

- (6)設備・機器管理：手順書に基づく製造に係る設備・機器管理の活動状況
- (7)校正：手順書に基づく製造に係る設備・機器校正の活動状況
- (8)動線：製造に係る適切な動線の設計及び遵守状況
- (9)ゾーニング(区分)：製造に係る適切なゾーニングの設計及び遵守状況
- (10)防虫・防そ管理：手順書に基づく製造に係る施設の防虫・防そ管理の活動状況
- (11)作業着管理：手順書に基づく製造に係る職員の作業着管理の活動状況
- (12)衛生管理：手順書に基づく製造に係る設備・機器及び職員の衛生管理の活動状況
- (13)環境管理：手順書に基づく製造施設の環境管理の活動状況
- (14)微生物学的モニタリング：手順書に基づく製造施設の微生物学的モニタリングの活動状況
- (15)バリデーション：手順書に基づく製造に係るバリデーションの活動状況
- (16)教育訓練：手順書に基づく製造に係る教育訓練の活動状況

無菌医薬品の場合：一般の確認項目に次の項目を追加した。

- (17)エンドトキシン管理：手順書に基づくエンドトキシンのレベル管理の活動状況
- (18)培地充填試験：手順書に基づく培地充填試験の活動状況
- (19)清浄化：手順書に基づく製造施設・設備清浄化の活動状況
- (20)浮遊塵埃管理：手順書に基づく製造施設の浮遊塵埃管理の活動状況
- (21)滅菌管理：手順書に基づく製造設備・容器・包装資材・医薬品の滅菌管理の活動状況
- (22)消毒剤管理：手順書に基づく消毒剤等の管理の活動状況

生物由来医薬品の場合：一般の確認項目に次の項目を追加した。

- (17)原料入手・保管管理：手順書に基づく原料入手・保管管理の活動状況
- (18)ウイルス等の除去・不活化工程の製造管理：手順書に基づくウイルス等の不活化に係る工程の製造

管理の活動状況

- (19)原料取り扱い管理：手順書に基づく原料の取り扱い管理の活動状況

放射性医薬品の場合：一般の確認項目に次の項目を追加した。

- (17)放射性原料入手・保管管理：手順書に基づく放射性原料の入手・保管管理の活動状況
- (18)放射線被曝確認管理：手順書に基づく製造に係る職員の放射線被曝確認管理の活動状況
- (19)放射性物質廃棄管理物：手順書に基づく放射性物質の廃棄管理の活動状況

#### (4)チェックリスト小項目のチェックポイント

本節では、小項目に従って、どのような考えで何をチェックするのかをいくつかの事例で説明する。

チェックリストの例として、管理監督サブシステム(品質システム)の「組織」及び「品質マネジメント構築文書」並びに包装・表示サブシステムの「表示材料」に関するチェックリストを表4～6に示す。

中項目「管理監督サブシステム(品質システム)の『組織』」の第2小項目は、「製造業者等は、製造所ごとに製造管理者の監督の下に製造部門及び品質部門を置いていること。」の趣旨で設定した。IHGMP省令では、製造管理者が行うべき業務として、製品の製造所からの出荷の可否の決定、バリデーション・自己点検・教育訓練が適切に行われていることの確認、製造受託業者の製造管理及び品質管理が適切に行われていることの定期的確認、苦情処理及び回収処理に係る業務が規定されていた。これに対し平成17年4月1日付で施行された現行GMP省令では、これらの業務は品質部門の業務として規定されている。品質部門の業務は、(1)IHGMP省令で製造管理者が行うべき業務として規定されていた製造所からの製品の出荷の可否の決定及び製造管理及び品質管理の状況の管理監督に関する業務、ならびに(2)品質管理責任者の業務として規定されていた原料・資材・中間体・製品の試験検査に係る業務に大別できる。これに従って品質部門の組織も、それぞれの業務に対応できるように設定すべきである。上述の趣旨により、中項目「組織」の小項目は、製造所の製造管理及び品質管理に関する考え方が規則要件に合致していることの確認を目的として設定した。

中項目「管理監督サブシステム(品質システム)の「品



表4 管理監督サブシステムの「組織」に関するチェックリスト

大項目1：システム名称：管理監督システム(品質システム)			
中項目1-1：組織			
小項目	根拠条項	判定結果	
1-1-1	製造業者等は製造所における製品の製造管理及び品質管理を行っていること。	省令第3条-2	
1-1-2	製造業者等は、製造所ごとに製造管理者の監督の下に製造部門及び品質部門を置いていること。	省令第4条	
1-1-3	品質部門は、製造部門から独立していること。	省令第4条-2	
1-1-4	製造管理者は製造・品質管理業務を統括し、その適正かつ円滑な実施が図られるよう管理監督していること。	省令第5条一	
1-1-5	製造管理者は品質不良その他製品の品質に重大な影響が及ぶおそれがある場合、所要の措置が速やかに採られていること及びその進捗状況を確認し、必要に応じ、改善等所要の措置を採るよう指示していること。	省令第5条二	
1-1-6	製造業者等は、製造管理者が業務を行うに当たって支障を生ずることがないようにしていること。	省令第5条2	
1-1-7	製造業者等は製造・品質管理業務を適正かつ円滑に実施しうる能力を有する責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切に置くこと。	省令第6条	
1-1-8	製造業者等は、責任者を、製造所の組織、規模及び業務の種類等に応じ、適切な人数を配置していること。	省令第6条2	
1-1-9	製造業者等は、製造・品質管理業務を適切に実施しうる能力を有する人員を十分に確保していること。	省令第6条3	
1-1-10	製造業者等は、製造・品質管理業務に従事する職員(製造管理者及び責任者を含む。)の責務及び管理体制を文書により適切に定めていること。	省令第6条4	
1-1-11	品質部門は、品質に係るすべての事項に関与していること。	GMP指針2.20	
1-1-12	品質部門の責任において行うべき事項のうち主なものについては、品質部門の独立性の観点から委任しないこと。その責任において行うべき事項は文書化され、かつ、以下の事項を含んでいること。 1) 製品等及び資材の受入れ又は次の工程での使用に係る合否判定のための体制を確立し、維持すること。 2) 製造所からの出荷可否決定に当たっては、該当するロットの重要工程に係るすべての製造指図書、製造記録及び試験検査室管理記録を照査するものとする。こと。 3) 製造管理基準書、衛生管理基準書及び製造指図書原本を承認すること。 4) 製品の品質に影響を及ぼすすべての手順を承認すること。 5) 自己点検の結果を確認すること。 6) 原料の供給者との品質面の契約事項(製造販売業者と当該供給者との取決めに係る事項を除く。)を承認すること。 7) 医薬品・医薬部外品GMP第13条第1項第2号の規定に基づき報告されたバリデーションの計画及び結果を確認すること。	GMP指針2.22	
特記事項			
評価結果			
コメント			

判定結果：「実施している場合は○」「不十分な場合は△」「実施していない場合は×」

表5 管理監督サブシステムの「品質マネジメント構築文書」に関するチェックリスト

大項目1：システム名称：管理監督システム(品質システム)			
中項目1-13：品質マネジメント構築文書			
小項目	根拠条項	判定結果	
1-13-1	品質管理監督システムの構成要素には、医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造管理及び品質管理に必要な業務、それを実現するための組織その他所要の資源が含まれていること。品質管理監督システムの確立に当たっては、品質に係るすべての業務を明確にし、文書化していること。	GMP指針2.11	
1-13-2	製造業者は、効果的な品質管理監督システムを確立し、それを文書化し、実施していること。品質管理監督システムの確立及び維持に当たっては、管理監督者及び製造に従事する職員が積極的に関与すべきであること。	GMP指針2.10	
特記記事			
評価結果			
コメント			

判定結果：「実施している場合は○」「不十分な場合は△」「実施していない場合は×」

「品質マネジメント構築文書」では、小項目の冒頭に「品質管理監督システムの構成要素には、医薬品又は医薬部外品に係る製品の製造管理及び品質管理に必要な業務、ならびにそれを実現するための組織その他所要の資源を含んでいること。品質管理監督システムの確立に当たっては、品質に係るすべての業務を明確にし、文書化して

いること。」と記載した。適切な製造管理及び品質管理を実現するためには、製造管理及び品質管理に係る職員のすべてを対象として何を、どのようにして行わなければならないのか、どのような責任を負わなければならないのか等を明確にし、製造管理及び品質管理に係る職員ならびにその他の関係者に開示する必要がある。当小項



表6 包装・表示サブシステムの「表示材料管理」に関するチェックリスト

大項目4：システム名称：包装・表示システム			
中項目4-3：表示材料管理			
	小項目	根拠条項	判定結果
4-3-1	製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせていること。 四 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管すること。 五 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管すること。	省令第10条第4号、第5号	
4-3-2	第5号の製品等及び資材についての「適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し」には、次のことを含んでいること。 エ. 表示材料の入荷の際は、点検した後に保管すること。点検の結果、不適品とされたものについては、すみやかに廃棄等の措置を採ること。 オ. 表示材料は品目別に区分して保管し、それぞれの保管場所にその品目名を表す表示を行うこと。 カ. 表示材料の記載事項に変更があった場合は、変更前の表示材料についてはすみやかに廃棄等の措置を採ること。 キ. 法に基づく記載事項が表示する容器及び被包については、上記エ.～カ.を適用すること。	薬食監麻発第0330001号第3章第3の10(10)	
4-3-3	医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第5号の資材の保管及び出納に係る記録には、施行通知等に規定する事項のほか、供給者の名称及び必要に応じ供給者の識別番号を記載するものとする。医薬品・医薬部外品GMP省令第10条第4号の資材の適否確認に係る記録には、不適と判定した包装資材及び表示物についての最終的な措置の内容も記載していること。	GMP指針5.40	
4-3-4	承認された表示物の原本(マスターラベル)は、ロットごとに製品に使用した表示物(ロットを代表するものを製造記録に添付すること。)との比較のために保管していること。	GMP指針5.41	
4-3-5	製品の特性を勘案し必要な場合には、包装資材がその使用目的に適していることを保証するために使用前に洗浄、滅菌等を行っていること。また、必要に応じ清浄度等を維持するために適切に管理していること。	GMP指針8.20	
4-3-6	表示物は、許可された職員のみが出入りできる保管場所において、保管していること(他の方法により同等の管理を行うことができる場合においては、この限りでない。)	GMP指針8.30	
4-3-7	表示物の記載事項には、製品の名称、ロット番号、数量並びに必要な応じ有効期間、使用期限又はリテスト日及び保管条件を含んでいること。	GMP指針8.31	
4-3-8	表示物の発行、使用及び返却の各数量を確認し、表示物を貼付した容器又は被包の数と、表示物の発行数との間に不一致が生じた場合には、原因の調査を行い、その調査結果について品質部門に報告し、その承認を受けていること。	GMP指針8.32	
4-3-9	ロット番号又はロットに関連するその他の事項が表示された資材の余剰分については、すべて破棄すること。ロット番号その他ロットに関連する事項が表示されていない資材の余剰分であって、返却され再使用等がなされるものについては、混同を防止し、混同がなされていないことを適切に確認し得る方法により保管していること。	GMP指針8.33	
4-3-10	旧版の表示物及び使用することが許された期間を過ぎた表示物を破棄していること。	GMP指針8.34	
4-3-11	表示物への記載事項の印刷又は包装資材へのロット番号等の印刷に用いる印刷機については、製造指図書において指図された事項のすべてが印刷されるように管理していること。	GMP指針8.35	
4-3-12	特定のロット用に発行した表示物については、製造指図書上の規格に適合し、適切に表示がなされていることを検査し、その結果について記録を作成し、これを保管していること。	GMP指針8.36	
4-3-13	表示に係る作業において使用した表示物を代表する表示物を、表示に係る作業記録の一部として製造記録に添付していること。	GMP指針8.37	
特記事項			
評価結果			
コメント			

判定結果：「実施している場合は○」「不十分な場合は△」「実施していない場合は×」

目は、製造所の製造管理及び品質管理に関する職員の業務・責任などを明確にしていることを確認するのが目的である。

中項目「包装・表示サブシステムの『表示材料』」には、次の小項目を設けた。

- 1) 製造業者等は、製造部門に、手順書等に基づき、次に掲げる製造管理に係る業務を適切に行わせている

こと。

- 2) 製品の資材についてロットごとにそれが適正である旨を確認するとともに、その結果に関する記録を作成し、これを保管していること。  
3) 製品等についてはロットごとに、資材については管理単位ごとに適正に保管し、出納を行うとともに、その記録を作成し、これを保管していること。



医薬品がその意図、目的のとおり正しく使用されるためには、医薬品の名称、製造番号、使用期限等の情報を医薬品の使用者へ正確に伝えなければならない。製品の資材には医薬品の名称その他の情報を正しく表示すべきであり、製品と同様に適切に管理しなければならない。当小項目は、製造所での資材管理の方法を明確にしていること、およびその手順に従って資材管理を適切に行っていることを確認するのが目的である。

上記以外の小項目はすべて、ここに説明した考え方と同様の観点と目的から設定した。

### 3 今後の研究

平成17年度厚生科学研究報告書でGMP査察のシステム制度適用基準とGMP査察ガイドラインならびにチェックリストの提案内容が公表された時点から、提案したチェックリストを改良し、行政担当者がさらに使用しやすく、査察を受ける側がさらに理解しやすい内容にすることが必要との情報が関係者から寄せられている。このため研究班では、チェックリストによる適合性調査で確認すべき文書や資料など等を具体的に記載したGMP査察メモの作成について検討中である。

本来、GMP適合性調査は、GMP適合が確認されている企業を対象とし、当初の適合確認以降に、不備事項があるかどうかを調査することを目的としている。したがって、本来の目的に叶う内容の充実、使用時の利便性、調査内容の具体性をいっそう向上させることに加えて、製薬企業が自己点検で使用できる内容に改良することが今後の検討課題になる。

チェックリストやGMP査察メモの最終案が公表された段階では、世界各国からさまざまな評価や批判を受けることが想定できる。例えば米国FDAでは、チェックリストと同じような査察マニュアルが用意されており、FDAのウェブサイトで公開されている。このマニュアルには、システムの査察手順や注意事項が詳細に規定されている。チェックリストや現在研究中の査察メモでは、査察内容や評価の透明性を確保することを意識することがGMP適合性調査の国際化で重要なことの1つになる。

PIC/Sなどの動向から推測するにすぎず、医薬品製造にかかわる相互査察認証協定が多くの査察担当当局の間で締結されるようである。PIC/Sは、EU諸国におけるGMP査察結果の共有化などを推進する組織として運営されてきたが、最近では、EU枠外にも加盟国が広がっている。米国、アルゼンチン、タイなど8カ国の行政当局

が現在加盟申請中であり、台湾や韓国、サウジアラビアの行政当局も加盟申請を予定しているとの報道がある。EMEAはGMP査察サービスグループ2007年作業計画で、PIC/Sと相互に関係する分野について共同作業を継続実施し、査察手順や関連事項の同等性または調和を図り、共同体による査察関連の資源を効率よく使用すること、特に、品質リスクマネジメントの分野における教育訓練の強化を合同実施すること、ならびに日本とのGMP査察相互認証協定では、適用範囲を拡大すべく作業中であることなどを報告している。日本は、EUとGMP相互承認協定を2001年に締結しており、準備期間を経て2004年から運用が開始されている。ただし現時点では、経口剤と外用剤のみが協定の対象で、無菌製剤や生物学的製剤などへの協定の拡大は進展していない。

世界各国の規制やガイドラインの内容も変化しつつある。中央アメリカのグアテマラ、コスタリカ、エルサルバドル、ナイジェリア、ホンデュラスは、2006年10月から11月にかけて医薬品GMP規則をそれぞれ新規に公布した。2006年11月にオーストラリア医療用製品管理庁(TGA)は、国外医薬品製造業者のGMP適合に関するガイドライン第14版を発表した。このガイドラインでは、国外製造業者は、TGAへ提出したGMP適合の証拠とは無関係に、TGAが国外製造業者を査察する権利を保有している旨が宣言されている。2006年12月には、カナダ保健省がGMPガイドライン改訂ドラフト版を発表した。この改訂版では、ペニシリン類、セファロsporin類のほか、洗浄バリデーションや不活化手順が設定できないステロイド類、細胞毒性物質もしくは病原性を有するおそれのある薬物などの生理活性の高い薬物では、自己完結型の施設を必要とする条項が新設された。

研究班では、これらの動向を視野に入れ、GMP適合性調査の手法や評価基準を世界各国に通用する内容にする検討が必要と推測する。そのためには、今まで以上に関連情報を入手し、それを消化・活用し、本来の目的が効率よく達成できることが、今後の大きな課題となる。同時に、医薬品医療機器総合機構や地方庁が従来の薬事監視の考えを再考し、適合性調査権者としての立場をしっかりと認識した上で、システム査察やチェックリスト、さらにはGMP査察メモのあり方、内容、詳しさなどを課題として、それぞれの立場から建設的な意見をあげ、研究班と一体となって成果をまとめ、公表し、さらにそれを査察業務に活用し、世界を見据えたGMP査察に係る品質保証体制に取り組みされることを期待する。 ◯





# システム査察について

Systems based Inspection on  
Compliance to GMP Regulation

小野薬品工業株式会社 生産物流本部 品質監査部

伊井義則

YOSHINORI II

Ono Pharmaceutical Co., Ltd.

## はじめに

厚生労働科学研究(GMP査察の方針・手法に関する研究)の成果物であるシステム査察をベースとした「GMP/QMS調査要領について」(薬食監麻発第1130002号)が、平成17年11月30日に通知された。本通知を受けて、今後、製造所に対するGMP適合性調査の手法はシステム査察に移行していくものと考えられる。しかし、システム査察と従来の査察は、どこがどう違うのかなどの疑問の声も少なくなく、システム査察への移行をスムーズに行い、本当に「患者等の利益に繋がる査察」を実現するためには、査察側・被査察側ともにシステム査察の考え方・目的等を正確に把握する必要があると考える。そのため、厚生労働科学研究報告書には記載されていないが、厚生労働科学研究班で検討・討議された事項も含めてシステム査察の考え方・目的等について紹介する。

また、提案しているシステム査察は、行政GMP査察のみならず、製造販売業者による製造所へのGMP監査にも応用できるものとする。

## 1. システム査察の背景

### (1) 厚生労働科学研究

平成17年4月に実施された薬事法の大改正により、GMPの位置付け・要求事項やGMP査察の対象範囲などが大きく変化した。また、医薬品の製造技術・管理の高度化やグローバルスタンダードに基づく品質保証体制等、医薬品を取り巻く環境なども大きく変化している。この

ような変化に対応し、適正な品質の医薬品を恒常的に製造できる体制をより強固とさせ、かつ、そのことを国際的にも示せるようにするためには、従来のままの査察手法では十分には対応できないと考えられた。そのため、平成15年より「GMP査察の方針・手法」に関する厚生労働科学研究\*が開始された<sup>1-3)</sup>。研究班としては行政関係者のみならず、製薬企業等のGMP関係者の参画を得て、従来査察の現状と課題等の解析から開始し、種々の検討・議論を踏まえて、システム査察なる新しい概念に基づく査察手法を提案した。

\*厚生労働科学研究班について

主任研究者：国立医薬品食品衛生研究所薬品部長  
青柳伸男氏

分担研究者：国立医薬品食品衛生研究所薬品部室長  
楡山行雄氏

研究班リーダー：参天製薬研究開発本部長・西畑利明氏

### (2) 従来査察

従来の査察手法では、品目ごとにGMP適合性を評価し、その結果として査察対象品目・対象ロットの品質の適否を判定することが想定されていたといえるが、例えば、100品目の製品を製造している製造所に対しては100品目すべての調査を要することにもなりかねない。そのような調査方法では調査に相当な頻度と時間を要し、査察側・被査察側の負担が極めて大きくなる。一方、査察内容は重複や繰り返しが多くなり、効率化や査察効果の観点からも望ましい調査手法とは言えない。特に、すでに基本的なGMPシステムが構築されている製造所に対して、こうした査察を繰り返すことは妥当性や必然性が乏しいと考える。



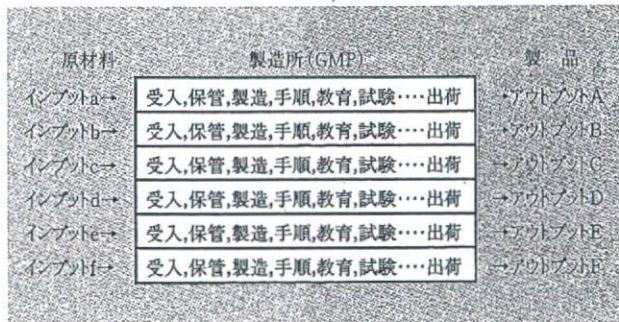


図1 従来査察の概念図

従来の査察手法は、製造品目の1つひとつをペリフィケーション(1品目ごとに確認するものであり、1品目の調査結果がよいからといっても、他品目の調査結果がよいかどうかはわからないとの考え方)として調査する手法であるとも言える。その概念を図1に示した。こうした査察方法は、査察対象品目が特定されていたり、当該製造所において製造実績のない新規製造品目について査察を行うような場合には妥当な方法である。

しかしながら、過去の製造実績や査察結果から基本的なGMP実施体制が構築されていると見なされる製造所について、なお従来査察の手法を採ることは、品目数に応じて同じような内容の調査を繰り返すことに止まることも容易に理解できるものと考ええる。

### (3)システムとは

システムとは広辞苑で「複数の要素が有機的に関係しあひ、全体としてまとまった機能を発揮している要素の集合体。組織。系統。仕組み」と定義されている。一方、製造所で製造される品目の処方、製造方法・条件、試験方法等は、品目ごとに異なっており、さらには、原材料や製品の保管条件、作業着更衣基準等も異なっている場合もある。しかし、GMPを製造所における医薬品の品質保証システムとして見れば原材料の受入、保管管理、製造、包装・表示、試験検査、保管・出荷、基礎的重要管理という品目に依存しないサブシステムで構成・運営されていると見なすことができる。その概念図を図2に示す。さらに、システムの概念を製造所全体に当てはめると図2に示すように、製造所に入荷するものは原材料(インプット)、出荷されるものは製品(アウトプット)、GMPは製造工程を管理することでアウトプットたる製品品質を保証するためのシステム(複数のサブシステムから構成)と単純化・対象化できる。

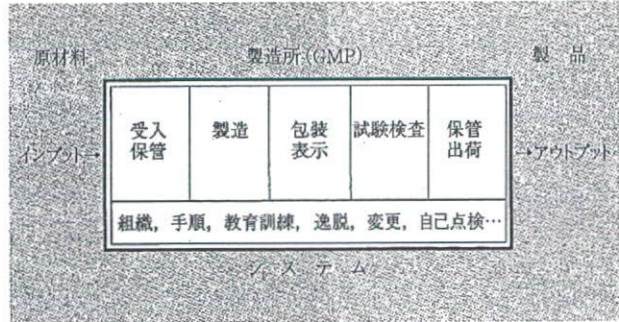


図2 GMPをシステムとして見た概念図

## 2. システム査察

### (1)従来査察との違い

GMPを品質保証システムとして見なすことにより、査察手法としてシステム査察を選択することが可能となる。システム査察は、システムとしての構築性・機能性を的確に調査することで、品目そのものを調査する必要性は減少すると考える調査手法である。従来査察は、製造品目の1つひとつをペリフィケーションとして調査するのに対して、システム査察は製造所の製造管理・品質管理等をバリデーション(当該製造業所の製造管理・品質管理等の構築性・機能性等を調査する手法であり、構築性・機能性が適切であれば当該製造業所で製造されるすべての品目も品質は適切に確保されているとの考え方)として調査する手法とも言える。また、米国FDAではすでにシステム査察を導入しており、EUにおけるGMPの定期的な査察も製造所におけるGMP適合性評価(GMP Compliance)という観点から実施されている。GMP査察の国際的なハーモナイズの観点からも従来査察からシステム査察への速やかな移行が望まれる<sup>4)</sup>。

システム査察の考え方について構造設備を例にして具体的に説明する。例えば、打錠機、高圧蒸気滅菌器、HPLCの3つの機器は、その使用目的・仕様・機能等がまったく異なっている。しかし、システムとして見れば、どのような機器であっても普遍的な取り扱い(管理)が可能となる。すなわち、機器の仕様・機能等の要求仕様を明確にして、意図した仕様・機能を有する機器が設置され、その仕様・機能が継続的に維持されていることがポイントであり、システム査察においては、個別の機器の使用目的・仕様・機能等の違いにとらわれず評価することができる。



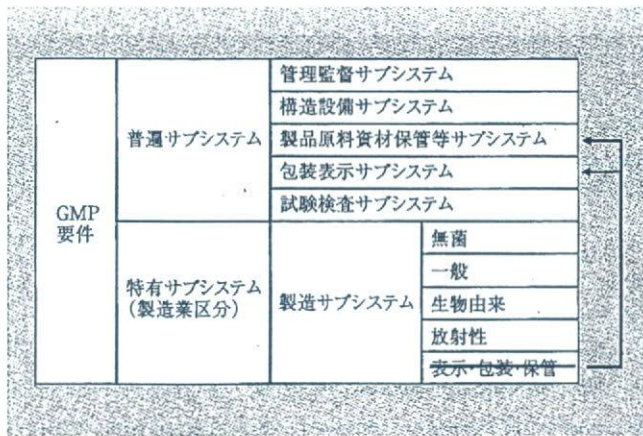


図3 システムの分割

## (2) システムの分割

GMPを1つのシステムとして調査するよりも複数のサブシステムに分割することで調査が容易になるため、GMP要件を複数のサブシステムに分割することとした。GMP要件をどのようなサブシステムに分割するかは極めて重要な事項であり、種々の分割モデルを検討した。日本の製造業許可区分制度(無菌、一般、生物由来、放射性、表示・包装・保管の5つの区分)と国際的整合性の両立を図り、GMPという1つのシステムを図3に示すように分割した。

まず、GMP要件を「製造業許可区分に関わらないサブシステム」である普遍サブシステムと「製造業許可区分に関連するサブシステム」である特有サブシステムに2分割した。普遍サブシステムは管理監督サブシステム、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、包装・表示サブシステム、試験検査サブシステムの5つに分割される。特有サブシステムは、製造サブシステムに該当し、製造業許可区分に準拠して、無菌、一般、生物由来、放射性、表示・包装・保管の5つに区分した。しかし、表示・包装・保管に関しては、普遍サブシステムである製品原料資材保管等サブシステム、包装・表示サブシステムに包括できるため、製造サブシステムとしては無菌、一般、生物由来、放射性的の4つのサブシステムとした。例えば、錠剤等の非無菌製剤を製造する製造業者の場合は、管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、包装・表示、試験検査、製造(一般区分)の合計6つのサブシステムが調査対象となる。

### 各サブシステムの概要

各サブシステムの概要説明に入る前に、各サブシステムの関係について紹介する(図4)。

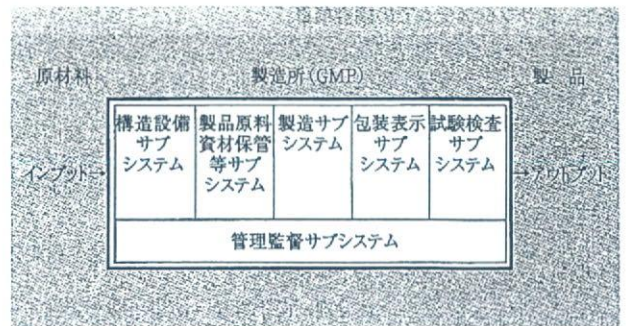


図4 各サブシステムの関係

管理監督サブシステムがGMPの中核サブシステムとなり、残りの5つのサブシステムの構築性・機能性をチェックする。また、管理監督サブシステムは、5つの各サブシステム間の連携が適切に実施されているのかについても確認する。以下に各サブシステムでの調査項目の概要を示す(表1)。なお、各サブシステムの詳細やチェックリストに関しては本誌臨時増刊号<sup>9)</sup>を参照されたい。

## (3) システム査察の実際

### ① 調査品目

管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、包装・表示、試験検査等のサブシステムは品目に依存しない普遍



表1 各サブシステムでの調査項目

組織	組織、製品標準書、文書管理、出荷管理、変更管理、逸脱管理、品質情報、品質不良(苦情)、自己点検、回収処理、GMP教育訓練、製造販売業者との合意事項の遵守、品質方針、品質マネジメント構築文書、製品品質の照査、継続的改善(リスクマネジメント)、傾向分析、原材料バッチ、監査、経営トップの参画、内部監査、技術移転、ISO9001で求められている品質マネジメント等を企業努力項目(法的要件)として含めている。なお、企業努力項目は査察対象ではなく確認対象であるため、当該確認項目に問題が確認されたとしても推奨事項となり指摘事項とはならない。
施設設備	手順書、記録書、図面管理、建屋・施設(作業室を含む)および施設と適格性確認(製造用水、製造設備、空調設備)、設備・機器管理(メンテナンス)、コンピュータ管理、校正、原水管理、空調管理、遮光管理、出入り回管理、構造躯体管理、衛生管理、防虫・防そ管理
設備管理	手順書、記録書、受け入れ管理、区分保管管理、表示管理、出納管理、不合格品管理、施設および設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、衛生管理、環境管理、防虫・防そ管理、出荷作業、教育訓練
試験管理	手順書、記録書、作業前確認、表示材料管理、工程管理、汚染・混同防止、施設および設備の適格性確認、設備・機器管理、校正、衛生管理、作業着管理、動線、ゾーニング(区分)、防虫・防そ管理、環境管理、バリテーション教育訓練
試験管理	手順書、記録書、検体採取、施設および設備の管理(試験検査設備、装置の適格性評価、校正ならびに試験検査方法の適格性評価)、設備・機器管理、校正、試薬・試液、標準品管理、試験用水管理、試験動物管理、試験検査結果判定、逸脱管理、合格ラベル、情報管理(情報管理の意味：合格情報を保管管理担当者に伝達する場合)、参考品管理、衛生管理、安定性試験、バリテーション(分析法バリテーション)、委託試験管理、教育訓練、試験室環境管理、微生物試験管理、無菌試験管理
試験管理	手順書、記録書、製造指図書、記録書管理、作業前確認、工程管理、異物混入・汚染・混同防止、設備・機器管理、校正、動線、ゾーニング(区分)、防虫・防そ管理、作業着管理、衛生管理、環境管理、微生物学的モニタリング、バリテーション、教育訓練それぞれに係る活動状況を調査 無菌医薬品、「一般」の確認項目+エンドトキシン管理、培地充填試験、清浄化(サニタイズ)、浮遊塵埃管理、滅菌管理、消毒剤管理
試験管理	「一般」の確認項目+エンドトキシン管理、培地充填試験、清浄化(サニタイズ)、浮遊塵埃管理、滅菌管理、消毒剤管理
試験管理	「一般」の確認項目+原料入手・保管管理、ウイルス等の除去、不活化工程の製造管理、原料取り扱い管理
試験管理	「一般」の確認項目+放射性原料入手・保管管理、放射線被曝確認管理、放射性物質廃棄管理物

的なサブシステムであるため、品目を特定しないでサブシステムの構築性・機能性について調査する。また、製造サブシステムについても品目を特定することなく、許可区分ごとに調査すべきとの考え方もあるが、リスクの高い品目は、リスクの低い品目に比べてより高い管理レベルが要求されると考える。そのため、リスクの高い品目を選定・調査し、リスクの高い品目の管理レベルが良好であれば、他の品目の管理レベルも良好であると判断することは合理的であり、患者に対するリスクの観点からも望ましいと考える。

次に品目のリスクの高さを評価する方法について紹介する。単純な工程より複雑な工程の方がリスクが高い、含量に関しては極低含量品目の方がリスクが高いなどの項目も容易にリスクの大小の判別がつくと考える(表2)。ただ、項目ごとのリスクから品目としてのリスクを算出する方法が難しく、各リスクの重み付けによる評価方法などが提案されているが、本研究では厳密なリスク評価にとらわれる必要はないと判断しており、誰も

表2 リスクの大小判別

工程の複雑さ	複雑	単純
含量	極低	高
放出性	徐放性	速放
製造設備	新業	長期製造品
衛生管理	高活性	緩和
逸脱の発生頻度	未	調査済み
逸脱	有	無

が納得できる絶対的な評価方法は存在しないと考える。そのため、各リスクを総合的に判断した上で、調査対象品目を選定することが現実的であり、かつ十分と考える。重要なことは、調査対象品目を選定した根拠を文書化することであると考える(選定根拠の明確化)。

②調査方法

調査方法を品目に関連しない管理監督サブシステムの逸脱を事例として調査方法の一例を示す。

- ・逸脱処理に関する手順書が、GMPの文書規定に従い策定され、承認され、管理されていることを確認



する。

- ・製造所全体で一定の期間に発生した逸脱リストを確認する。
- ・再発防止のための措置を実施した逸脱を数件、ピックアップする。
- ・逸脱処理に関する手順書を見ながら、ピックアップした逸脱事例が手順通りに処理されているかを確認する。合わせて、手順の内容が適切かの調査も行う。

#### (4) システム査察のメリット

査察の目的は大きく2つあると考えられる。第1の目的は、法的な要件を満たしているかの確認(製造所が製造業許可の要件である構造設備規則に適合していること、全品目のGMP適合性が確保されていること)であり、第2の目的は、査察で確認された指摘事項を製造所に改善させることであると考えられる。従来査察からシステム査察に移行することにより、2つの目的をより高いレベルで達成することが可能となると考える。

##### ①第1の目的でのメリット

薬事法を厳密に解釈すると製造所で製造されている全品目のGMP適合性を定期的に確認する必要がある。例えば、100品目を製造している製造所を従来の査察手法で調査する場合、100品目のGMP適合性を確認する必要があるが、実際に100品目のGMP適合性を確認することは極めて難しいと考える。一方、システム査察は、製造所のGMPというシステムの適格性を確認するため、製造品目数に依らず、当該製造所の全品目を調査対象とすることに相当する。そのため、システム査察への移行は、より遵法精神にかなうものとなり、かつ、行政の負担も軽減できると考える。

##### ②第2の目的でのメリット

従来の査察では品目に着目した査察の意味合いが強い。そのため、指摘事項の波及効果が限定的になる傾向が否定できない。一方、システム査察での指摘事項は、特定の品目や対象に限定されるものではなく、システムそのものに対する指摘事項になるため、1つの指摘事項による波及効果が期待され、査察の効果を高めることが可能となると考える。

##### ③製造所にとってのメリット

遵法精神の徹底の観点から製造所の全品目のGMP適

合性を確認している地方庁がある。正しいアプローチの1つである。しかし、品目数の非常に多い製造所では相当な頻度・期間にわたって査察への対応が必要となり、大きな負担となっているケースもあると聞いている。システム査察に移行することにより、適正なGMPを運用している製造所であれば、査察に対する負担は大幅に軽減でき、製造所としてのメリットも大きいと考える。

#### (5) システム査察での指摘

##### ①指摘に対する考え方

長年にわたる行政指導により、行政が手取り足取りして製造所を指導する時代は過ぎ去ったし、そこまでの必要性はほぼなくなったと考える。しかし、品質保証に対する考え方や要求レベルは時代とともに変化していくため、製造所で改善が必要な事項がなくなることはないと考える。一方、限られた日数で実施される査察で製造所が有する問題点をすべて検出し、改善させることは事実上、不可能であり、そのようなことを行政に求めることは本末転倒なことと考える。

システム査察での指摘の考え方は、もぐら叩きのな事項に1つひとつ対応するのではなく、品質保証システムとしてのGMPの問題点を検出し、製造所自らの管理監督システムの機能により、製造所に潜在する問題点を検出・改善させていくことを促すものである。そのため、製造所は、1つの指摘事項に対して水平展開を行うことのみならず、その指摘事項の背景・考え方を十分に理解して他の事例にも展開できないか意識すべきである。

##### ②システム査察の指摘例

試験検査室に設置されている噴射ビン(精製水用)の表示における指摘の事例を以下に示す。

(i)噴射ビンには内容物を表示する手順となっておらず、設置されているすべての噴射ビンに精製水の表示がまったくない。⇒試験検査システムに問題がある。

または、試験検査システムに問題があることを管理監督システムが確認できていない(自己点検の不備)と見なせば⇒管理監督システムに問題があるとなる。この場合の指摘事項は、製造所にあるすべての噴射ビンには内容物を表示しなさいとなる。

(ii)噴射ビンには内容物を表示する手順となっていたが、精製水の表示がない噴射ビンが多数、確認された。⇒管理監督システム(教育訓練)または試験検査システム(教育訓練)に問題がある。



(iii)噴射ビンには内容物を表示する手順となっていたが、精製水の表示がない噴射ビンが1本程度、確認された。→ケアレスミス(口頭注意)。

ただし、(iii)の事例が標準品に貼付しているラベルにリテスト日(使用期限等)が記載漏れしている場合は口頭注意ではなく、指摘事項とすべきと考える。要は、確認された問題点が製品品質に与えるリスクの大きさに応じて、口頭注意か指摘事項かを切り分けるべきである。

査察は手段であって目的ではなく、指摘も手段であって目的ではない。意味があり、効果の高い指摘を行うべきである。

### (6)システム査察と従来査察の選択

薬食監発第1130002号で通知されたシステム査察は、新しい概念に基づいた調査手法であり、効率化や査察効果の点で従来査察より優れた手法である。しかし、調査手法は、調査対象である製造所の現状(過去の調査結果、回収の有無等)や調査の目的(定期適合性調査、69条調査、特別調査等)等によって選択されるべきであり、システム査察のみの実施を求めるものではない。製造規模が小さく、製造品目数が非常に少ない製造所に対しては従来査察の方が適している場合もあると考える。

## 3. まとめ

GMP査察を取り巻く環境は大きく変化しており、従来の査察手法のままでは、GMP査察が十分に機能できなくなる可能性があった。本研究では、従来GMP査察の問題点を直視した上で、現状の問題点を克服するために査察手法の抜本的な見直しを行い、国際的なハーモナイズにも対応できるシステム査察を立案した。しかし、提案したシステム査察が「患者等のため」の査察手法となるためには、査察側・被査察側ともにシステム査察の本質を十分に理解する必要があると考える。そのため、従来査察とシステム査察の違いなどを列挙する(承認申請に係わる適合性調査等を除く)。

- ・GMP査察は、GMPからの乖離があるかを調査し、必要に応じて改善を実行させることであり、GMP査察の本質は不変である。
- ・システム査察もGMP査察であり、調査すべき確認事項自体は従来査察とまったく同一である。
- ・従来査察は、「GMP乖離事項(指摘事項)そのものに焦点を当てた」の要素が強い調査手法であり、システム

査察は、「システムのどこが問題で、GMP乖離事項(指摘事項)が発生したのか」の要素が強い調査手法である。要は、システム査察は対症療法的な指摘の仕方ではなく、原因療法的な指摘の仕方が必要である。

- ・従来査察とシステム査察の決定的な差異は、調査の手法(品目にとらわれず、システムに着目)と指摘の方法(指摘の仕方、波及範囲)である。

## 4. 査察全般に対する私見

下記内容は、本厚生労働科学研究とは関係のない、まったく私的な意見であるが、関係者の方の参考となればと考える。

### ①査察の意味

GMP査察の意味などは法的に明確になっており、議論の必要性はない。また、GMP査察の効果の最終的な受益者は、患者等であることは言うまでもない。さらには、GMP査察は査察を行う側・受ける側ともに、Win-Winになるべきと考える。もし、品質保証上の問題が発生した場合は、製造業者、場合によっては行政までも責任を問われる。このような品質保証上の問題の発生を未然に防ぐためにGMP査察は実施されているものであり、査察側・被査察側ともに両者の利害は一致するはずである。被査察側は、自らが構築したGMPというシステムを査察側に対してわかりやすく説明・提示できるように種々の努力をすべきである。

一方、査察側は、GMPというシステムを製造所の自らの力で向上できるようにするため、製造所の責任者等の知識・考え方を向上させるような姿勢をより強めることが必要と考える。そのためには、ラップアップの時間を十分に確保して、指摘事項の背景等を説明し、今まで以上に製造所の責任者等との議論を十分に尽くす必要があると考える。

### ②指摘に対するコメント

システム査察への移行に伴い、「行政は許可を与えた製造所がGMPというシステムを適切に構築、機能していることに対して責を負うものであり、個々の品目(さらには、個々の製造ロット)の品質は製造所(製造業者:最終的には製造販売業者)が責を負う」との考え方を明確に認識すべきと考える。この認識に立って、査察官は、システムにおける問題を検出し、製造所の管理監督システムをうまく稼働させることに入力すべきであって、品



質保証に影響しないような非常に詳細な事項の検出に  
入力すべきでないとする(軽微な指摘であり、システム  
の根幹に係わらないような事項であれば、口頭注意にと  
どめるとの意味)。限られた査察時間をGMPというシス  
テムに問題がないかを検出し、問題が確認された場合は、  
システムの改善を指示することを入力すべきと考える。  
繰り返すが、システム査察では対症療法的な指摘の仕方  
ではなく、原因療法的(含む、水平展開)な指摘の仕方  
が必要である。

### ③一変・軽微の切り分け調査のポイント

承認書の一変・軽微の切り分けが適切であるかは、  
GMP適合性調査等の査察時に確認することになってい  
るが、一変・軽微の切り分けが非常に難しい事例がある。  
事実、当該製剤を熟知している関係者間でも意見が分か  
れることも少なくない。そのような微妙な事例について  
は、変更管理そのものが適切に実施されているのであれ  
ば、一変・軽微の切り分けの是非については追求するこ  
とは避けるべきと考える(製品品質に対するリスクが実  
質的にはないため調査が不要との意味)。明らかに一変  
に該当する事例を軽微として扱っている場合のみ、指摘  
事項として扱うべきと考える。

### ④査察官の在任期間

米国FDAでは、GMP査察官の在任期間が非常に長く、  
査察歴20年になる方も珍しくないと聞いている。一方、  
日本でのGMP査察官の在任期間は非常に短く、査察官  
の知識・経験の蓄積や継承が難しかったり、専門性の高  
い査察官が育ちにくいなどの事態も危惧される。特に、  
システム査察に移行した場合、査察官に求められる資質  
や適格性も、より高度なものになると考える。当然、行  
政も査察官の育成に力を注いでおられるが、システム査  
察の効果・メリットを最大限に発揮させるためには、査  
察業務の専門性等に配慮した査察官制度の根本的な見直  
しが望まれる。

### ■参考文献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 石井勇司：品質保証システムとしての医薬品GMPへの適合性  
評価に係わる一考察，PHARM STAGE，6(8)，1-7，2006
- 5) 三宅正一，他：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)，25-37，  
2007