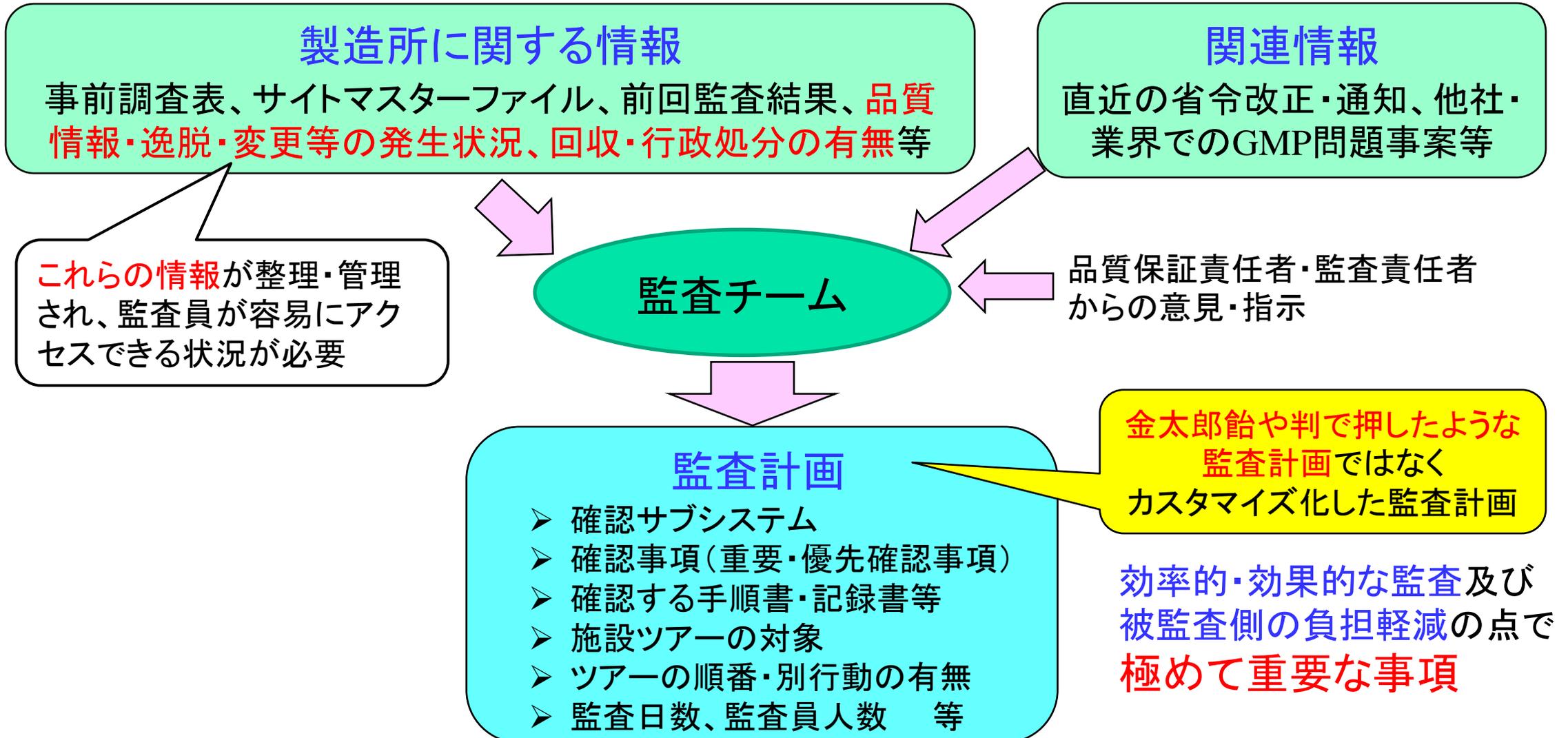
3. 情報収集

事前調査書、サイトマスターファイル、前回監査報告書、製造所に関する品質情報・逸脱・変更や回収・行政処分等の製造所情報を収集する。
これらの情報の収集・分析が効率的・効果的な監査の前提となる。

事前調査書：製造所の概要(施設概要、製造品目種別、組織体制、要員等)、GMP体制の概要、
監査・査察履歴等の事前に確認したい事項に回答いただく書類(製造販売業者の様式)

6. 実地監査:準備

4. 監査計画の立案



6. 実地監査:準備

5. 監査実施連絡書

監査実施日の2週間前を目途に被監査側に送付する。

事前に、施設ツアーの箇所、ツアー・ドキュメントレビューの際、複数の監査チームに分割するか等を調整し、監査実施連絡書に記載。

希望監査日数に合意を得られない場合は、**監査チームの人数増等**で対応

6. 監査前打合せ

事前に収集した情報に基づいて、確認のポイント案と優先順位を考慮した監査スケジュール案を作成し、監査チーム内で事前打ち合わせを行い、**監査の目的と対象、確認のポイント、確認事項の優先度、監査スケジュール、監査の役割分担等**について確定する。

6. 実地監査：監査の流れ

1. オープニング

監査の挨拶、監査チームの紹介、被監査代表者の挨拶、目的の説明、確認項目・監査スケジュールの再確認等を行う。(監査の受諾・準備・参加等に謝意を述べる)

2. 被監査側からの概要説明

会社概要、対象製造所概要、組織概要、医薬品品質システム、当局査察・企業監査の履歴、製造工程等の概要等の説明を求める。必要に応じて前回監査での指摘事項に対する改善状況の説明を求める。

注：監査時間を確保のため、必要に応じて、説明の簡略化・スキップを要請する。

3. 施設ツアー

監査対象に関する施設ツアーを行う。

注：効率的な施設ツアーの順番。必要に応じて分かれての施設ツアーを行う。

：施設ツアー一時の指摘事項のコメントや質問は、原則、その場で行うこと。

4. ドキュメントレビュー

各種手順書・記録書・報告書等を確認する(必要に応じて分かれてドキュメントレビューを行う)。

注：指摘の可能性がある場合は、書類の名称等を正確に記録する。

6. 実地監査：監査の流れ

5. 監査チーム内打合せ

監査チームのみで確認事項・質問事項・指摘事項等について監査員相互に提案・確認・検討し、チームリーダーがそれらの事項の取り纏め等を行う。

注：十分な打合せ時間を確保するために、チームリーダーは、**監査の進捗を管理**すること。

6. デイリーラップアップミーティング

監査日数が2日以上でチームリーダーが必要と判断した場合は、監査日毎（最終監査日は除く。）に当日の監査確認事項についての確認・質問、翌日の監査での確認事項・要求資料の説明、スケジュールの確認等を行う。（監査日毎に指摘をするか、指摘しないかの2つの方法がある）

7. ラップアップミーティング

監査チーム及び被監査側の代表者を含む対応者・責任者等の参加で開催する。

チームリーダーが監査結果についての説明を丁寧に行い、質問や疑問点を受けた場合は、クリアにする。

注：一般的と思われる監査の流れを示したものである。

6. 実地監査：監査時の注意点

- 監査員は、単なる調査員ではなく、製造販売業者の代表者となるため、監査での言動や姿勢等には注意を要する。**監査員は、偉い人ではありません(上から目線・高圧的な態度は厳禁)**
- チームリーダーは、監査員等を管理監督し、必要に応じて被監査側との調整等を行い、監査をスムーズに進行させ、予定している全ての事項を確認できるように**努める**。
- 監査計画の確認ポイントを**機械的にチェックすることに専念するのではなく**、実際の状況に応じて、**確認事項の取舍選択や変更、確認優先順位の変更等、臨機応変**に行う。
- 監査時に、**想定していなかった問題等が確認された場合は、深掘り**を行う。
- 監査中に重大な問題点を確認された場合は、速やかに監査責任者や品質保証責任者に報告し、その指示に従う。
- 監査**実績を残すための監査や指摘することのみに注力した監査等**、監査のための監査を行わないこと。
- 指摘は手段であって、目的ではない。**監査の目的は、製造所のGMP管理体制を向上させること**。
- 「**監査は厳しかったが、監査してもらって良かった**」と言われるような監査を目指す。

6. 実地監査：深掘り

下記の様な状況が確認された場合は、GMP体制や運用状況等に大きなリスクが潜在している可能性(あくまでも一般論)があるため、監査計画に囚われず、必要に応じて追加調査や詳細な調査等の深掘りを行う。

- 製造品目・製造量等に対して要員が非常に少ない。
- 全従業員に対するQA部門等の要員比率が非常に少ない。
- 倉庫・製造エリア・試験室等の整理整頓状況が非常に悪い。
- 自己点検での指摘事項が非常に少ない。
- 製造品目数・ロット数が非常に多いにも関わらず、逸脱件数が少ない。
- 掲示物が承認されてない・旧版のものが非常に多い。
- 要求資料等の提出速度が非常に遅い。
- 記録書が非常に綺麗に記載されており、訂正や追記が非常に少ない。
- 質問に対しての回答が非常に遅い、回答が非常に曖昧。
- 同じ質問をしても、人により回答が異なる場合が非常に多い。 等

注：個人的な見解であり、GMP監査マニュアルには未記載

6. 実地監査：指摘する際の注意点

- 指摘の背景(どのような事実が、製品品質やGMPの運用にどのような不具合や問題を引き起こす可能性があるのかや、関連法令・通知等を踏まえた問題点等)を分かり易く説明する。
- 表面的な指摘のみに留まらず、根本的な原因究明に繋がる指摘に努める。
- 改善策として**自社のやり方**を押し付けない。改善策は、1つではない。
- 被監査側が適切な**改善策を思い付かない場合等、必要であれば**、指摘に対する改善案(被監査側の状況等を考慮)を提案する。
- 必要であれば製造所の**現場の支援(上級管理者に訴える)**に繋がるような指摘や推奨の仕方に努める。
- 製造所の現場のみでは対応できないような人員不足等を示唆する大きな不備事項は**指摘レベルを上げることを検討**する必要がある。
- **過剰な指摘**は、製造所の**現場の負荷増大**や**作業員の疲弊**を招き、反って、別の問題を引き起こす可能性がある。

被監査側から、監査員は、**指摘のみをする人**ではなく、**自分達を支援してくれる人**であると思われるような言動に努める。

6. 実地監査：ラップアップミーティング

1. 参加者

監査チーム及び被監査側の代表者を含む対応者・責任者等の参加で開催する。

2. 追加の質問・確認

監査チーム内打合せで不明点や疑問点が確認された場合は、総評の前に追加の質問・確認を行い、必要に応じて総評や指摘事項等の修正を行う。

3. 総評

- ・ 先ずは、監査への協力等に謝意を述べる。
- ・ 監査結果を説明するが、正式な監査結果は、監査結果報告書で報告する旨の説明
- ・ 現時点での監査結果として総括(必要に応じて、強み・弱み)を説明する。

4. 要改善事項の説明

- ・ 現時点で改善が必要と考える事項を具体的に説明し、どのような問題を引き起こす可能性があるかを分かり易く説明する。
- ・ 指摘レベルの提示要請があるかもしれないが、指摘事項となるかも含めて、指摘レベルについては言及しない。(品質保証責任者が最終的な判断)
- ・ 説明しなかった要改善事項が指摘事項として追加される可能性がある事を説明する。

6. 実地監査：ラップアップミーティング

5. 要改善事項の相互確認

指摘事項等に対する質問や確認等を積極的に促す。

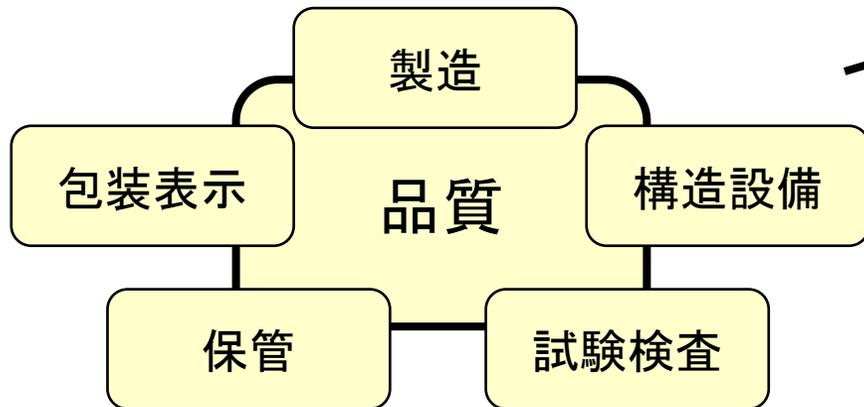
- ① 「監査側の誤解」や「被監査側の説明間違い」等に基づく指摘事項
- ② 指摘の趣旨に合致しない改善策の実施は、**双方にとっての不幸**
⇒ 要改善事項については**相互の確認を徹底し、不明点や疑問点はクリアにする。**
⇒ そのために、ラップアップミーティングの時間を十分に確保する

6. 監査後のスケジュールの説明

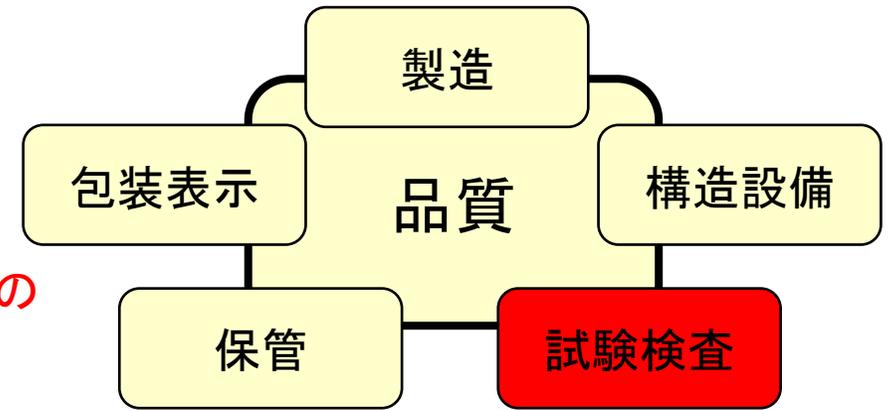
監査結果報告書(案)の送付時期及び改善計画書の提出期限を説明する。

7. 監査後の対応：指摘事項の当てはめ

指摘事項がどのサブシステムのどの項目に該当するか検討し、製造所の不備の根源を見極めることが重要

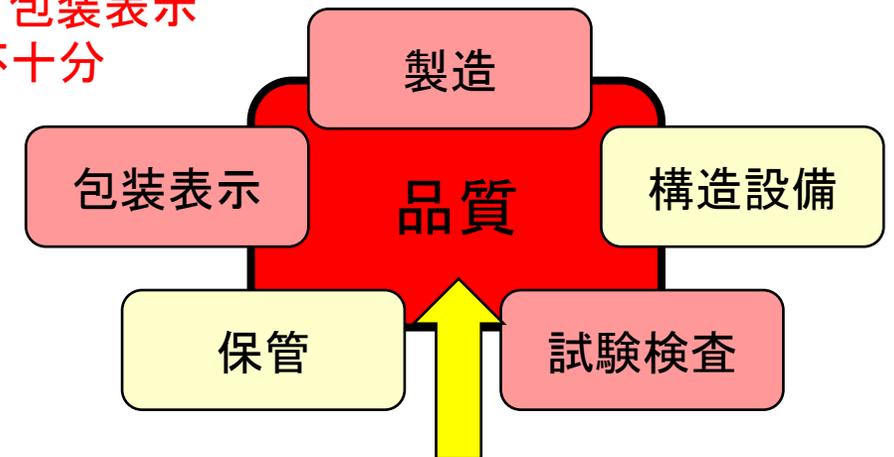


試験検査に生データの管理が不十分



改善を求めるサブシステム

試験検査以外に製造・包装表示も生データの管理が不十分



個々のシステムではなく、品質システムに不備の要因となっている場合も(自己点検、教育訓練、責任者の能力等)

7. 監査後の対応：各サブシステムの評価付け

各サブシステムの評価付け

- 当該サブシステムで確認された指摘事項の数とレベルに基づいてサブシステムを評価する。
- 監査員の当該サブシステム全般の印象等により評価付けを上下する場合もある。
- ケアレスミスに基づく軽度な指摘事項が確認されたとしても、当該サブシステムの管理体制が優れていると判断した場合は、評価付けを優(a)とする場合も考えられる。

委託業務が製造での評価点数化例

各サブシステム の評価結果	品質	構造 設備	保管	製造	包装 表示	試験 検査
優(a)	6	2	2	4	2	4
良(b)	3	1	1	2	1	2
可(c)	0	0	0	0	0	0
不可(d)	-3	-1	-1	-2	-1	-2

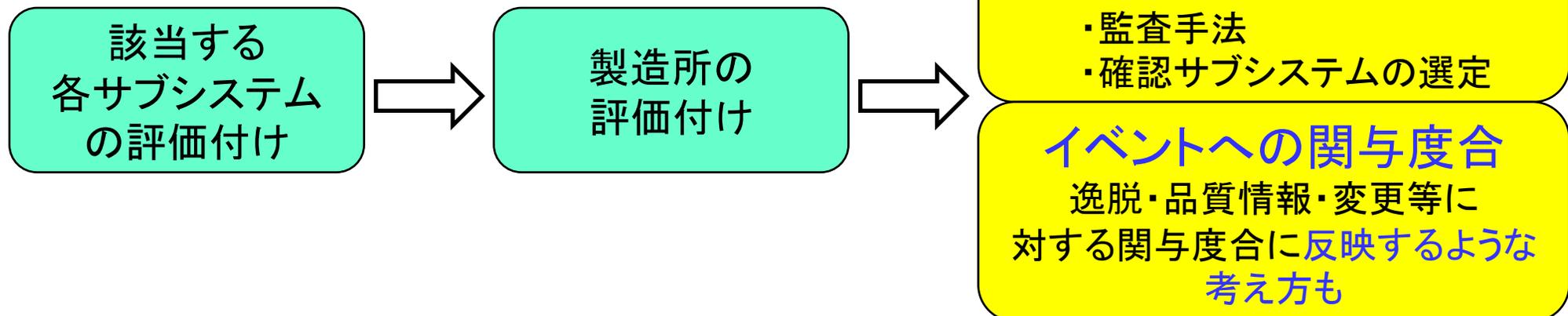
- 各サブシステムの品質への影響の程度により重み付けを行っている。
- 委託業務の内容に応じて、各サブシステムの重み付けをカスタマイズ化する必要がある。

7. 監査後の対応：製造所の評価付け

6つサブシステムの点数を合計し、製造所の評価付けを行う。

委託業務	サブシステムの合計点数例	製造所の評価(評価グレード)
製造での例	20~15	優(A)
	14~7	良(B)
	6~0	可(C)
	-1~	不良(D)

- 合計点数は、製造の場合の例示であり、絶対的な意味はない。
- 包装表示のみ、保管のみ、試験検査のみ⇒対象サブシステム数が異なるため合計点数を変える必要がある。



7. 監査後の対応：報告書の作成

監査結果報告書(製造所向け)

チームリーダーは、監査チームの監査員と連携して監査結果報告書(案)を作成し、監査責任者及び品質保証責任者の確認を受けた後、製造所に送付する。

記載項目例：監査概要(製造所名、目的、日時、監査チーム、製造所対応者等)、
総評、指摘事項・推奨事項(該当する場合)、報告書受領後のアクション等

監査報告書(社内向け)

- ・ チームリーダーは、監査チームの監査員と連携して社内向けの報告書である監査報告書(監査結果報告書の項目以外に、確認した項目の詳細や優れている事項、課題のある事項や管理体制等の特徴等)を作成し、監査責任者及び品質保証責任者の確認を受ける。
- ・ 品質保証責任者は、改善計画書／改善報告書を確認した後、監査報告書と合わせて総括製造販売責任者に報告する。
尚、改善要請事項や要望対応事項が確認された場合は、監査報告書に記載する。

7. 監査後の対応：報告書の作成

改善要請事項

GMP監査の対象は、被監査側である製造所であるが、GMP監査で確認された不備が、製造販売業者から製造所に必要な技術や情報が適切に提供されていない等、**製造販売業者側の対応に問題**があり、発生している場合もある。このような場合は、**自社の品質保証責任者等に対して改善を要請**する。

要望対応事項

製造所が、製造販売業者からの必要な技術や情報の提供等について改善等の要望事項を示した場合で、対応が望ましいと判断した場合は、**自社の品質保証責任者等に対して対応の検討を要請**する。

注：対応要請は、GMP監査の範疇を超えるものかもしれないが、**製造所からの要望を聞き取り、必要な対応を行う**ことは、結果的に自社製品の品質保証レベルの向上に繋がると考えられる。

監査のアウトプットは、**製造所への指摘・改善のみではなく、製造販売業者への指摘や改善要請（自社業務の改善のトリガー）**に繋がる可能性がある。

7. 監査後の対応:レビュー

監査後のレビュー

- チームリーダーは、担当の監査が終了後、監査チームで監査の準備、監査時の対応、監査員の力量等について確認し、監査に関する課題事項等が無かったかを確認する。
- 課題事項等が確認された場合は、監査チームで改善の必要性を確認する。
- チームリーダーは、監査責任者にこれらの監査後のレビュー結果を報告する。

注1:必要に応じて、監査チーム内でお互いに気付いた点(言動、言い方、姿勢等)があれば、指摘し合うことは監査員の監査能力の向上に繋がる。

注2:監査を受けた製造所等から監査に対する意見等を受けることは、自らでは気付けない監査の課題・問題点を認知できる可能性がある。

監査側が対応・判断が常に正しいとは限らない

- ・ 監査チーム内での相互の指摘
- ・ 製造所からの監査に対するフィードバック

監査能力の向上
監査体制の改善

7. 監査後の対応：指摘・改善に対する考え方

GMP監査での指摘(Observation)は、手段であり、目的ではない。

GMP監査により製造所のGMPレベルを改善(向上)させること

- ・改善を求めるのか？
- ・どの程度までの改善を求めるのか？

What to do: Mandatory (GMP省令等)

重要な計器Aが定期的に校正されていない ⇒ 定期的に校正すること

How to do: 監査員の裁量範囲(考え方、リスク評価)

計器Bの校正頻度が2年に1回と低い ⇒ 校正頻度を上げること
校正頻度を上げることが望ましい
ラップアップでのコメントのみ

How to doに対する考え方や評価として、**絶対的なものは無い。**

- ・ How to do事項に対する考え方
- ・ 当該事項の製品品質への影響の程度 ⇒ 指摘事項のレベル・推奨事項・口頭を選択
- ・ 必要に応じて製造所のレベル・対応能力等も考慮

注：個人的な見解であり、GMP監査マニュアルには未記載

7. 監査後の対応: 指摘・改善に対する考え方

監査計画のカスタマイズが重要であるが
指摘及び監査後のサポートについてもカスタマイズが望まれる。

GMPレベルが低く、要改善点が非常に多い製造所

- ・ これだけは、改善して欲しい事項(中程度～重度)⇒指摘事項
- ・ 上記に該当しない要改善点⇒推奨事項(次回監査時には指摘事項) のような考え方も

指摘事項の消化不良・
現場の混乱を避ける
⇒ 計画的に育成

GMP監査でのやり取りで製造所のレベルや「指摘事項に対応する責任者のレベル」を把握する。

- ・ レベルが高い⇒指摘のみ
- ・ レベルが標準⇒指摘＋必要に応じて改善案の提示
- ・ レベルが低い⇒指摘＋改善案の提示＋考え方の紹介＋フォローアップ

製造所の要望があれば、日を改めて、監査員ではなく、コンサルタントとして製造所のGMP体制を確認し、問題点の提示と改善案を提案することも一考
但し、その場合は、製造販売業者としての意見ではなくあくまでも個人の意見であることの念押しが必要

注: 個人的な見解であり、GMP監査マニュアルには未記載

GMP監査での姿勢と目指すもの

製造販売業者は製造所の**管理監督責任**を有しているが……

製造所: 製造販売業者から業務を委託していただいている

製造販売業者: 製造所に業務を受託していただいている

GMP監査中、GMP監査員は、
客観的な立場(上位の立場ではない)で
製造所側が気付かない点を指摘



GMP監査後(確認後)、GMP監査員は、
製造所側(現場)と連携してGMP体制の
改善を支援

- ・ 参考となる考え方・アドバイスの紹介
- ・ 現場意見・要望の聴き取り
- ・ 必要であれば製造所の経営陣の支援に繋がる指摘・コメント



製造販売業者と製造所の両者にとってWin-WinとなるGMP監査を目指す

- 効率的・効果的な監査を実施するためには、**リスクベースで監査資源を配分し、製造所の情報等を反映した監査計画の立案**が非常に重要です。
- 監査は、監査計画に原則、遵守であるが、状況に応じて臨機応変に行う。
- サブシステム化は、製造所のGMP管理体制を確認・評価するための効率的な手法である。
- 指摘することは**手段であり目的ではありません**。GMP監査の目的は、業務を委託している製造所の**GMP体制等を改善**させることです。
- 監査は、製造所の多忙な責任者・担当者を長時間、拘束するとの**マイナス面**があり、その分以上に、製造所のGMP体制等の向上に寄与できるように効率的・効果的な監査を目指してください。
- 製造所から、「**監査は厳しかったが、監査して貰って良かった**」と言われるような監査を目指してください。

- GMP監査マニュアルが提案する効率的・効果的なGMP監査とするためには、GMP監査体制を整えさえすれば良いものではない。GMP監査を受ける製造所の要望を理解し、留意することも必要と考えます。
- 製造所からの要望は、**業界団体へのアンケートに基づくものではなく**、複数の受託製造所の関係者からいただいた要望をまとめたものですが、GMP監査を行う側として留意すべき事項が含まれているのではないかと考えており、**研修会後にご一読いただければ幸いです。**

準備段階

- GMP監査の要望が増加しており、それらの調整が難しくなっており、GMP監査の打診は、実施希望時期の6ヵ月以上前(3ヵ月以上前はMust)に連絡していただきたい。
- 増加するGMP監査への準備・対応で本業への負荷が増大しているため、合同監査(含む、第三者監査)を積極的に調整・採用していただきたい。
- GMP監査のアジェンダの送付や事前提出書類等の要求は、GMP監査実施日の2週間以上前に行っていただきたい。GMP監査直前の依頼は、現場の負担増となります。
- 事前提出書類に於いて、製造設備一覧(メーカー、型番など)、操作条件の細かな開示などを要求しないでいただきたい。それらの資料は現場で確認するようにしていただきたい。
- 事前調査書等により基本的なGMP情報を事前に把握していただきたい。GMP監査当日に事前調査書等を読み込むようなことは避けていただきたい。
- 対応者の増員が必要となるため、なるべく現場確認や書類確認は、分かれて行わないでいただきたい。やむを得ず、分かれて確認する場合は、事前に連絡していただきたい。
- 購入量が非常に少ない品目を対象としたGMP監査は、販売利益<<GMP監査の対応費用となるため、GMP監査対応費用等、金銭面での考慮を検討していただきたい。

監査員の知識不足

- GMP省令等は理解しているが、製造設備や製造工程等に対する知識が乏しく、説明に時間を要する場合がある。予め製造の現場等の事をもっと勉強していただきたい。
- 監査員の新人研修に重きを置いたようなGMP監査をされると、円滑に監査が進まない。GMP監査は、多忙な製造所が製造販売業者の確認のために時間と要員を提供していることを認識していただきたい。

監査スケジュール

- 想定外の問題や大きな問題が確認されたためではなく、単に監査の進め方の問題で監査スケジュールが遅れるようなことは避けていただきたい。監査の終了時間が遅れると、翌日の準備作業等への支障や従業員の残業時間の増加等の問題が起きることを認識していただきたい。
- 監査スケジュールを守るように努力していただきたい。対応者は、提示された監査スケジュールに従って事前に各現場やドキュメント確認会場でスタンバイしており、スケジュールが大幅に遅れると多くの対応者が相当の時間を無駄に過ごすこととなります。
- 監査スケジュールが押して、ラップアップの時間が短くなるようなことは避けていただきたい。ラップアップは、指摘事項等に対する質疑や理解のための非常に重要な意見交換の場であり、十分な時間を確保していただきたい。

指摘事項

- 指摘の根拠を明確に示さず、監査員の感覚やポリシー、他社の事例を元に指摘することは止めていただきたい。指摘するのであれば省令等のどの事項に抵触しているかを正確に示して指摘していただきたい。
- 指摘の根拠が曖昧な事項、又は、リスクがほぼ無いに等しい事項に対して指摘することは止めていただきたい。自社工場が他社からのGMP監査で指摘を受けたことのみを理由としないでいただきたい。
- 指摘事項に対する改善方法として自社のやり方を提示いただくことは参考なるが、自社のやり方を押し付けないでいただきたい。
- 改善策の立案が難しい指摘に対しては、効率的・効果的な改善方法を参考として情報提供していただきたい。
- 過去の監査で受けた指摘に対して合意いただいた是正措置に対して指摘することは避けていただきたい（GMP要求事項のアップではなく、監査員個人の感覚に基づく）。
- 製造現場を理解している監査員が減っているためか、現場を考慮しない理想論的な観点での指摘を受けることがあります。GMP省令等に抵触する事項は、別ですが、このようにした方がより良くなる事項は、推奨事項や口頭での説明に留めていただきたい。
- 「重箱の隅をつつく」的な指摘で、本当に製造所を良くしたいのか？と思われるような単なる自己アピールとしか思えないような指摘は止めていただきたい。
- ハードに対する指摘は、設備の改造・更新等が必要となり、改善が難しい状況があります。ソフトで対応する等の具体的なアドバイスをいただく、又は、費用の一部負担をいただく等の配慮をいただきたい。

製造手順等

- 共通的なGMPの手順や共同開発品・共通製造品目に関する手順を対象に自社委託品目のみ別の手順とすることは避けていただきたい。
- 同一の製造工程でありながら管理すべき項目が様々で、製造指図や記録の内容が会社によってまちまちになり、作業者の混乱の原因となる。戸惑う場面が生じる。
- 同じ材質のPTP充填工程においても、各社管理すべき項目が必ずしも一致していないケースが散見される。
- 特別な理由が無い限り、委託製造所での標準的な手順に合わせていただきたい。