

200830009A

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

平成 20 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成 21 年 (2009) 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	四方田千佳子	1
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 (規制管轄当局の GMP 査察に関わる研究：システム査察実施シナリオの提 案について)	檜山 行雄	7
	別紙 1 整合性検討会報告資料		
	別紙 2 システム査察実施シナリオ		
	別紙 3 GMP 査察報告書		
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	浅井 英規	31
	添付資料 1 医療機器製造業者の品質管理監督システム調査についての提言		
	添付資料 2 通知「GMP/QMS調査要領について」の見直し提言について		
	添付資料 3 QMS監査技術文書(J-QSIT)		
	添付資料 4 法的監査報告		
	添付資料 5 医療機器製造業者の品質マネジメントシステムの法的監査のための指針 パート 1：一般要求事項		
3.	経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案に関する検討	四方田千佳子	36
	添付資料 1 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案		
	添付資料 2 経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針の Q & A (案)		

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、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する研究においては、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 20 年度は、研究の情報整理を行い、リスク評価に基づいたシステム査察の考え方やその実施方法、また、査察実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載などを体系化した「システム査察実施シナリオ」の検討を実施した。検討を進めるにあたり、都道府県・機構の調査担当で構成される GMP/QMS 調査・監視指導整合性検討会と連携して研究を行い、その成果を「システム査察実施シナリオ」として纏めた。

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しては、QMS の監査に関する監査主体及び監査員の資質の確保、監査手順の確立、監査報告書の共通化による監査レベルの向上とレベルの平準化に関して検討を行った。具体的な監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言書、QMS 監査技術文書（J-QSIT）として詳細な QMS 監査の手法・手順、QMS 監査報告書の提案書を纏めた。

経口固形剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究では、厚生労働科学研究 医薬品製造工程等の変更が品質に与える影響及び品質の確保のあり方に関する研究（平成 13 年～16 年）において作成された経口固形剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）及び Q&A（案）について、薬事法改正及び ICH ガイドライン Q8, Q9, Q10 等によるレギュレーションの状況変化を踏まえて改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。

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

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

A. 研究目的

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する研究では、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、“国民に対し適切な品質の医薬品を供給し、利益を保証する”という主目的を達成すると考えられる。平成 15 年度から厚生労働科学研究「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、17 年施行の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”の提案を行い、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査察メモの研究を行ってきた。チェックリストは、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、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作成を継続してきた。平成 20 年度は、リスク評価に基づくシステム査察の体系化に向け、システム査察の考え方やその実施方法、実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載等について取りまとめたシステム査察実施シナリオについて検討した。

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、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並びに合理的な監査手法の開発及び検証とシステム監査手法の具体的な例示及び製造方法等の変更に対する効率的監査手法の確立に取り組むものである。

経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究では、平成 16

年に「経口固形製剤 (通常製剤及び腸溶製剤) の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン (案)」、「経口固形製剤 (徐放性製剤) の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン (案)」及びそれらの Q&A (案) が作成されて以来、薬事行政を取り巻く環境が大きく変わった。薬事法改正 (平成 17 年 4 月施行) により、承認書に具体的な製法が記載されるようになり、また、GMP 適合が承認要件となった。さらには、医薬品の製法に関する ICH ガイドライン、ICH Q8 (製剤開発に関するガイドライン) 及び ICH Q9 (品質リスクマネジメントに関するガイドライン) が平成 18 年 9 月に厚生労働省医薬食品局から通知され、ICH Q10 (医薬品品質システム) の策定プロセスが平成 20 年 6 月にステップ 4 に至っている。このような医薬品の製法に関するレギュレーションの状況変化を踏まえて製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン案及び Q&A 案の改訂を試みた。

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する研究

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。システム査察が導入されない問題点や課題を明らかにし、システム査察が実施されている海外事例 (FDA) を収集した。平成 20 年度は、システム査察実施シナリオの検討を行った。システム査察実施シナリオは、事前準備 (リスクアセスメント利用) → 査察スケジュール (事前資料、査察メモ等を用いての重点項目の整理) → 査察 → 個別の指摘事項のリスト化 → 査察メモ等を参照したシステム毎の纏め → 評価 → 次回の注意事項やリスクの記載 (GMP 結果報告書 (別紙 3) への落とし込みを含む。) など、査察の一連の業務フローを説明したものである。

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）及び米国FDAの監査指針文書を元にして、QMSの監査に関具体的な提言内容の検討を行った。特に、効果的な監査の要点とQMSの監査に関する監査主体及び監査員の資質の確保、監査手順の確立、監査報告書の共通化による監査レベルの向上とレベルの平準化に関して検討を行った。

B-3. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

前ガイドライン案の策定経過、改訂に向けた今後の方向性と解決すべき課題について討議し、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針(案)」（以後、指針案1）及びQ&A(案)（以後、Q&A案1）を作成した。

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する研究

システム査察の詳細な解説や具体的な実施方法等を記述したシステム査察実施シナリオを作成した。本シナリオには、患者等に対するリスクの軽減及び査察資源の効率的配分等のために、リスクベースの概念を含んでいる。

既承認医薬品に係る定期適合性調査では品目毎の調査が求められているため、原則、調査対象製造所で製造されている各品目が調査対象となる。しかし、全品目の全原材料の保管記録、関連する全ての構造設備のクオリフィケーション・校正・定期点検等の記録、全品目の製造記録・試験記録・衛生記録・環境モニタリング記録・教育訓練記録・逸脱記録・変更管理記録等を全て調査することは非常に困難と考える。多くの査察機関は、これまで準システム査察を採用していたが、システム査察は、査察自体のシステム化により査察の品質保証を図るという点で、準システム査察とは異なっている。例えば品目の選定はリスクベースによる明確な根拠付けの基に行われ、その根拠が正式な記録として残される。更に、各品目のGMP適合性を直接的な評価対象とするのではなく、調査対象品目を通じて製造所のGMP適合性の本質を検証す

る。また、最大の差異は、システム査察が査察側のみならず、被査察側の理解に基づいて実施されることである。

システム査察は、選定した品目を通じて製造所のGMP適合性を確認するものであるため、当該製造所が許可を受けている製造業許可区分毎に少なくとも1品目を選定する必要がある。また、製造されている品目の患者に対するリスクの程度は、通常、品目によって異なり、一般的にリスクの高い品目は、リスクの低い品目と比べより高い管理レベルが要求される。工程がより複雑になるほどリスクが高く、含量が微量な品目であるほどリスクが高くなるが、重要なことは、適切な根拠に基づき調査対象品目を選定し、必要に応じてその根拠を査察対象者に示すことである。

GMP要件を査察対象を、まず、「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の2つに分割した。普遍サブシステムはさらに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つに分割した。特有サブシステムである製造サブシステムは、製造業許可区分制度を反映させ、無菌、一般、生物学的、放射性、包装・表示・保管の5つに区分した。しかし、これらのうち表示・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含できるため、製造サブシステムとしては無菌、一般、生物学的、放射性的の4つのサブシステムに区分した。各サブシステムは相互に関連しながら機能し、サブシステムの構築性・機能性及び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ことが求められる。

さらに、GMP適合性調査には、申請に基づいて実施される適合性調査と許可権限者等の判断により実施される調査に分類される。申請に基づいて実施される適合性調査の内、定期調査は、全ての製造所が均等に受ける調査であるが、定期調査以外の適合性調査（承認申請時、一変申請時、輸出用製造時）は、企業活動ベースに基づく調査である。行政査察が製造所としてのリスクの大きさに応じて配分されるべきであり、

行政査察にリスクに基づく調査の要素を加える目的で、システム査察にリスクベースの概念を導入することを提案した。

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

1. 効果的なQMS監査に必要な要件

QMS 監査を実施するための課題として以下の3点が必須であることが明確となった。

- ・ 監査員・監査チームの力量の適正化
- ・ 監査プロセスの明確化
- ・ 監査報告書記載内容の確立

2. 個々の課題に関する検討

1) 監査員・監査チームの力量の適正化

監査員の力量は品質管理監督システム適合性評価の適切性に影響するものであり、各監査権者は適合性評価に重要な影響を与える監査員の資質を確保するため、有効な取り組みの確立及び実施が必須である。

GHTF SG4 指針パート1 9.0 項「資源」9.2 「監査チームの力量」に記載されているように、監査チームは、十分な力量を確保しなければならない。SG4 指針のこれらのセクション等は有効であり、通知等に取り入れることを提言する。

2) 監査プロセスの明確化

具体的な監査内容に関しては GHTF/SG4 指針のサブプロセス監査の要素のみが取り入れられたにとどまりさらなる改善が必要であることが確認された。特に我が国には監査権者が 47 都道府県、12 の登録認証機関、総合機構と複数の監査権者が存在するという事情から、実践に活用できる詳細な設問を含む監査手順を検討し、文書化することは有効であることが明確になった。

本研究では、このために、GHTF/SG4 指針の第2部のサブシステム監査方法を生かし、ISO13485:2003 と QMS 省令の相違点を該当する項目では明確にしつつ FDA の Quality System Inspection Technique の内容に書かれている監査ガイダンス内容の良い点を参考にして、日本版監査技術指針文書 (J-QSIT Japanese Quality System Inspection Technique) を試験的に作成した。

3) 監査報告書記載内容の確立

今回、GHTF 文書「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パート3：法的監査報告」(発行平成19年10月9日)と薬食監麻発第1130005号平成17年11月30日厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「GMP/QMS 調査要領について」を比較し、その差異を明確にした上で、QMS 監査結果報告書(案)を作成した。

C-3. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

薬事法改正(平成17年年4月施行)前には、承認書に具体的な製法が記載されていないため、製法変更時の生物学同等性確認についての法的な規制はなかった。一方、欧米では法的規制があり、製法変更時の生物学同等性を担保する確認がなされている。平成16年に作成された「経口固形製剤(通常製剤及び腸溶製剤)の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン(案)」、「経口固形製剤(徐放性製剤)の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン(案)」及びそれらのQ&A(案)について、レギュレーションの情勢変化を踏まえてガイドラインの改訂を進めた。

臨床試験で有効性・安全性が確認され、新薬として承認されると、生産される製品の品質は、臨床試験で使用された治験薬と同じ状態を維持しなければならない。製法変更のガイドラインでは、経口製剤において、変更のレベルによっては、溶出挙動の同等性のみで無く、ヒト試験による生物学的同等性の確認を行う必要があるとしている。経口製剤の製法変更の程度が小さい場合には、製剤からの有効成分の溶出性は、有効性・安全性の指標となり、製剤の処方、有効成分・添加剤の物性、製法が溶出性に影響を及ぼす可能性がある。

また、本指針第1章緒言には、「開発段階の溶出試験・バイオアベイラビリティのデータから、製法変更しても生物学的同等性が保たれることを示せる場合は、本指針に従って試験しなくとも差し支えない。」と記載し、ICH Q8 で提唱されている Quality by Design の考え方に基づき、製造工程のリスク評価、重要工程が製剤の

品質特性に及ぼす影響等のデータによりデザインスペース (Design Space) を用いて製法記載されている場合、その内容に基づき、生物学的同等性を担保する試験の必要性を決めることも可能である。

前ガイドライン案からの変更点は、以下の通りである。

1) 製法変更しても必ずしも一部変更承認申請が必要となる場合だけではないので、名称を「指針」とし、前ガイドラインでは、「通常製剤及び腸溶製剤」と「徐放性製剤」の2つに分けていたが、内容的にはほぼ同じであるので、まとめて「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針」、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針 Q&A」とした。

2) 既発出の生物学的同等性試験ガイドラインに合わせて、承認後の製法変更が対象であることを明記し、ただし、臨床試験に使用された製剤からの製法変更においても生物学的同等性を担保することは重要なので、Q&A 案1のQ-4に、承認前の変更についても本指針に従った試験を実施することが望ましい旨を記載した。

3) 安定性試験に関する記述は、薬食審査発第0109005号で規定されていることから、削除した。ただし、Q&Aに、溶出の経時安定性の確認が重要と思われる場合には、承認後の実生産ロットで経時的な溶出プロファイルを調べる試験を実施することが望ましい旨を記載した。

4) 製造法にデザインスペースが申請され承認されている場合は、デザインスペース内での変更は変更とみなさない旨をQ&A案1のQ-5に記載した。

5) 製造場所の変更は、レベル1（作業員に対する教育、訓練のシステムが同じ製造場所への移動）又はレベル2（作業員に対する教育、訓練システムが異なる製造場所への移動）とし、レベル2で「製造経験から得られた知識や開発段階で得られた製品に関する知識を有する場合は、別表 注釈 a)の「妥当な理由」に該当し、レベル1の試験を適用できる（Q&A案1のQ-10）。

6) 本指針で示されている溶出試験を適用することが適切でない医薬品については、それに代わる溶出（放出）試験あるいは物理化学試験を行うことができる旨をQ&A案1のQ-30に記載した。

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

査察の真の目的は査察対象である製造所がGMP というシステムを適切に構築・機能・維持できるように導くことである。限られた日数で行われる査察により当該製造所に潜在している全ての問題点を検出しようとするものではない。査察で確認できる事項・対象は限定的であることを認識し、査察結果等を踏まえ、製造所が主体的に製造管理・品質管理等の継続的な改善に努める必要がある。

今後は、「システム査察実施シナリオ」の説明会や事例検討会等を行い、システム査察への移行の推進に寄与したいと考える。

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

QMS 監査を実施するための課題を中心に検討し、提案文書、監査技術指針文書 (J-QSIT)、報告書提案文書を作成した。

監査レベルの維持と共通化のために不足している監査員の力量、資格等の点からの提言として今後の規制改定時にはさらなる監査レベルの向上に向けて活用できるものであると考える

GHTF/SG4 指針第一部に記述のある監査権者の組織管理の重要性も検討された。国内の品質管理監督システム適合性監査の監査権者が現在構築している品質管理監督システムの適切性に関し、国内各監査権者の監査結果の相互認証を更に推進するために、また外国当局にも適切であることを確信させるためにも、適切な仕組み等の検討、確立及び実施が必要であると示された。

海外の監査権者との監査結果の相互利用は、リソースの重複の防止と有効な監査の実施の観点から非常に重要な問題である。

一方、我が国と USA, EU 及び他の GHTF メンバー国等との QMS 監査結果の相互認証

は、監査の手順及び QMS 省令と ISO13485 との乖離から進展が進みにくいことが考えられる。ISO13485 との整合化を進める必要があり、今後の改訂に対して整合化を進めることが重要であると思われる。

D-3. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

2004 年に作成された経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験ガイドライン（案）及び Q&A（案）について、薬事法改正（平成 17 年）、ICH ガイドライン Q8, Q9, Q10 等によるレギュレーションの状況変化を踏まえて改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。製法変更のガイドラインの明確な設定により、我が国の経口固形製剤の変更管理が適切に実施されることが期待される。

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する研究

システム査察の実施にあたり、本分担研究班が提案する「システム査察実施シナリオ」を用いることで、「GMP/QMS 調査要領（薬食監麻発第 1130002 号）」の理解が進み、結果として、GMP 査察方法の統一化（システム査察）が進み、且つ、標準化・効率化・省力化が達成され、システム査察を通して、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た。

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する研究

GHTF の監査戦略文書を元に監査主体及び監査員の資質の確保に関しての提言書及び現状の QMS 調査要領に関して特に QMS 監査時の提出文書等に関する改定案を纏めた。監査手順の確立に関しては、プロセス監査の方向性を検討し、QMS 監査技術文書（J-QSIT）として詳細な QMS 監査の手法・手順を作成した。QMS 監査報告書に関しては、記載内容を明確化し共通化利用できる形の提案書を纏めた。

E-3. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保のあり方に関する研究

製法変更ガイドラインの前案からの変更点は、承認後の製法変更を対象とすることの明記、安定性試験に関する記述の削除、ICH Q8 Quality by Design やデザインスペース等への対応、製造場所の変更でレベル 3 を削除（製造場所の変更はレベル 1 又は 2）したこと等である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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。現在は、既に通知されている、平成17年11月30日付薬食監麻発第1130002号「GMP/QMS 調査要領」に従い、システム査察が行われていることと考えている。本分担研究班（規制管轄当局のGMP 査察に関わる研究）としては、GMP 査察方法の統一化を行い、且つ、標準化・効率化・省力化を目的として活動してきた。研究実績としては、平成15年度と平成16年度の研究では、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。これにより、関係する規制（政省令・通知等）が明示され指摘の根拠が明確になったことがあげられる。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、“調査対象”を明確にしたGMP 査察メモ（以下査察メモ）の活用を提案した。併せて、研究班として、平成16年より、国立保健医療科学院の短期研修薬事衛生管理コースの講義において、「GMP 査察の手法」について、研究班の成果物を用いて、47都道府県及び総合機構のGMP 調査実施者を対象に査察手法の情報共有にも努めてきた。

平成20年度の研究は、これまでの研究の情報整理を行い、リスク評価に基づいたシステム査察の考え方やその実施方法、また、査察実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載などを体系化した「システム査察実施シナリオ」の検討を実施した。検討を進めるにあたり、都道府県・機構の調査担当者と構成されるGMP/QMS 調査・監視指導整合性検討会（以下、「整合性検討会」と称する。）と連携し、整合性検討会への提案や検討を通じて研究を行い、その成果を「システム査察実施シナリオ」として纏めた。

今回作成した「システム査察実施シナリオ」の考え方を展開することで、システム査察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）、村西泰法（大阪府）、伊井義則（小野薬品工業）

原 芳明（ザルリクス・ステッド・ジャパン）、三宅正一（日本ハルカ薬品）

竹谷浩一（参天製薬）

A. 研究目的

医薬品GMP査察（薬事法に基づくGMP適合性調査）の目的は、“製造所が医薬品の有効性・安全性・品質を保証するために設計され、承認内容に適合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システム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、予防、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。

GMPの推進や製造物責任法の適用等により、製造供給する製品の品質確保に係わる企業の責任への理解は深まり、現在では製品の品質に係わるリスク管理が必要条件と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実施を求めている。即ち、製品を製造販売する企業はリスク管理に係わる体制を構築することで、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査察の遂行が必要であり、GMP査察にリスク管理手法を導入することが求められる。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、科学技術の進歩に伴い、製品、製造環境、製造設備、製造工程等が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整備することなしには、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、“国民に対し適切な品質の医薬品を供給し、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年度から厚生労働科学研究「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、17年施行の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、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、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作成を継続してきた。

平成19年度は“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”について検討した。

平成20年度は、リスク評価に基づくシステム査察の体系（注）化に向け、システム査察の考え方やその実施方法、また、実施後の報告書の作成及び次回査察時のポイントの記載等について取りまとめたシステム査察実施シナリオについて検討した。

B. 研究方法（研究細目と方法）

システム査察実施シナリオの提案について

研究班では、平成15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。これら研究成果に基づき、平成17年11月30日付薬食監麻発第1130002号“GMP/QMS調査要領について”により、システム査察について通知されている。

しかしながら、本通知の発出にもかかわらず、システム査察の導入は、あまり進んでいないと聞かれる。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、査察担当者からの意見、ベンチマーク（海外事例（FDA））の調査を行い、その問題点や課題を明らかにして整理し纏めた。今回、平成19年度研究資料（別紙1）を、整合性検討会に報告（2008年12月5日）し、その際、「システム査察の実施～報告書作成まで」を作成するように依頼された。

平成20年度は、システム査察実施シナリオの検討を行った。

●「システム査察実施シナリオ」の説明

「システム査察実施シナリオ」（別紙2）とは、事前準備（リスクアセスメント利用）→査察スケジュール（事前資料、査察メモ等を用いた重点項目の整理）→査察→個別の指摘事項のリスト化→査察メモ等を参照したシステム毎の纏め→評価→次回の注意事項やリスクの記載（GMP結果報告書（別紙3）への落とし込みを含む。）など、査察の一連の業務フローを説明したものである。

C. 研究結果

システム査察実施シナリオの提案

新しい調査概念であるGMP/QMS調査要領（薬食監麻発第1130002号）が平成17年11月30日に通知され、製造所に対する調査手法としてシステム査察が示された意義は大きい。しかし、GMP/QMS調査要領にはシステム査察の詳細な調査手法等までは言及されておらず、システム査察の普及や査察手法の標準化にまでは至っていない。そこで、システム査察に関して査察側・被査察側双方の的確な理解を得るため、システム査察の詳細な解説や具体的な実施方法等を記述したシステム査察実施シナリオを作成した。本シナリオには、患者等に対するリスクの軽減及び査察資源の効率的配分等のために、リスクベースの概念を含んで

いる。

また、システム査察を的確に実施していくために認識すべき、システム査察の必然性や意義について整理を試みている。

1. 査察の経緯

システム査察が必要となった背景を理解する意味で、米国及び日本での査察の経緯について記述する。

1. 1 米国での経緯

米国FDAは2年に1回の隔年査察が求められていたが、査察対象の増加・査察資源の減少等もあり、隔年査察の実施は困難となっていた。そこで医療機器の査察に Quality System Inspection Technique を導入し、その後、医薬品の査察に System-Based Inspectional Approach（所謂、システム査察）が導入された。更に、FDAは、査察の在り方等を抜本的に見直すための「21世紀の医薬品 cGMP : Risk-Based Approach」を提言した。この提言には以下の目標が含まれている（査察関連のみ列挙）。これらの提言は査察手法の国際的なハーモナイズの観点から、日本に於いても重要なポイントと考える。

1) リスクに基づく査察資源の配分*

*：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てている。

2) CMC審査とGMP査察の調和

3) 査察官の教育強化

4)企業とFDAとの良好なコミュニケーションの構築
尚、FDAは、既に「21世紀の医薬品cGMP: Risk-Based Approach」に基づいた査察に移行しているとの情報を得ている。

1. 2 日本での経緯

1) 査察の負荷量

日本に於いても、査察対象の増加・査察資源の制限等で査察側の負荷は増大している。薬事法改正により、製造方法等の承認事項の一部変更承認申請に伴う査察や製造販売業者に対する査察等が新たに発生している。また、今後、後発品の使用促進等に伴い査察の対象となる品目も増大していくと予想される。

2) 査察における調査対象事項・要求水準

査察官の教育訓練システムや整合性検討会等により査察における調査対象事項・要求水準等の標準化に努力が続けられている。しかし、査察機関ごとの査察方法や要求水準等の差異は、なお存在しており、複数の製造業者、複数の製造所を管理監督する製造販売業者にとって無視できない問題である。

3) 既承認医薬品に係る定期適合性調査(薬事法第14条第6項の規定)

既承認医薬品に係る定期適合性調査では品目毎の調査が求められているため、原則、調査対象製造所で製造されている全品目が調査対象となる。しかし、この定期適合性調査に関しては査察機関ごとで調査手法に差異が生じており、査察対象製造所で製造されている全品目を調査する手法やピックアップした数品目について調査する手法等が査察機関の判断で選択されている。

4) 準システム査察(GMP/QMS調査要領発出以前)

既承認医薬品に係る定期適合性調査(薬事法第14条第6項の規定)では品目ごとに調査を行う旨が規定されているため、例えば100種類の品目を製造している製造所であれ

ば、原則、定期的に100品目の調査が必要となる。実際には、多くの査察機関では、すべての品目を調査するのではなく、幾つかの品目を選定して調査を行い、製品特性や製造工程の共通性等から、その結果を類似する品目についても準用する手法(以下、「準システム査察」と称する。)を採用している。準システム査察は、後述するシステム査察に類似するものであるが、以下の点でシステム査察とは異なる。

1) 準システム査察の手法(原則、選定品目のみを調査対象とする)に、公的な根拠が乏しい。

2) 前記、米国FDAにある(C. 1. 1 1)), リスクベースアプローチが構築されていない。

3) 準システム査察の概念が明示されていない。

5) GMP/QMS調査要領

GMP/QMS調査要領の発出は、①GMPを製造所における品質保証システムととらえ、GMP査察は、GMPのシステム適合性を評価するものであるという考えが含まれていること、②抽出調査手法(全品目を調査するのではなく、ピックアップした品目を調査する手法)の導入、③自主的な改善を促す指導(自主的な継続的な改善)等をもたらし、GMP査察の効率化・国際的なハーモナイズ・品質保証レベルの向上等の観点から意義が大きい。

2. リスクベース(リスクに基づく)アプローチ方法の考え方

2. 1 リスクベース(リスクに基づく)アプローチとは

システム査察の実施にあたり、今回、新しい概念であるリスクベース(リスクに基づく)のアプローチ方法が必要となる。製造所に対するリスク評価項目の情報をアップデートし、常に

最新情報に基づき、査察の計画・査察の日数(人数)・査察するサブシステムの選定を行い、システム査察を行うことになる。また、査察実施後は、査察前にリスク評価した結果が正しく評価されているのかどうかの確認を行う必要があると考えるリスク評価項目の具体例を以下に記す。

2. 2 リスク評価項目(例)

- ・過去査察結果(回数・結果)
- ・査察手法(例えば書面か実地か)
- ・品質等に関する情報及び品質不良等(数)
- ・調査品目(品目の選定根拠)
- ・製造設備の構造と、その製造方法の複雑さ
- ・製造(出荷)数量
- ・主要製造設備や主要責任者変更の有無

3. システム査察

3. 1 システムとは

システム(System)とは、行動と技術の両者が相互に協調して、ひとつの組織体となったものであり、広辞苑では「複数の要素が有機的に関係しあい、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。また、システムとは入力されるインプットを適切に管理・処理し、目的とするアウトプットに変換させる仕組みともいえる。



3. 2 システム査察の概念

既承認医薬品に係る定期適合性調査を例としてシステム査察の概念を以下に示す。システム査察は、GMP適合性を品目毎に調査するのではなく、GMPという製造所の品質保証システムが適切に構築され、管理され、機能しているかを確認し評価する手法であり、GMPが確立している製造所からは、GMPに適合した製品が出荷されるとみなすものである。こうした概念を成立させるためには、

①GMPは医薬品製造所における品質保証システムであること、②GMPの実施者・当事者は製造販売業者及び製造業者であること。③GMP査察は製造所のGMPのシステム適合性評価を意図するものであること。④個々の医薬品の品質は製造販売業者及び製造業者が保証するものであること、などを査察機関と査察対象事業者が共通認識とすることが前提となる。

一方、品目毎の査察は、製造品目の1つ1つをベリフィケーションとして調査する手法といえる。

構造設備を例にして具体的にシステム査察の考え方を説明する。例えば、打錠機、高圧蒸気滅菌器、HPLCの3つの機器は、仕様・機能・使用目的等が全く異なっている。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見方が可能となる。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おり、それを裏付ける証拠として手順書・記録が提示できることが重要であり、システム査察においては、個別の機器の仕様・機能・使用目的等の違いに捉われず評価できる。

3. 3 システム査察の概念図

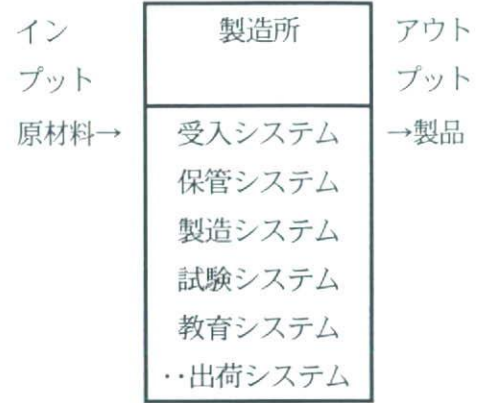
システム査察の概念をより分かり易くするため、品目毎査察とシステム査察の概念図を示す。

1) 品目毎査察

既承認医薬品に係る定期適合性調査は品目毎の適合性調査に該当するため、方法論的には以下に示すように品目毎に「受入、保管、製造、試験・・・出荷」のGMP適合性を確認することになる。品目毎の調査はベリフィケーション的なコンセプトでの調査であるため、原則、全品目の調査が必要とな

る。

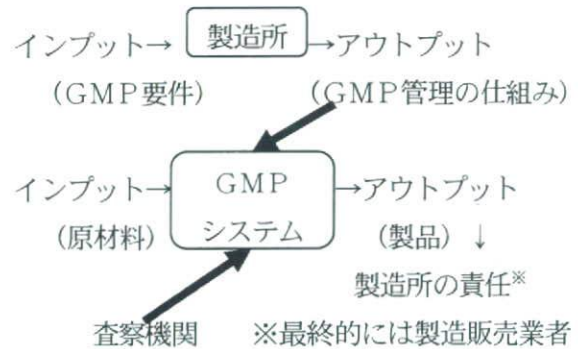
必要な 原材料	製造所	品目
インプット→ a ₁ a ₂ ・・・	受入、保管、 製造、試験、 教育、・・・出荷	→アウト プットA
インプット→ b ₁ b ₂ ・・・	受入、保管、 製造、試験、 教育、・・・出荷	→アウト プットB
インプット→ c ₁ c ₂ ・・・	受入、保管、 製造、試験、 教育、・・・出荷	→アウト プットC
インプット→ d ₁ d ₂ ・・・	受入、保管、 製造、試験、 教育、・・・出荷	→アウト プットD
インプット→ e ₁ e ₂ ・・・	受入、保管、 製造、試験、 教育、・・・出荷	→アウト プットE
・・・・→	受入、保管、 製造、試験、 教育、・・・出荷	→・・・・



アウトプットを調査する場合は、当然、全てのアウトプットを調査する必要がある。一方、システムを調査する場合は、全てのアウトプットを調査する必要はなく、システムを調査するための手段として幾つかのアウトプットを選定・調査することで目的が達成できる。このコンセプトをベースとして本システム査察が構築された。また、GMP要件、GMPシステム、査察機関、製品等の関係を以下に示す。

2) システム査察

製造所で製造される品目の処方、製造方法・条件、規格試験方法等は、品目毎に異なっており、更には、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を製造所における製造管理・品質管理を一連のシステムとして見れば原材料の受入、保管、製造、試験、教育、・・・出荷の管理の本質は品目に依存しないシステムと見なすことができる。その概念図を以下に示す。

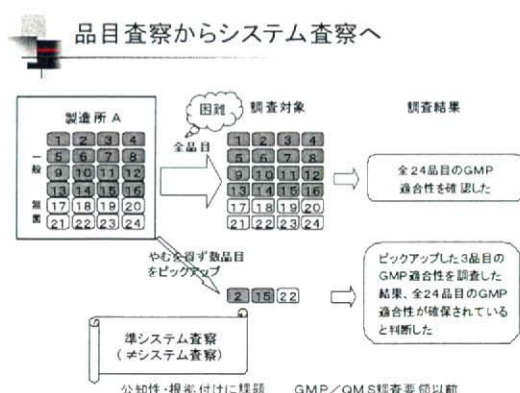


製造所はGMP要件（インプット）を満たせるようにGMP管理の仕組み（アウトプット）を構築しており、その仕組みがGMPシステムである。製造所は、原材料（インプット）からGMPシステムによって製品（アウトプット）を製造し、出荷を行うこととなる。システム査察では、製造所が構築したGMPシステムのGMP適合性を確認するもので

あり、直接的に個々の製品（品目）のGMP適合性を確認するものではない。しかし、システム査察の結果、適合と判断された場合は、当該製造所のGMPシステムのGMP適合性が確認できたので、当該製造所で製造される品目のGMP適合性が確認されたとの結論とすることが可能である。

3. 4 品目毎査察・準システム査察・システム査察の違い

GMP査察は、GMP要件からの乖離の有無を調査し、必要に応じて改善を実行させるものであり、GMP査察の手法によらず、その本質・目的は不変である。品目毎査察、準システム査察、システム査察は、査察のコンセプト・手法は異なっているが、その目的は同一である。すなわち、製造所のGMP適合性の確保であり、最終的な目的は患者の保護である。前項で述べたことを整理する意味で品目毎査察・準システム査察・システム査察の比較を以下の図で示す。



既承認医薬品に係る定期適合性調査では品目毎の調査が求められているため、原則、調査対象製造所で製造されている各品目が調査対象となる。図に示した事例は24品目であるため、全品目を調査対象とすることも可能である。しかし、問題はその調査範囲であり、24品目の全ての原材料の保管記録、関連する全ての構造設備のクオリフィケーシ

ョン・校正・定期点検等の記録、全品目の製造記録・試験記録・衛生記録・環境モニタリング記録・教育訓練記録・逸脱記録・変更管理記録等を全て調査することは非常に困難と考える。そのため、多くの査察機関は、これまで準システム査察を採用していた。システム査察は、準システム査察と表面上の手法は一致しているが、査察自体のシステム化により査察の品質保証を図るという点で、大きく異なっている。例えば品目の選定はリスクベースによる明確な根拠付けの基に行われ、その根拠が正式な記録として残される。更に、各品目のGMP適合性を直接的な評価対象とするのではなく、調査対象品目を通じて製造所のGMP適合性の本質を検証する。また、最大の差異は、システム査察が査察側のみならず、被査察側の理解に基づいて実施されることである。

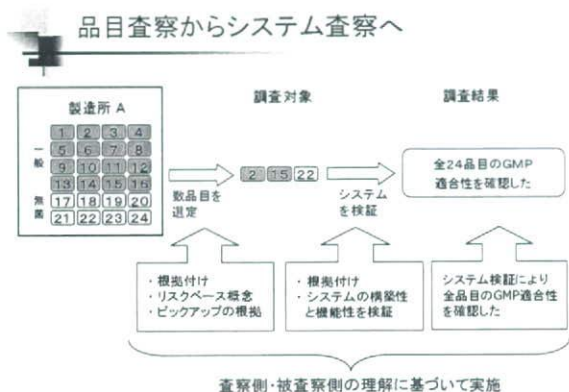
3. 5 調査品目の選定

1) 製造業許可区分毎の選定

前項で述べたようにシステム査察は、選定した品目を通じて製造所のGMP適合性を確認するものであるため、調査品目の選定には相応の注意を要する。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することの少ない普遍的なサブシステムであるため、1品目のみを選定し、システム査察を実施することも可能である。しかし、製造サブシステムは製造業許可区分(無菌、一般、生物学的、放射性)に基づいて分類されており、当然、品質確保のためのポイント等が異なっている。従って、当該製造所が許可を受けている製造業許可区分毎に少なくとも1品目を選定する必要がある。例えば、一般と無菌の製造許可区分を有する製造所の場合、一般及び無菌から少なくとも各1品目を選定する必要がある。一

方、無菌で生物由来の1品目を調査した場合、無菌と生物由来の各1品目を調査したとすることもできる。

調査品目選定の要約を以下の図で示す。



2) リスク評価に基づく選定

製造所で製造されている品目の「患者に対するリスク（以下、リスク）」の程度は、通常、品目によって異なっていると考えられる。一般的にリスクの高い品目は、リスクの低い品目に比べより高い管理レベルが要求される。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、リスクの低い他の品目の管理レベルも良好であると判断することは妥当である。

次に品目のリスクの程度を評価する方法について紹介する。工程がより複雑になるほどリスクが高く、含量が微量な品目であるほどリスクが高いなど、どの項目も容易にリスクの大小の判別がつくと考える。しかし、項目毎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等が提案されているが、本研究では厳密なリスク評価に囚われる必要はなく、また、誰も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かつ妥当であろう。重要なことは、適切な根拠に基づき調査対象品目を選定し、必要に応じてその根拠を査察対象者に示すことである（選定根拠の明確化）。例えば、高活性の薬物を含んだ徐放性製剤が兼用設備で製造されていた場合、リスクが最も高い品目であるとの判断から調査品目に選定されたとする。しかし、次の調査時には本品目は調査済みとなり、調査実績でのリスクがほぼゼロになるため、前回の調査で選定されなかった品目から選定されることになる。

(例) リスクの考え方

項目例	高 ←リスク→	低
工 程	複雑	単純
薬物含有率	極小	高
製造設備	兼用	専用
放出特性	徐放性	速放
製造実績	新薬	長期製造品
活 性	高	緩和
調査実績	未調査	調査済み
回 収	有	無
出荷数量	大	小
...

3. 6 GMPシステムの分割

査察の合理性等の観点から、GMP要件を査察対象となる複数のサブシステムに分割することを考慮し、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、生物学的、放射性、包装・表示・保管の5つの区分）と国際的整合性の両立を図り、GMPと言う1つのシステムを以下のようなサブシステムに分割した。

システムの分割

G M P 要 件	普 遍 サ ブ シ ス テ ム	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	
	特 有 サ ブ シ ス テ ム (製 造 業 区 分)	製 造 サ ブ シ ス テ ム	無菌
			一般
			生物学的
			放射性
			表示・包装・保管

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の2つに分割した。普遍サブシステムはさらに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つに分割した。特有サブシステムである製造サブシステムは、製造業許可区分制度を反映させ、無菌、一般、生物学的、放射性、包装・表示・保管の5つに区分した。しかし、これらのうち表示・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含できるため、製造サブシステムとしては無菌、一般、生物学的、放射性的の4つのサブシステムに区分することとした。例えば、錠剤等の非無菌医薬品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。

3. 7 サブシステム

システム査察を的確に理解するためには、各サブシステムの概要を正確に理解する必要があるため、各サブシステムに求められている概要像について紹介する。

1) 管理監督サブシステム

管理監督サブシステムは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ことも求められており、製造所のGMPレベルを示すものとも言える。管理監督サブシステムは、組織管理、文書管理、変更管理、逸脱管理、製造所出荷等の機能が求められる。

2) 構造設備サブシステム

製造所の構造、製造機器・試験機器、製造支援システム等の構造設備の要求仕様、設置、クオリフィケーション、校正、定期点検、修理等の機能が求められる。言い換えれば、製造や試験のために、構造設備が使用できる状態を構築・維持することを担うサブシステムである。サブシステム区分の判断が難しい項目として点検があるが、定期点検は、構造設備サブシステムに包含されるが、作業前に実施される日常点検等は、当該のサブシステム（例えば、製造機器であれば、製造サブシステム）に包含される。これは、日常点検は製造行為の一部であるため、製造サブシステムに包含されるものである。

3) 製品原料資材保管等

原材料、中間製品、製品等を適切に保管管理するための一連のシステムであり、受入、表示、区分保管、保管環境管理、入出庫、出荷等に関する機能が求められる。

4) 製造サブシステム

目的とする品質の製品を製造するために必要となる製造管理の一連のシステムで

あり、作業前点検、製造のための事前準備（殺菌、滅菌等）、衛生管理、製造、工程管理、分解、清掃・洗浄、乾燥、組立等に関する機能が求められる。中間製品等、製造室内等での一時保管等のための包装・表示は製造サブシステムに含まれる。

5) 包装表示サブシステム

製造所から出荷される製品を適切に包装・表示するために必要となる一連のシステムであり、作業前確認、衛生管理、包装、表示、工程管理、分解、清掃・洗浄、乾燥、組立等に関する機能が求められる。

6) 試験検査サブシステム

原材料、中間製品、製品等の品質を的確に判定するための一連のシステムであり、試験計画、検体採取・管理、試験検査、安定性試験、参考品保管等に関する機能が求められる。

3. 8 GMPシステムの構造

システム査察の対象となるGMPシステムの構造イメージを以下に示す。



各サブシステムは相互に関連しながら機能している。また、管理監督サブシステムはコンピューターのOS（オペレーティングシステム）のような機能も有しており、残りの5

つのサブシステムの構築性・機能性及び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ことが求められる。

3. 9 システム査察での指摘に対する考え方
品質保証に対する考え方やGMP要求レベルは時代と共に変化しており、製造所での継続的な改善が止まることはない。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全て見出し、改善させることは現実的でない。システム査察での指摘は、個々の不備事項に1つ1つ対応することに止まらず、GMPというシステムとしての問題点を見出し、製造所自らの管理監督システムの機能により、改善を促すものである。査察で確認できる事項・対象は限定的であることを認識し、査察結果等を踏まえ、製造所が自らの意思で自らのシステムにより製造管理・品質管理等の業務を継続的に改善させていくことが重要である。

4. リスクベース査察業務体系

提案しているシステム査察は、GMP調査にシステムと言う概念（GMPをシステムとして調査し、その調査手法もシステムとして構築すること。）のみならず、リスクベースの概念も含めている。後述するが、現状の制度では、GMP等に対するリスクと査察頻度との間には、望ましい相関関係は見られない。

4. 1 企業活動とGMP

GMPの概念は、各製造所に浸透しているが、省令に規定されるGMPの要件は最小限の要求事項（Minimum Requirements）に止まるものであり、製造所間でのGMPの実施内容や実施レベル（以下、GMPレベル）のバラツキは小さくない。現状では、製造品目の追加、製造方法等の変更、構造設備の更新・追加等の企業活動が活発な製造所は、製造販売

業者による監査や行政による査察を受ける頻度が多くなるためGMPレベルの向上の機会も増すという傾向がある。一方、企業活動が活発ではない製造所については、GMPレベルに係わらず行政査察の機会も少ない。

4. 2 行政査察の配分

GMP適合性調査には、申請に基づいて実施される適合性調査と許可権限者等の判断により実施される69条調査（薬事法第69条）に分類される。申請に基づいて実施される適合性調査の内、定期調査（薬事法第14条第6項）に関しては、全ての製造所が均等に受ける調査であるが、定期調査以外の適合性調査（承認申請時、一変申請時、輸出用製造時）は、企業活動ベースに基づく調査であると言える。行政査察といえども効率化が求められており、行政査察が製造所としてのリスクの大きさに応じて配分されるべきと考えられる。そこで現状の行政査察にリスクに基づく調査の要素を加える目的で、システム査察にリスクベースの概念を導入することを提案するものである。

4. 3 製造所の評価

リスクに基づく査察を実施するためには、製造所のGMPレベルをサブシステム毎に合理的に評価する必要がある。ただし、ここで注意すべきは、決して製造所間にて、優位性の比較を論じるためのものではないということである。また、製造所毎にそれぞれ個別の背景があるため、そもそも比較自体が無意味である。

評価の手法について以下に提案する。査察機関での導入においては、整合性の観点から、関係機関での調整(定期的に全国レベルでの確認・調整)を図ることが望まれる。

1) サブシステムの評価手法の提案

評価手法として指摘レベルなどに基づ

いてサブシステム毎に下図に示す4段階の評価を行う。

ここで注意することは、良好なサブシステムが構築され機能していても、人のケアレスミスや恒常的に完全に無くすることは不可能、ということである。(GMP3原則の1つである「人為的な誤りを最小限にすること」)。

そのため、ケアレスミスが原因の指摘事項が確認されたこともあって、良好なサブシステムの評価を下げることはシステム査察のコンセプトに反する場合がある。

指摘事項に係る評価においては、その原因が製造所内の各手順の構築性(GMP上必要な手順が制定されているか、その内容の良否)にあるのか、機能性(手順書等通りに実施されているか)にあるのかを考察する必要がある。

評価の概念

構築性	機能性	指 摘	ランク
◎	◎	指摘事項なし	a
◎	◎	軽微なケアレスミスが若干	a
◎	○	軽微な指摘事項のみ	b
◎	△	指摘事項の数と程度に応じて	b~c
○	◎	指摘事項なし	a~b
○	◎	軽微な指摘事項のみ	b
○	○	指摘事項の数と程度に応じて	b~c
○	△	—	c
△	○	—	c
△	△	指摘事項の数と程度に応じて	c~d
無条件	×	—	d

×	無条件	—	d
---	-----	---	---

適合性評価基準（薬食監麻発第0330001号中 第5 適合性評価基準）に当てはめた場合

A：適合、B：軽度の不備

C：中程度の不備、D：重度の不備

構築性	機能性	評価
A	A	a
A	B	a～b
B	A	b
A	C	b～c
B	B	b～c
B	C	c
C	B	c
C	C	c～d
Dがあれば		d

これら評価は、次回以降の調査手法の選択（実地調査の必要性の考察、調査項目の省略等）の判断に大きな根拠を提供すると思われる。

具体的な事項としては、まず書面調査等の簡略調査を適用できる製造所と適用できない製造所の2クラスに分けることである。要は、簡略調査の可否を明確にするためのクラス分けである。

例えば上記の手法にて直近の調査にていずれかのサブシステムにて c 以下の評価が見受けられた場合は、実地調査による改善フォローが必要と考えられるため、次回の調査機会においては簡略調査の適用はしない、などの判断を行うことである。

ただし、製造所の総合的な評価を考慮することも重要であり、そのためには以下のように6つのサブシステムの評価を点数化するなどし、格付けすることが有用な手段の一つと考えられる。

2) 製造所の格付け（総合評価）

各サブシステムの評価に対する点数付けを下表に示す。管理監督は、他のサブシステ

ムに比べてより重要なサブシステムであるため、重み付けを行っている。

各サブシステム評価に対する点数

評価	管理監督	構造設備	保管等	製造	包装表示	試験検査
a	2	1	1	1	1	1
b	0	0	0	0	0	0
c	-2	-1	-1	-1	-1	-1
d	-4	-2	-2	-2	-2	-2

各サブシステムの評価に基づいて全点数を合計し、以下の製造所評価表で評価を行う。しかしながら、単純に合算してしまうことは低い評価のサブシステムの情報が隠れてしまう可能性がある。そのため、合計点数だけに固執することは危険であり、下記のようにサブシステムの個々の評価も意識する必要がある。

製造業の格付け（総合評価）

サブシステムの合計*	評価	製造業者格付け
5～7かつ どのサブシステムにも c、d評価がない	非常に良好	I
4以下または、 いずれかのサブシステムに c、d評価がある	良好以下	II

尚、複数の製造業許可区分を有する製造所の場合、それぞれの製造業許可区分毎のクラス分けを行う。例えば、一般と無菌の製造業許可区分を有している場合は、一般に対する製造業者格付けと無菌に対する製造業者格付けが行われる。一般と無菌の製造業者格付けは一致する場合が多いと思われるが、製造サブシステムの評価の差異により、異なった製