

200735024A

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業

技術の進展に対応した医薬品医療機器等の  
製造所の効率的監査手法のあり方に関する研究

平成 19 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成 20 年 (2008) 4 月

# 目 次

## I. 総括研究報告

技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の効率的監査手法のあり方  
等に関する研究 ----- 1

四方田千佳子

## II. 分担研究報告書

1. 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方 ----- 7

(規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究： GMP 査察メモの最終案提示とシ  
ステム査察導入への課題と提案について)

檜山 行雄

添付資料 1 FDA 定期査察 説明資料 ----- 15

添付資料 2 FDA AL ----- 20

添付資料 3 FDA 査察計画 ----- 28

添付資料 4 比較調査結果 ----- 40

GMP 査察メモ：管理監督システム（品質システム）バージョン 3.1 ----- 41

GMP 査察メモ：構造設備システム バージョン 2.1 ----- 69

GMP 査察メモ：製品原料材料保管等システム バージョン 2.1 ----- 107

GMP 査察メモ：包装・表示システム バージョン 2.1 ----- 123

GMP 査察メモ：試験検査システム バージョン 2.1 ----- 141

GMP 査察メモ：製造システム（一般） バージョン 2.1 ----- 171

GMP 査察メモ：製造システム（無菌） バージョン 2.1 ----- 191

GMP 査察メモ：製造システム（生物由来） バージョン 2.1 ----- 217

GMP 査察メモ：製造システム（放射性） バージョン 2.1 ----- 241

2. 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究 ----- 263

浅井 英規

添付資料 1 GHTF/SG4 最終文書 法的監査指針-パート 2：法的監査戦略（和訳版） ---267

添付資料 2 GHTF 法的監査戦略と QMS 調査要領との対比 -----297

添付資料 3 GHTF/SG4 最終文書 法的監査指針-パート 3：法的監査報告（和訳版） ---327

添付資料 4 GHTF 法的監査報告と QMS 調査要領との対比表 -----339

添付資料 5 GHTF/SG4 提案文書ステージ 4 法的監査指針  
-パート 1：一般要求事項（和訳版） ----- 347

添付資料 6 GHTF 一般要求事項、GMP/QMS 調査要領及び ISO17020 の項目対比表 ----- 381

添付資料 7 QMS 適合性調査における滅菌の監査について ----- 385

3. 後発医薬品品質確保における GMP の役割に関する検討----- 387

四方田千佳子

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器レギュラトリーサイエンス総合研究事業）  
総括研究報告書  
技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の効率的監査手法の  
あり方等に関する研究

研究代表者 四方田千佳子 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第一室長

**研究要旨** 医薬品、医療機器等の品質を確保するためには、混同並びに汚染及び交叉汚染を防止するための業務体系及び構造設備を背景に妥当性の確認された製造工程において品質管理を積み上げる一連の規範（GMP）によることが、最終製品の全数試験検査よりも信頼性が高く、かつ高度な器具器械のように完成後は分解できないものにも有効であるとされ、早くから薬事法に導入されてきた。改正薬事法に伴い、平成17年4月に施行されたGMP省令においては、国際調和等の観点から、新たに変更管理、逸脱管理、出荷可否決定の独立性強化等の規定が盛りこまれた。このような法的要求事項に対し、一層の効率的な監査手法の確立が求められている。

改正薬事法下における効率的なGMP監査手法のあり方に関わる研究においては、平成18年度から、GMP査察運用のためのチェックリストの有用性を明らかにすることを目的として、GMP査察における模擬的使用を依頼し、さらにシステム査察制度の目的である効率化を推進するため、GMP査察時に“実際の調査対象は何か”に視点を置き、新たなGMP査察メモの作成を開始した。平成19年度は、GMP査察メモを完成させた。チェックリストと査察メモを用いることで、GMP査察の平準化・効率化・省力化が達成でき、査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考える。

改正薬事法下における効率的なQMS監査手法のあり方に関しては、QMS適合性調査に関してGHIF/SG4において開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書（第1部 一般要求事項、第2部 法的監査戦略、第3部 法的監査報告）の翻訳を行い、内容に関して、現状通知として出されているQMS調査要領との比較検討を行った。あわせてGHIF/SG4文書の法的監査戦略における滅菌プロセスの監査に関する基礎検討を行った。その結果として、GHIF/SG4における医療機器の法的監査に関する指針文書は、今後最終年度である次年度に作成するQMS調査のガイダンス文書の方向性と合致し、ガイダンスとして活用できることが確認された。また、滅菌プロセスの監査に関しても、GHIF文書の内容が国内のQMS調査にも適していることが確認された。

後発医薬品の品質確保におけるGMPの役割に関する研究では、後発医薬品の同等性の確保は、先発医薬品が平成7年以前に承認され、溶出試験が設定されていなかったものについては、先発医薬品との4液性における溶出試験プロファイルの類似性を基に、その生物学的同等性を担保することとして、その進捗結果を、医療用医薬品集（オレンジブック）に収載してきた。これらの、オレンジブック収載以後の後発医薬品の品質確保のために、GMP上、他の医薬品とは異なる着眼点が必要と考えられる。後発医薬品の品質の現状を踏まえながら、そのあり方を模索した。後発医薬品の品質確保におけるGMPの役割については、後発医薬品の生物学的同等性試験において実施される多くの試験条件による溶出性の類似性は、スケールアップ、ロット変更を経て、維持

キーワード: GMP、査察、医薬品、医療機器、ガイドライン、製法、変更管理

分担研究者	
檜山行雄	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第三室長
浅井英規	日本医療機器産業連合会、 QMS 委員会委員長

#### A. 研究目的

医薬品・医療機器等は、その品質が十分確保され、使用する国民にとって安全を確保しつつ有効性をもたらすことが必須である。医薬品、医療機器等の製造において品質を確保するためには、妥当性の確認された製造工程において品質管理を積み上げる一連の規範（GMP）によることが、最終製品の全数試験検査よりも信頼性が高く、かつ高度な器具器械のように完成後は分解できないものにも有効であるとされ、早くから薬事法において導入されてきた。

医薬品の品質保証を産官で達成するためには、適切な GMP 査察の遂行は必須であり、GMP 査察はリスク管理手法を含め実施することが必要である。リスク管理手法を含めた GMP 査察は、製造業者・製造販売業者が自ら構築し、運用しているシステムを調査対象として GMP 査察を遂行することで達成できると考える。

改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究では、他研究課題で、

GMP 査察のシステム制度導入に係わる査察チェックリスト及びチェックリストに基づく査察メモの作成を試みてきている。チェックリストは GMP 運用システムに組み込むべく省令要求事項（承認要件）及び推奨事項とその根拠を提示し、現存する GMP 運用体系の再整理を促すこと、及び適合性調査実施者の査察根拠の確認を促すことを目的とし、昨年度までに作成した。平成 19 年度は、査察メモを実際に査察する上での道具（Tool）としてシステム査察を効率的に実施するためのものとして、メモの最終案の提案に加え、“システム査察導入の課題”と“従来の査察からの相違点と海外事例を参考に、システム査察実施の提案”を検討した。

改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関する研究では、リスクマネジメントに基づき、製剤技術、製造技術等の進歩に対応可能な、製造所に対する承認前監査、承認後監査のあり方について検討するとともに、構築した監査手法の有用性を検証することとし、

諸外国との相互認証を踏まえた、システム監査等製造所全体の監査、特定の品目に特化した監査、書面監査を組み合わせた総合的監査手法体系の構築、薬事法改正に伴って導入された承認前監査のあり方と合理的な監査手法の開発及び検証、システム監査手法の具体的な例示及び検証、製造方法等の変更に対する効率的監査手法の開発及び検証に取り組んだ。

後発医薬品の品質確保における GMP の役割では、平成 10 年から開始された医療用医薬品の品質再評価事業では、すべての医薬品を対象として、平成 7 年以前に承認され溶出試験規格の設定されていなかったものについて、溶出試験規格を設定すること、後発医薬品に関しては、先発薬品との、溶出性プロファイルの類似性を基に、生物学的同等性を担保可能であるとして、その評価終了の経過を、医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）に収載してきた。これらの、オレンジブック収載以後の後発医薬品の品質確保のために、GMP 上、他の医薬品とは異なる着眼点が必要と考えられる。後発医薬品の品質の現状を踏まえながら、そのあり方を検討した。

#### B. 研究方法

（倫理面への配慮）  
特になし。

##### B-1. 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

###### (1) 査察メモの提案

GMP 査察のツールとしての査察メモ作成は“GMP システム査察制度における構成各システムの定義の提案”と“GMP 査察実践に関わるチェックリスト提案”からの継続研究である。平成 17 年度の成果であるチェックリストは、GMP 査察項目の根拠としての規制（政省令・通知等）及びその他関連する推奨事項の漏れをなくすことを目的に作成した。更に、チェックリストを用いて記載されている“小項目”の全てを査察で確認することは効率的ではないとの意見が多くあることから、実際の GMP 査察で確認する“調査対象”に視点をあて、6 サブシステムにおいて中項目毎の小項目につき、互いに類似した内容をグルーピングすることを検討した。

###### (2) システム査察導入への課題と提案

本来 GMP 査察は、システム査察を導入すべきと考えられるが、現在もシステム査察の導入があまり進んでいない。何故、システム査察が導入されていないのかについて、その問題点や課題を明らかにして整理し、システム査察が実施されている海外事例（FDA）を収集した。

## B-2. 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関する研究

QMS 適合性調査に関して医療機器規制国際整合化会議第4研究班（GHTF/SG4）において開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書（第1部 一般要求事項、第2部 法的監査戦略、第3部 法的監査報告）の翻訳を行い、内容に関して検討した。また、現状通知として出されている QMS 調査要領との比較検討を行い GHTF/SG4 文書の有用性を確認した。あわせて GHTF/SG4 文書の法的監査戦略における滅菌プロセスの監査に関する基礎検討を行った。特に GHTF/SG4 文書を元とした具体的な QMS 調査方法、及び、滅菌プロセスに関する QMS 調査の方法に関する具体的なガイダンスの作成をめざした。

## B-3. 後発医薬品の品質確保における GMP の役割

先発医薬品、後発医薬品の経口固形剤の溶出試験を、4 液性で実施し、オレンジブックに記載されている溶出プロファイルの例を参考に、溶出の類似性の担保が適切に維持されているか検討した。

溶出試験は、医療用医薬品品質情報集（オレンジブック）に規定された試験法に従い、溶出試験器は、品質再評価事業の公的溶出試験案の妥当性検証時に使用した大日本精機製 RT-3 を用いた。

## C. 研究結果

### C-1. 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

#### 1-1) GMP 査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”の分類

平成 17 年度の研究で提案したチェックリストの構成で、チェックリストの“小項目”は、関連規制及びその他関連する要求事項(推奨事項含む)の漏れをなくすように作成したもので、表

現方法は違うが互いに類似した“小項目”内容(要求事項)の重複がある。

結果として、グルーピング手法を用いて、6 サブシステム毎の査察メモの検討・作成を行い、査察メモを提案した(添付資料6)。

欄外には、GMP 査察で確認すべき特記事項があると判断した中項目については、特記事項の内容を注釈として記載し、GMP 査察の整合性を図った。システム毎の査察メモの編集においては、GMP 省令など要件である項目と製剤 GMP 指針その他ガイダンスによる推奨事項の区別が容易になるように説明を加えた。また、チェックリストとの関係の説明を加えた。各サブシステムの各中項目についての査察メモの表の右欄に設けた「小項目」の番号は、該当中項目のチェックリストの表の左欄に設けた「小項目」の番号を表している旨の説明を加えた。これにより、小項目を介してチェックリストを参照することにより査察メモで示した「確認項目」を調査する根拠の確認を容易にすることを図った。

#### 1-2) システム査察導入への課題と提案

海外事例調査では、FDA 査察管理部門（Office of Compliance、人員約 130 名）を訪問し、ルーチン GMP 査察、承認前 GMP 査察、リスクマネジメントに基づく査察計画についての概略情報（添付資料1、2、3）を得た。

ルーチン(Surveillance)GMP 査察においては、適合を“システム”により査察を行う。システム査察は、GMP 規制からの要件を自然な整理・グループわけをする利点があり、製造所へ対するアクションの基礎となる。実際の査察は品目を選んだ上で行われ、品目の選択は事業所の担当査察官に依るが、高度技術を用いた複雑な品目か、無菌製剤など製造工程におけるリスクの高いものが選ばれる傾向が強い。

承認前 GMP 査察 (PAI) は品目の承認は GMP の遵守が適切であることが確認できたときのみ与えられるとの米国薬事法の規定に基づく。PAI における査察担当の役割は GMP 遵守の確認、申請データの確認、承認に影響を与えかねないその他の情報の報告である。PAI の必要性は、当該事業所の最新の状況・GMP 遵守の成績などに基いて弾力的に決められる。PAI もシステム査察であり、品目を通じ査察を実施するが結果はシステムの評価に帰結させる。

Gregg Claycamp 氏の『リスクマネジメントに

基づく査察業務計画』について（添付資料3）の説明では、査察の実施先はリスクスコアの高い順に選定され、事業所のリスク要因には、Facility, Outdated Information, Product, Process の4つを採用し、点数化する。点数の高い順に、必ず査察を実施する製造所（Tier1）をCDERが選択し査察担当部署(ORA)に実施を指示する。それに続くリスクが相対的に低いとされた事業所（Tier2）への実施は査察担当部署に判断を任せる。製造所に割り付けた点数に対し査察結果を定期的に照査することにより査察の実効性を評価するとともに、リスクアセスメント手法を、業務体系の改善に役立てている。

そこで、現在行われている、①薬事法（第14条第1項及び第6項）とGMP省令第3条、②GMP等運用通知、薬食監麻発第0330001号（H17年3月30日）、③GMP等調査要領、薬食監麻発第1130002号（H17年11月30日）、④システム査察、⑤海外事例を比較検討した（添付資料4）。

最後に、査察担当者への調査結果をもとに、地方庁(GMP 査察権者)からの問題点をまとめた。問題解決のためには、全国のGMP 査察内容の整合化を図る観点から、システム査察の評価基準の明確化および実施へ向けてのガイドが求められているため、システム査察に関する解説の作成や通知発出が必要と考えられた。

## C-2. 改正薬事法下における効率的なQMS 監査手法のあり方に関する研究

### 2-1) GHTF/SG4 指針文書

第4 研究班では、QMS の規制目的の監査方法を調査し、監査プロセスの調和した原則に関して“医療機器製造業者の品質マネジメントシステムに対する法的監査指針”として3部からなるガイダンス文書を開発している。

第一部 一般的要求事項：第一部の一般要求事項は、監査の確立、計画及び文書化に責任を持つ監査機関のための指針であり、ISO 等の文書を元に作成され、現在改訂中である。

第二部 法的監査戦略：監査の具体的な計画、進め方に関する指針でありサブシステム監査の手法を取り入れている。内容としては、法的監査戦略の一般的事項としてのプロセス監査の考え方、監査日数、監査時間の配分等の計画と、以下の8つのサブシステムに対する具体的な監査手法である。

第三部 法的監査報告：監査の結果報告の整合化を意図しており製造業者及び非監査者の情報、監査結果の記述の内容となっている。第三部は現在提案文書である。法的監査報告の目的及び使用者のニーズ、法的監査報告の要点が主な内容であり、法的監査報告の要点は以下の項目となっている。

### 2-2) QMS 調査要領との比較検討

医療機器のQMS 調査要領として、薬食監麻発第1130002号厚生労働省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）が出されており、今後の改善のために本調査要領との比較検討を行った。

第一部 一般的要求事項：調査要領では、監査機関の監査プロセス及び監査機関の品質マネジメントシステムに関しては定められているが、監査の均一なレベルの維持のために重要な監査チームの力量、監査員の資格・訓練、アウトソーシング等の資源に関する点では、定められていない。

第二部 法的監査指針：調査要領では、法的監査指針のドラフト版を取り込んでおり、8つのサブプロセス監査に関する手法の考え方が入っている。しかし、まだGHTF/SG4文書を作成中であったことから完全には対応できていない。GHTF/SG4文書の元となった米国QSIT（品質システム監査手法）では、詳細な考え方の記述があるが、GHTF/SG4書では、そこまでの記載がないために、調査要領でも、ステップごとの質問内容にとどまっている。

第三部 法的監査報告：調査要領と、GHTF/SG4文書において基本的な内容の相違はない。登録認証機関を含む、QMS調査報告書の共通化がはかれるものと期待される。

### 2-3) 滅菌の監査

滅菌に関する具体的な調査手法としては、FDAのQSITおよびGHTF/SG4文書第二部の監査戦略にほぼ同内容の質問が提示されており、これらの調査方法は妥当なものとして判断された。

## C-3. 後発医薬品の品質確保におけるGMPの役割

栗田らにより、2004年にノルフロキサシン100mg錠の先発医薬品3ロットと、後発医薬品7種類のpH1.2、pH4.0、pH6.8及び水を試験液とした場合の溶出プロファイルが報告され、溶

出プロファイルがオレンジブックとは異なるものがあることが指摘された。そこで、ここでは、ノルフロキサシン 100mg 錠を取り上げ、先発製剤と、後発医薬品 12 種類の pH1.2、pH4.0、pH6.8 及び水を試験液とした場合の溶出プロファイルを調査検討した。

規格試験液である pH6.8 における各製剤の溶出プロファイルを比較すると、後発の各製剤ではオレンジブックに記載されているプロファイルの溶出率 $\pm 15\%$ の範囲内にほぼ収まっていたが、むしろ先発製剤がかなり溶出が速く、オレンジブックの溶出率 $+15\%$ のラインに近くなっている。水を試験液とした場合には、先発製剤はオレンジブックの溶出率 $+15\%$ のラインより上に外れ、先発製剤の溶出率の変動も溶出の類似の範囲を外れている可能性があった。後発製剤の中にはオレンジブックの溶出率 $\pm 15\%$ の中に収まるものもあるが、先発製剤と同程度に溶出が速いグループもあった。

一方、pH1.2 と pH4.0 の試験液では、溶出はかなり速くなるが、特にオレンジブックの標準製剤の溶出と先発製剤の溶出が最も速い傾向があり、一方で、多くの後発製剤でオレンジブックの溶出率 $-15\%$ の範囲を下回った。従って、規格試験の設定されていない試験液中では、溶出の類似性が維持されていない製剤が多く認められた。

## D. 考察

### D-1. 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

#### 1-1) 査察メモの提案

サブシステム毎に査察メモを提案し、GMP 査察に際し、平成 17 年度に提案したチェックリストの使用により妥当性の確保と、査察メモの使用により平準化が得られると考える。

#### 1-2) システム査察の導入への課題と提案

システム査察の移導入に際して関係する制度の整備（業務フロー）が必要と考える。今後の活動として、整合性検討会に対し、本研究の提案を示し、共通意識のもとその課題を達成し、システム査察導入の推進に寄与したい。

今後は、サブシステム毎の査察メモの検討・作成後、試用及び実際の使用による経験を積み、チェックリストと査察メモの調整を行う必要がある。それらを通して、査察メモの精度の確認

と修正による向上を図る予定である。

### D-2. 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究

GHTF/SG4 にて開発されている医療機器の法的監査に関する指針文書を元に具体的な内容の検討と、調査要領との比較検討を行うことにより、GHTF/SG4 文書の有用性を確認することができた。GHTF/SG4 文書を基にしてさらに、調査主体の監査レベルの共通化、高度な監査手法を確立することができることが示された。

滅菌の監査において、滅菌バリデーションなど、非常に高度な技術的内容が伴うものであり、調査を行う担当者の力量問題視される。第三者認証機関では滅菌に関する国際規格への理解が資格認定の要件であるのに対し、国内では特に要件とはしておらず、規格への理解が不足している。

法的監査指針におけるサブシステム監査の質問のステップは、有効な手順であることが確認され、米国 FDA の QSIT における詳細な解説は、監査レベルの確保において非常に有効な手段であり、次年度の最終的な監査手法に反映させることとした。

### D-3. 後発医薬品の品質確保における GMP の役割

後発医薬品では、規格試験の設定されている試験液では、かなり精度の良い品質管理が実施されていると思われ、他方、規格試験の条件と溶出性が異なる試験液では、溶出性の変化が大きくなっていく傾向があると推測された。また、先発製剤の溶出性もオレンジブックのプロファイルとかなり異なっている状況も認められ、先発製剤、後発製剤ともに、スケールアップやロット変更などで、類似性の担保とされる 15% を超える溶出性の変動が起こる可能性が示された。

## E. 結論

### E-1. 改正薬事法下における効率的な GMP 監査手法のあり方に関わる研究

本年度は、査察メモの作成とシステム査察導入への課題と提案の研究を行った。

今後、システム査察の解説・手引き書を作成した上で、シミュレーションを実施し、チェックリスト/査察メモ等の実効性と有効性を確認



する予定である。システム査察によれば、チェックリストおよび査察メモの相互補完的使用により平準化が達成でき、査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考えられた。

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

#### E-2. 改正薬事法下における効率的な QMS 監査手法のあり方に関わる研究

QMS 適合性調査に関する GHTF/SG4 にて開発されている法的監査指針文書の翻訳を行い、現状通知として出されている QMS 調査要領との比較検討を行った。あわせて GHTF/SG4 文書の法的監査戦略を元に滅菌プロセスの監査に関する基礎検討を行った。その結果、最終年度に作成する QMS 調査のガイダンス文書の方向性と合致し、ガイダンスとして活用できることが確認された。また、滅菌プロセスの監査に関し、GHTF/SG4 文書の内容が国内の QMS 調査にも適していることが確認された。本年度の研究結果は、QMS 調査に関する基本的な調査要領、及び、滅菌プロセスに関する QMS 調査ガイダンス案の作成に大いに役立ち、国、新独立行政法人、都道府県及び登録認証機関の多くの監査主体における、QMS 調査の品質、効率、有用性の向上に寄与することが期待される。

#### E-3. 後発医薬品の品質確保における GMP の役割

後発医薬品の品質確保における GMP の役割については、後発医薬品の生物学的同等性試験において実施される、多くの試験条件による溶出性の類似性は、スケールアップ、ロット変更を経て、維持されにくい場合のあることが示され、変更管理時等には詳細な溶出性の検討が望ましいことが示唆された。

F. 健康危険情報  
特になし

#### G. 研究発表

- (1)三宅正一、稲津邦平、伊井義則、竹谷浩一、西畑利明、檜山行雄：GMP適合性調査のシステム査察に基づくチェックリストの解説、PHARM TECH JAPAN 23(5)、773-785 (2007)
- (2)伊井義則：システム査察について、PHARM TECH JAPAN 23 (11) 37-43 (2007)

規制管轄当局のGMP 査察に関わる研究：GMP 査察メモの最終案提案とシステム査察導入への  
課題と提案について

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

行政（規制管轄）当局が行う医薬品GMP 査察（薬事法上のGMP 適合性調査）においては、国際調和を踏まえ、製造所における医薬品品質確保に係わる責任遂行システムを含めた具体的なGMP 査察方法が必要となる。しかし、現在の課題として、調査権者毎に様々なGMP 査察方法が運用されている。そこで、GMP 査察方法の統一化を行い、且つ、平準化・効率化・省力化を目的として本分担研究班は活動した。平成 15 年度と平成 16 年度の研究は、GMP システム査察手法の導入と製造所の評価基準及びGMP 査察（6 サブシステム）の標準化を提案した。平成 17 年度は、GMP 査察運用の効率化のためのシステム査察チェックリスト（以下チェックリスト）の活用を提案した。チェックリストのメリットとしては、関係する規制（政省令・通知等）が明示されており指摘の根拠が明確になったことがあげられる。しかし、一方で、GMP 査察での確認項目が多いなどのデメリットがあった。そこで、平成 18 年度と平成 19 年度の研究は、“実際の調査対象は何か”に視点を置き、チェックリストの“小項目”をグルーピングし纏めて“調査対象”を明確にした、6 サブシステム毎のGMP 査察メモ（以下査察メモ）を作成した。

平成 15 年度からの提案を纏めると、本分担研究班が提案する「システム査察手法」とは、“医薬品のライフサイクルマネジメントの一環として、品質保証システムであるGMP、あるいはこれらを含むQMS（品質マネジメントシステム）について、その妥当性を適格に調査し評価できる”ことを意図しており、その結果として、査察の効率化・省力化を達成するものである。効率化により、リスクの高い事業所への査察資源の適正配分が可能となると考える。また、システム査察においてはチェックリスト使用による妥当性の確保と、査察メモ使用による平準化が達成でき、GMP 査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考える。

一方、本分担研究班が提案するシステム査察手法は、保健医療科学院の薬事衛生管理研修の教材として提供し活用されているが、未だ実践の場で活用されているという調査権者からの情報は少ない。査察担当者からは、システム査察の定義、従来の査察との違いが明確でなく、チェックリストや査察メモの使用方法が解りづらい、限られた時間の中でリストアップされた項目をカバーしきれない等の意見があった。また、行政がおかれている背景もシステム査察導入が進まない要因ではないかと考えた。こうした課題を明確にするため、国内のGMP 査察方法と既にシステム査察手法を導入している海外事例(FDA)等から、システム査察導入への課題を明確にした。

上記、調査した情報等を整理し、システム査察導入に向け、既に通知されている平成 17 年 11 月 30 日（薬食監麻発第 1130002 号）「GMP/QMS 調査要領」と本研究班成果物（チェックリスト・査察メモ）との連携に焦点をあてた研究とした。今後は、GMP/QMS 調査・監視指導整合性検討会（都道府県・機構の調査担当で構成される）へ、その連携の提案を通じて現れた課題の解決と、査察メモの有効性を確認しながら、システム査察手法導入の推進に寄与したいと考えている。

研究協力者

西畑利明（研究リーダー：参天製薬）、坂本知昭（国立衛研薬品部）、四方田千佳子（国立衛研薬品部）、

柳原義彦（医薬品医療機器総合機構）、長嶋孝司（医薬品医療機器総合機構）

石井勇司（静岡県）、嶋田慎一（大阪府）、栗木雅洋（愛知県）、伊井義則（小野薬品）

原 芳明（ザルトリクス）、稲津邦平（ファーマービスイコマ）、三宅正一（株式会社ベネクス）

竹谷浩一（参天製薬）

## A. 研究目的

医薬品GMP査察（薬事法上のGMP適合性調査）の目的は、“製造所が有効性・安全性・品質を保証するために設計され、承認を取得した製品を恒常的に製造するための構造設備・管理体制を備えていることを確認すると同時に、リスク管理の観点から品質マネジメントが整備されていることを確認することにより、供給される製品から国民が診断と治療上での利益を獲得することを保証する”ことにある。GMP査察を通じて、製造業者、製造販売業者を指導することで、製品の品質確保を図ることができる。更に、海外で製造される輸入製品に対しても品質保証の確保を要求する上で、国際的動向を考慮した手法によるGMP査察が推奨される。

製造物責任法の適用以降、製造供給する製品の品質確保に係わる企業の責任の重大性は一層認識され、現在では製品の品質に係わるリスク管理が必要条件とさえ認識されるようになってきている。ICHにおいてもリスク管理の手法研究・ガイドライン化がなされ、製造業者・製造販売業者にリスク管理の必要性を喚起している。即ち、製品を製造販売する企業はリスク管理に係わるシステムを設定・運用することで、供給する製品の品質を社会に向かって具体的に保証できる。

医薬品の品質保証を産官で達成するためには、適切なGMP査察の遂行は必要であり、GMP査察はリスク管理手法を含め実施することが必要である。リスク管理手法を含めたGMP査察は、製造業者・製造販売業者が自ら構築し、運用しているシステムを調査対象としてGMP査察を遂行することで達成できると考える。

一方で、科学技術の進歩に基づく、製品、製造環境、製造設備、製造工程の多様化した現状においては、製造業者もリスク管理を含めた管理手法をシステム化することなしには、製品の品質保証に対する恒常的な活動を迅速且つ適切に実行することは困難である。

GMP査察へのシステム査察の導入は、産官の相互理解を促進し、“国民に対し定められた品質の医薬品を供給できていることの認識を促し、利益を保証する”という主目的を達成すると考えられる。

本分担研究班は、平成15年度厚生労働科学研究「GMP査察方針・手法の研究」において規制管轄当局（行政）による“GMP査察の方針（GMP査察基本方針と11項目GMP査察方針）”を提案し、改正薬事法に対応すべく“GMP査察の分類と査察プログラム”の提案を行って以降、GMP査察のシステム制度導入に係わるGMP査察チェックリストの研究及びチェックリストに基づく査察メモの研究を行ってきた。

チェックリストはGMP運用システムに組み込むべく省令要求事項（承認要件）及び推奨事項とその根拠を提示し、現存するGMP運用体系の再整理を促すこと、及び適合性調査実施者の査察根拠の確認を促すことを目的とし、昨年度までに作成した。査察メモは実際に査察する上での道具（Tool）としてシステム査察を効率的に実施するために継続して作成を実行してきた。

平成19年度は査察メモの最終案の提案に加え、“システム査察導入の課題”と“従来の査察からの相違点と海外事例を参考に、システム査察実施の提案”の検討を実施した。

## B. 研究方法（研究細目と方法）

### 1. 査察メモの提案（GMP査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”のグルーピング）

GMP査察の道具としての査察メモ作成は“GMPシステム査察制度における構成各システムの定義の提案”と“GMP査察実践に関わるチェックリスト提案”からの継続研究であり、研究方法は、前年度と同じである。

平成17年度の成果であるチェックリストは、

GMP 査察項目の根拠としての規制（政省令・通知等）及びその他関連する推奨事項の漏れをなくすことを目的に作成した。その結果として、GMP 査察項目の表現方法に違いはあるが、各小項目に類似（重複）した内容がある。更に、チェックリストを用いて記載されている“小項目”の全てを査察で確認することは効率的ではないとの意見が多くあることから、実際のGMP 査察で確認する“調査対象”に視点をあて、6 サブシステムにおいて中項目毎の小項目につき、互いに類似した内容をグルーピングすることを検討した。

次に、“調査対象”に基づいてグルーピングした項目を査察実施時の“調査項目と確認文書”とした。即ち“調査項目と確認文書”にはチェックリストの複数小項目を含むようにし、査察実施時（査察前のスケジュール作成、査察後の評価・確認）に役立てることを念頭に査察メモを作成した。

一方、チェックリストは要求項目の根拠及びシステム査察での関連性を確認する上で機能を果たし、査察メモと相互に補完しあうことを期待する。

## 2. システム査察導入への課題と提案

研究班として、平成 14 年よりシステム査察の提案を行い、査察結果の評価方法やチェックリスト及び、査察メモを作成してきた。これら研究成果にも基づき、平成 17 年 11 月 30 日の薬食監麻発第 1130002 号“GMP/QMS 調査要領について”において、システム査察に係る通知も発令されている。

以上のことから、本来GMP 査察は、システム査察を導入するべきと考えられるが、現在もシステム査察の導入があまり進んでいないということが聞かれる。

そこで、何故、システム査察が導入されていないのかについて、現在の薬事法・規制の比較整理と、査察担当者からの意見の調査を行い、

その問題点や課題を明らかにして整理する。

また、ベンチマークとして、既にシステム査察が行われている海外事例（FDA）を収集し、今後の研究活動の参考にする。

## C. 研究結果

### 1. 査察メモの提案

#### 1-1. GMP 査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”のグルーピング

平成 17 年度の研究で提案したチェックリストの構成を表 1 のとおり整理した。この中で、チェックリストの“小項目”は、関連規制及びその他関連する要求事項(推奨事項含む)の漏れをなくすように作成したもので、表現方法は違うが互いに類似した“小項目”内容(要求事項)の重複がある。

表 1 チェックリスト(平成 17 年度)の構成

大項目	中項目	小項目
GMP システム査察制度で提案した 6 サブシステム	各サブシステムが包括しなければならない項目	実際の GMP 適合性調査での査察事項

実際のGMP 査察での“査察対象”に基づき、表 1 の“小項目”で互いに類似した内容（要求事項）をグルーピングした。チェックリストの小項目から、本研究でのGMP 査察対象項目への検討のプロセスを表 2 に示す。本研究では表 2 に示したプロセスにより設定したGMP 査察対象項目に基づき、実際のGMP 査察用として、査察メモを提案した。

表 2 GMP 査察対象項目とチェックリストの小項目との関係

査察対象項目 ←	グルーピング ←	小項目
実際に GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にする	互いに類似した内容(要求事項)をグルーピングし纏める	実際の GMP 適合性調査での調査事項

※6 サブシステムの中項目ごとにまとめる。

※大項目と中項目記載内容は変更しない。

### 1-2. 査察メモ (6 サブシステム毎)

本研究結果として、6 サブシステム毎の査察メモ (平成 18 年度に提案した管理監督システム(品質システム)の再検討含む) の検討・作成を行い、査察メモを提案する(添付資料 6)。グルーピング手法を用いて作成した査察メモには、根拠条項に基づいて作成したチェックリストの小項目との関連を纏め、GMP 適合性調査で確認する“調査項目”ごとに明確にした。その内容の確認を容易にするため、GMP 査察対象毎に、関連するチェックリストの小項目番号を記載した。査察メモには、調査上で確認すべき重要な“確認文書”についても記載した。

欄外には、GMP 査察で確認すべき特記事項があると判断した中項目については、特記事項の内容を注釈として記載し、GMP 査察の整合性を図った。

システム毎の査察メモの編集においては、表紙目次下の注に以下の点を掲載し利便性を図った。

1) GMP 省令など要件である項目と製剤 GMP 指針その他ガイダンスによる推奨事項の区別が容易になるように説明を加えた。

2) チェックリストとの関係の説明を加えた。すなわち、各サブシステムの各中項目についての査察メモの表の右欄に設けた「小項目」の番号は、該当中項目のチェックリストの表の左欄に設けた「小項目」の番号を表している旨の説明を加えた。これにより、小項目を介してチェックリストを参照することにより査察メモで

示した「確認項目」を調査する根拠の確認を容易にすることを図った。

3) 査察メモの狙いを記載した。

### 3. システム査察導入への課題と提案

#### 1) 海外事例 (FDA) の調査整理:

FDA (CDER Compliance) 査察管理部門への訪問 (2007 年 10 月 1 日 訪問者 檜山行雄: Office of Compliance · Director: Deborah Autor, 人員約 130 名、メリーランド州、ロックビル地区-) で得られたルーチン (Surveillance) GMP 査察、承認前 GMP 査察 (PAI: Pre-Approval Inspection)、リスクマネジメントに基づく査察計画についての概略情報 (添付資料 1、2、3 のスライド参照) は次の通りである。

ルーチン (Surveillance) GMP 査察においては GMP への適合を“システム”により査察を行う。システム査察は、GMP 規制からの要件を自然な整理・グループ分けをする利点があり、製造所に対するアクションの基礎となる。又、システム査察下では簡略査察が可能となり、又、一つのシステムでの欠陥は他のシステムの欠陥を示唆するので、他のシステムの査察の程度を調整することが可能となる。ルーチン査察のシステム査察においては、実際の査察は品目を選んだ上で行われる。品目の選択は事業所の担当査察官に任されている。どのような品目が選択されたかは集計し解析され、一般に、高度技術を用いた複雑な品目か、無菌製剤など製造工程におけるリスクの高いものが選ばれる傾向が強い。

承認前 GMP 査察 (PAI) は品目の承認は GMP の遵守が適切であることが確認できたときのみ与えられるとの米国薬事法 (FD&CA) の規定に基づくものである。PAI における査察担当の役割は GMP 遵守の確認、申請データの確認、承認に影響を与えかねないその他の情報の報告である。2003 年までのルールでは、新薬 (NCE)

後発トップ 200 品目などの条件に基づき、自動的に行ってきたが、現在は、当該事業所の最新の状況・GMP 遵守の成績などに基づき PAI の必要性が決められる弾力性のあるルールへ変更された。PAI であってもシステム査察を適用する。品目を通じ査察を実施するが結果はシステムの評価に帰結させる。

『品目を通じ査察を実施するが、事業所の評価はシステムの評価に帰結させる。』という原則は、今回の訪問中に FDA の対応者が一貫し強調していた。

ICH Q9 のラポーターも務めた Gregg Claycamp 氏から、『リスクマネジメントに基づく査察業務計画』について（添付資料 3）説明を受けた。この業務体系はルーチン査察の実施先選定に 2005 年から用いられている。リスクスコアの高い順に選定される。事業所のリスク要因には、Facility, Outdated Information, Product, Process の 4 つを採用し、点数化（リスクスコア）する。その結果、点数の高い順に、必ず査察を実施する製造所（Tier 1）を CDER が選択し査察担当部署（ORA）に実施を指示する。それに続くリスクが相対的に低いとされた事業所（Tier 2）への実施は査察担当部署に判断を任せる。製造所に割り付けた点数に対し査察結果を定期的に照査することにより査察の実効性を評価するとともに、リスクアセスメント手法を調整し、業務体系の改善に役立っている。

2) 現在行われている、以下の GMP 査察について比較：

①薬事法（第 14 条第 1 項及び第 6 項）と GMP 省令第 3 条

②GMP 等運用通知

薬食監麻発第 0330001 号（H17 年 3 月 30 日）

③GMP 等調査要領

薬食監麻発第 1130002 号（H17 年 11 月 30 日）

④システム査察（研究班）

⑤海外事例（FDA）

※比較項目は、“査察目的・査察方法・評価目的・

評価方法・纏め方・課題／その他など”である。

※比較結果は前記①～⑤比較調査結果を、添付資料 4 に纏めた。

3) 査察担当者への調査結果からの課題—地方庁（GMP 査察権者）の立場からの問題点：

【意見】システム査察を実施する場合には、GMP/QMS 調査要領の記載内容だけでは、具体性に欠け、より効率的で整合性のとれた査察を実施することが困難と感じている。以下に上記通知および研究班の成果物に関連する懸念をリストする。

- ・ サブシステム毎の適合性評価基準がないこと。
- ・ 各サブシステムの内容が GMP 省令要求事項の条項の羅列のみであること。
- ・ 「管理監督システム」について、省令及び調査要領に定義の記載がないこと。
- ・ 厚生労働科学研究の報告書をそのまま読んでも理解しにくいこと。
- ・ 研究班作成のチェックリストに省令要求事項（承認要件）と推奨事項が含まれていること。
- ・ 査察メモ（チェックリスト）を用いた査察手法が記載されていないこと。

4) 課題解決のための提案：

【提案】全国の GMP 査察内容の整合化を図る観点から、システム査察の評価基準の明確化および実施へ向けてのガイドが求められている。対策としては、システム査察に関する解説の作成や通知発出（調査要領の改訂等）が必要であると考える。

- ・ GMP 調査権者（全国 47 都道府県及び総合機構）が実施する GMP 調査の質、透明性、合理性の向上を図るためには、GMP 調査権者を対象とした解説の作成や調査要領の改正が必要と考える。GMP 調査権者を対象とした解説を調査権者の意見を取り入れながら作成する必要がある。
- ・ 整合性検討会（厚生労働省監視指導麻薬対

策課)から研究班の成果物に対する意見を求めることも有益と考える。

- ・ システム査察の導入を助けるために、システム査察手法を用いたシミュレーションによる確認を行う。最終的には合同模擬査察(「システム査察バージョン」(厚生労働省監視指導麻薬対策課))の実施も有効である。
- ・ 査察での観察項目に関する品質へのリスクについての評価能力を高めるような研修が重要と考える。

#### D. 考察

##### 1. 査察メモの提案

本研究では、サブシステム毎に査察メモを提案しており、GMP査察に際しては、平成17年度提案したチェックリストの使用により妥当性の確保と、査察メモの使用により平準化が得られると考える。

##### 2. システム査察の導入への課題と提案

今回の調査の結果から、システム査察の移導入に際して関係する制度の整備(業務フロー)が必要と考える。今後の活動として、整合性検討会に対し、本研究の提案を示し、共通意識のもとその課題を達成し、システム査察導入の推進に寄与したいと考える。

今後は、サブシステム毎の査察メモの検討・作成後、試用及び実際の使用による経験を積み、チェックリストと査察メモの調整を行う必要がある。それらを通して、査察メモの精度の確認と修正による向上を図る予定である。

#### E. 結論

本年度(平成19年度)は、査察メモの作成とシステム査察導入への課題と提案の研究を行った。

平成20年度はシステム査察の解説・手引き書を作成した上で、シミュレーションを実施し、チェックリスト/査察メモ等の実効性と有効性を確認する予定である。また、システム査察導

入への課題と提案については、整合性検討会へ提案し、支持を受けながらシステム査察導入へ検討を続け、来年度も継続研究とする。

本分担研究班が、平成15年度から平成19年度の班研究を通し提案してきた「システム査察方法」とは、“医薬品のライフサイクルマネジメントの一環として、品質保証システムであるGMP、あるいはこれらを包含するQMS(品質マネジメントシステム)について、その妥当性を適格に調査し評価できる”ことを意図しており、査察の効率化・省力化を達成するものである。この効率化により、リスクの高い事業所(前回の査察から年月が経っている、査察結果がおもわしくない、製品が複雑である、製造プロセスが複雑であるなど)へ重点的に査察資源が配分できるものとする。

また、システム査察によれば、チェックリストおよび査察メモの相互補完的使用により平準化が達成でき、査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考えられる。

#### F. 健康被害情報

なし

#### G. 研究発表

1. 三宅正一, 稲津邦平, 伊井義則, 竹谷浩一, 西畑利明, 檜山行雄: GMP適合性調査のシステム査察に基づくチェックリストの解説. PHARM TECH JAPAN 23(5), 773-785 (2007)
2. 伊井義則: システム査察について, PHARM TECH JAPAN .23 (11) 37-43 (2007)

#### H. 知的財産件の出願・登録状況

なし

#### 添付資料

1. FDA情報(添付資料1, 2, 3)

2. 比較調査結果 (添付資料4)
3. 添付資料 5
  1. GMP 査察メモ: 管理監督システム (品質システム) パージョン3.1
  2. GMP 査察メモ: 構造設備システム パージョン2.1
  3. GMP 査察メモ: 製品原料材料保管等システム パージョン2.1
  4. GMP 査察メモ: 包装・表示システム パージョン2.1
  5. GMP 査察メモ: 試験検査システム パージョン2.1
  6. GMP 査察メモ: 製造システム(一般) パージョン2.1
  7. GMP 査察メモ: 製造システム(無菌) パージョン2.1
  8. GMP 査察メモ: 製造システム(生物由来) パージョン2.1
  9. GMP 査察メモ: 製造システム(放射性) パージョン2.1

参考文献

厚生労働省令第 179 号 (平成 16 年 12 月 24 日): 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  
 改正薬事法施行令及び施行規則(案)の要点について (平成 16 年 2 月 20 日 「改正薬事法の施行に関する説明会—政省令の内容を中心として—」 日本製薬団体連合会薬事法改正プロジェクト説明会資料)  
 厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究」、平成 14 年度  
 厚生労働科学研究「品質保証システムに関わる研究」(平成 14 年度)  
 厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究: 規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究」(平成 15 年度)  
 厚生労働科学研究「GMP 査察方針・手法の研究:

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」(平成 16 年度)

厚生労働科学研究「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究: 医薬品製剤 GMP ガイドライン」(平成 16 年度)

厚生労働科学研究「GMP 査察に関わる研究: システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェックリスト提案」(平成 17 年度)

厚生労働科学研究「GMP 査察に関わる研究: 査察プロセスを簡便にするための GMP 査察メモの検討」(平成 18 年度)

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”、厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課、平成 17 年 3 月 30 日

薬食監麻発第 1130002 号 “GMP/QMS 調査要領について”、厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課、平成 17 年 11 月 30 日

21 CFR Part 210-211 Current Good Manufacturing Practice Final Rule 1978 Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7536.002 “Drug Manufacturing Inspections” Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832 “Pre-Approval Inspections/Investigations” Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7346.843 “Post-Approval Audit Inspections” Food and Drug Administration

Compliance Policy Guides 7151.01 “Inspectional Authority; Refusal to Permit Inspection”

Compliance Policy Guides 7153.01



“Inspection of Firms when Legal Action is Pending”

Compliance Policy Guides 7151.02 “FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections”

Compliance Policy Guides 7150.13 “Use of Microfiche and/or Microfilm for Method of Records Retention”

FDA/ORA Compliance Policy Guides Chapter 1 Subchapter 130 Inspections(上記 7151.01、7153.01、7151.02、及び 7150.13 に相当)  
Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration

Investigational Operations Manual Chapter 5 “Establishment Inspection” Food and Drug Administration

EudraLex Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices (EU-GMP)

ISO9000:2000 “Quality management systems - Fundamentals and vocabulary”

ISO9001:2000 “Quality management systems - Requirements”

*GMP Inspection Surveillance Program*

*Douglas A. Campbell*  
Compliance Officer  
CDER - Office of Compliance  
Division of Manufacturing and Product Quality  
International Compliance Team

October 2007

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

*Presentation Overview*

- Where we go...
  - Risk-Based Site Selection
- What we do when we get there...
  - "Systems" Inspection Program

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

*Where we go...*

*Risk-based Site Selection Approach*

*More on this topic later...*

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Systems Inspection Program  
*What is the Program about?*

- Directs routine inspection to verify conformance with GMPs
- Inspections are to be by systems
- 'Systems' approach provides for a
  - natural grouping of requirements/expectations for GMP regulations
  - inspection of some operations (systems) at each site each inspection
  - a basis for overall GMP decision about site

---

---

---

---

---

---

---

---

Systems Inspection Program  
*What are the systems?*

- Quality System
- Materials System
- Facilities and Equipment System
- Production System
- Packaging and Labeling System
- Laboratory Control System

---

---

---

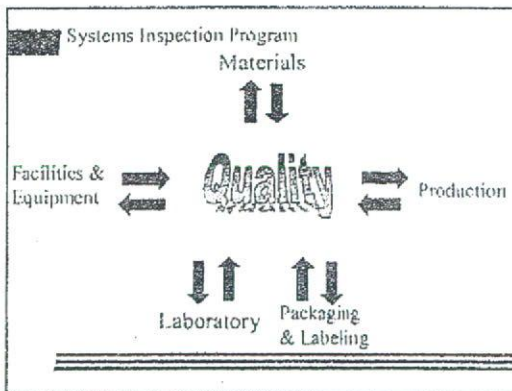
---

---

---

---

---



---

---

---

---

---

---

---

---

Systems Inspection Program  
*When can the "Abbreviated Inspection" be used?*

- When not doing Full Inspection
- Surveillance inspections (routine)
- Satisfies biennial inspection requirement
- Rotate systems with the Abbreviated Option

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Systems Inspection Program  
*How is a system covered?*

- Sufficient details, with specific examples to reflect state of control for every profile class
- If system is adequate, all profiles covered by system are adequate
- Unique profile class material/process review, under a system, selected at discretion of Investigator

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---

Systems Inspection Program  
*How covered, cont.?*

- Observations related to requirements (e.g., GMP regulations)
- Deficiencies found in one system may indicate deficiencies in other systems.
- This may warrant expansion of coverage to varying degrees of the other systems.

---

---

---

---

---

---

---

---

---

---