

厚生労働科学研究費補助金

医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成 23 年 (2011) 5 月

目次

I. 総括研究報告

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

四方田千佳子 ----- 1

II. 分担研究報告書

医薬品 GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

木納康博、櫻井信豪、檜山行雄 ----- 5

添付資料 1 GMP 査察システムに関する行政アンケート集計・解析 報告

別添 1 調査品質システムに関するアンケート

別添 2 PIC/S 品質システム要求事項に関する推奨事項において品質マニュアルに記載すべきとされている事項と調査要領との関連

添付資料 2 GMP 査察官の要件案

添付資料 3 EMA 査察官会議からの報告

添付資料 4 PIC/S 加盟申請の評価チェックリスト

添付資料 5 日本における査察団体間の調整機能案

2. 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 ----- 11

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）パブリックコメント版

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）パブリックコメント版

添付資料 3 （ASTM 文書原文） Standard Practice for Qualification of Basket and Paddle Dissolution Apparatus

添付資料 4 （ASTM 文書和訳）バスケット法及びパドル法の溶出試験装置の適合性試験の標準的方法

添付資料 5 溶出試験装置の機械的較正の標準的方法（案）

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等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

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

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

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究 製薬業界の GMP 監査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 35 ヶ国が参加し、GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。加盟申請中であった米国 FDA が平成 23 年 1 月に加盟が認められた。アジアにおいてもすでに加盟している国、加盟申請中の国、加盟に関心を示している国がそれぞれ何カ国もあり、PIC/S の活動は欧州中心から世界的な広がりをみせている。このような状況において、本年度は国内査察当局の品質システムおよび査察実施実態の調査を行い、国際基準の査察官の要件をまとめ、欧米査察担当からの聞き取り情報を参考にし、日本における査察業務調整機能の提案を行なった。日本の査察システムの国際基準へのレベルアップするためには、48 ある調査権者の間に何らかの調整・連携機能が必要となる。このため、調査権者間の品質システムの共通化、GMP ガイドラインの継続的アップデート、継続的トレーニングの立案、国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供、全体会議の開催 の機能をもつ、常任の連携組織が必須だと考えるに至った。

経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究 平成 21 年度の厚生労働科学研究 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究 において作成した経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案及び Q&A（案）について、国立医薬品食品衛生研究所においてパブリックコメントが実施された。収集された意見について回答案を作成した。溶出試験に対する、GMP での溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイダンスに関しては、我が国の溶出試験機器メーカーの対応が可能な状態となったことを確認し、FDA あるいは ASTM に準じた形でガイドライン案を作成した。さらに、次年度に向けて、新規ロットに改訂された USP の溶出試験バリデーション用標準錠剤の有効性評価のための共同実験の準備を開始した。

キーワード: GMP、査察、医薬品、PIC/S、ガイドライン、変更管理、機械的校正

分担研究者

木納康博 医薬品医療機器総合機構品質管理部
櫻井信豪 医薬品医療機器総合機構品質管理部
檜山行雄 国立医薬品食品衛生研究所薬品部

A. 研究目的

A-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究では、欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とする。

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 37 ヶ国(平成 22 年 12 月末時点)が参加しており、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。これらの欧州連合、米国、カナダなど欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書の翻訳、我が国の GMP 省令との比較検討を通して、その差異と、整合のための問題

点を洗い出し、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行う。これにより、医薬品 GMP 査察の国際共同の構築及び連携に貢献する。

本年度は国内査察当局の品質システムおよび査察実施実態の調査を行なう。また、国際基準の査察官の要件を基に、又欧米査察担当からの聞き取り情報を参考にし、日本における査察業務調整機能の提案を行なう。

A-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

平成 21 年度に作成した「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」及び Q&A 案のパブリックコメントを実施し、意見を収集することで実際に運用できるよう指針（案）の充実を図る。溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの設定の検討では、ASTM（米国材料試験協会）の溶出試験法に関する適合性試験の標準的方法 E2503-07 を精査すると共に、昨年度に検討した FDA のガイドラインも参考にし、我が国の溶出試験器における機械的較性のガイドライン案を作成する。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）
特になし。

B-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

研究分担者及び研究協力者によって組織された班会議を適宜開催し、研究目的、研究手法、成果の報告の確認をしつつ、以下の 4 項目の検討を行った。

- (1) 国内の査察当局へ PIC/S のシステム要件を踏まえた実態調査アンケートを実施した。
- (2) ISO19011:2002 を基礎とし、日本の実情を踏まえた査察官の要件案を作成した。
- (3) 欧州医薬品庁の査察官会議で、GMP 査察業務に関する品質システムの調査を行うとともに、品質システムについての聞き取り調査を行った。
- (4) 査察団体間の調整機能を提案した。

B-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案の検討においては、平成 21 年度に作成した「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」及び Q&A 案のパブリックコメントを実施し、収集された意見について回答案を作成するとともに、指針（案）が実際運用される場合の問題点について考察する。

溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの設定の検討においては、ASTM（米国材料試験協会）の溶出試験法に関する適合性試験の標準的方法 E2503-07 の和訳を作成すると共に（添付資料 4）、FDA の規格との比較を行った。FDA のガイドラインに ASTM の記載を必要に応じて追記して、我が国の機械的較正の標準的方法案を試作した。さらに、溶出試験器の適合性評価の手法とされている新規 USP のプレドニゾン標準錠のキャリブレーターとしての妥当性検討のため、地方衛生研究所を中心とした共同実験の準備をすすめた。

C. 研究結果

C-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

(1) 日本国内の査察当局へのアンケート

PIC/S のシステム要件と比較し、品質システムの実施状況等を把握する「A.調査品質システムに関するアンケート」、実地・書面調査数、実地調査日数、調査実施者構成等の「B.調査施設等詳細に関するアンケート」、調査における確認事項等に関する「C.GMP 調査機関の調査内容に関するアンケート」、の 3 部により行い、48GMP 調査権者（47 都道府県及び(独)医薬品医療機器総合機構）から回答を得た。

(2) 査察官の要件

調査員の資格要件は、ISO19011:2002 を参考に、学歴、調査員訓練、調査経験、業務の経験、GMP 関連の知識、個人的資質、特定分野の要件（無菌、バイオ）について必要な要件を設定した。

(3) EMA 査察官会議における品質システム

ロンドン欧州医薬品庁で開催された第 61 回査察官会議(IWG)に参加した。内容は、EU GMP

の条文の改正案、現在問題となっているサプライチェーン、偽薬等に関連するガイドライン類の文案、最近の GMP 不適合の事例研究(無菌製剤でのエンドトキシン汚染)、国際的な査察協力に関する報告、PIC/S や EDQM からの進捗報告等であった。

(4) 査察団体間の調整機能の提案

調査権者間で置かれた状況に大きな差があること、国際基準の査察官要件を満たすことが必要であること、充実した研修プログラムを導入等の必要性を考えると、48 ある調査権者の枠組みをそのまま継続するには、何らかの調整・連携機能が必要となる。連携には、調査権者間の品質システムの共通化 (SOP 改訂作業、自己点検実施等)、GMP ガイドラインの継続的アップデート、継続的トレーニングの立案、資料提供、国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供、全体会議の開催が含まれる。

C-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針案の検討においては、平成 22 年 9 月 7 日から 12 月 24 日までに実施されたパブリックコメントにおいて収集された意見について回答案を作成し、対応を検討した。概略は以下の通りである。

1. 成分の物性に関する質問例

(1)「成分の物性」の変更内容に記載されているような成分の物性は、ほとんどの場合、社内管理でのみの評価となっており、製法変更の一変で社内管理が審査される機会を生じたこととなるが、審査の適正さ確保に懸念がある。

(回答案) 変更レベルの判断は、変更時点における情報、科学、技術、知識等のレベルに基づいて行う。過去に実施した変更レベル判断の妥当性について、その後の情報をもって審査されることはない。

(2)原薬の結晶形とあるが、どの程度の変更を対象としているのか。(回答案) 原薬の結晶形が品質に影響を与えるか否かの判断は、新医薬品の規格及び試験方法の設定に準じて行う。本指針は、溶出試験を含めた生物学的同等性の観点か

ら、考え方を示したものである。

(3)粒度等の変更とあるが、どのようなスケールを考えているのか。(回答案) 原薬の規格に設定されている粒子径分布 (粒度) を対象としている。規格外への変更の場合、レベル 2 の変更となる。

2. 製造場所に関するもの

製造場所変更において、教育訓練のシステムの相違が品質に影響を及ぼすとは考えにくい。

(回答案)「教育訓練のシステムが同じ場所」というのは自社内での製造場所の変更、「教育訓練のシステムが異なる場所」というのは他社への製造委託を想定している。

3. 製造装置に関するもの

「様式、作動原理が同じ装置」とあるが、様式とは何か? 機械の形状? 作動原理とは乾式、湿式といった区分か? 流動層造粒と高速攪拌造粒などの区分か? (回答案) SUPAC 等を参考にカテゴリ分けをしてよい。様式は design のことで形状、作動原理は operating principles のことで、乾式圧縮造粒、高速攪拌湿式造粒流動層造粒等である。

4. 製造工程に関するもの

操作パラメータとあるが、スケールファクターとの関係について、コンセンサスはあるか?

(回答案) 製造スケールの変更がないことを前提にした操作パラメータの変更である。

5. 標準製剤の採用に関するもの

標準製剤について、直近の変更前製剤を試験して得た標準製剤と、過去の品質再評価にて実施した溶出試験の標準製剤とで溶出挙動が異なってしまう場合、直近の変更製剤を標準製剤として採用することでよいか。(回答案) 直近の製造バッチから選択してよいが、過去の製造バッチと著しく溶出が異なる場合には、その原因を明らかにしておく必要がある。

6. 要求される試験の内容に関するもの

「要求される試験 (レベル 1)」について、「規格の溶出試験が識別性に優れている場合」は明確ではない。(回答案)「識別性」については、「新医薬品の規格及び試験方法の設定につい

て」に記載されている識別性であり、ここでは製法の変化に対する識別性を意味する。製法の変化に対する「識別性」があればよい。

以上のようなコメントでは、特に指針案の修正を必要とするものでは無いと判断されたため、最終的な発出作業に移行することとした。

溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイダンスに関しては ASTM の標準的方法は、昨年度に検討した FDA のガイドラインとほぼ同じ内容となっているが、局方で規定されている装置の適合性よりも、シャフトとベッセルのセンタリング、回転数、バスケットの揺れに対して、より厳しい許容値を示している。

FDA、ASTM の二つのガイドラインをベースとして、機械的較正の標準的方法案を作成した。

USP プレドニゾン標準錠剤を使用して、3 種の溶出試験器の評価を試みたところ、共同検定はパドル法のみに限定して行うことが望ましいと考えられ、最終年度の実施に向けた準備を進行中である。

D. 考察及び結論

D-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

アンケート回答時点では、30%に調査の品質システム構築の基本となる品質管理監督システム基準書が設置されていなかった。その後、「品質管理監督システム基準書設置の本格的実施」に関する厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知が発出されたため、現在は当該基準書の設置が進んだことが期待される。

日本の査察システムの国際基準へのレベルアップを達成するためには、調査対象施設数の少ない調査権者の体制整備方法を検討するとともに調査要領と PIC/S システム要件との整合をはかった後、48 ある調査権者間の品質システムの共通化、GMP ガイドラインの継続的アップデート、継続的トレーニングの立案、国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供、全体会議の開催の機能をもつ、常任の連携組織が必須だと考える。

D-2. 経口固形製剤の製造工程等の変化に対応した品質確保に関する研究

平成 22 年 9 月 7 日から 12 月 24 日までに実施されたパブリックコメントにおいて収集された意見について回答案を作成したが、収集された意見は、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針（案）」及び Q&A 案の構想の範囲内にあるものであった。回答案の一部を Q&A 案に反映させる形で Q&A 案を改訂することで実際に運用できるようになると考えられる。溶出試験器のメカニカルキャリブレーションのガイドラインの設定の検討

溶出試験器の機械的較正の標準的方法案を作成した。今後、溶出試験機器メーカーへ提示し、実際の測定状況に整合するような修正を検討後、ガイドラインとして発出をしていくことが望ましい。

E. 健康危険情報
特になし

F. 研究発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生労働科学研究費補助金（医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業）

GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究

平成 22 年度 分担研究報告書

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

研究分担者 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 木納 康博

研究分担者 医薬品医療機器総合機構 品質管理部 櫻井 信豪

研究分担者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とする。

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている協会（PIC/S）には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 37ヶ国（平成 22 年 12 月末時点）が参加しており、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・継続的改善へ先導的な役割を果たしている。さらに、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書に基づいた査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。加盟申請中であつた米国 FDA が平成 23 年 1 月に加盟が認められた。アジアにおいてもすでに加盟している国、加盟申請中の国、加盟に関心を示している国がそれぞれ何カ国もあり、PIC/S の活動は欧州中心から世界的な広がりを見せている。

このような状況において、本年度は国内査察当局の品質システムおよび査察実施実態の調査を行い、国際基準の査察官の要件をまとめ、欧米査察担当からの聞き取り情報を参考にし、日本における査察業務調整機能の提案を行なった。

査察当局の実態調査結果によると、調査対象の数、種類ともに様々であり、それぞれの組織・体制も異なっている。調査事項も様々であり、GMP 調査結果報告書等の記載内容も様々であつた。これらのことから日本国内において、整合のとれた査察体制を組むためには、品質システム構築のための総合的かつある程度具体的内容をもった統一された方針・ガイダンスが必要であり、調査権者の間には現在のような大きな状況の差があることは好ましくない。また、製薬技術の進歩、流通経路の変化等により、GMP も刻々変化しており、小さな組織では対応が難しくなっている。

欧州の査察官会議は目的・方針・規則などを公開の MANDATE に規定している。単一市場を前提として多国から成り立つ EU と同様に、日本も調査権者が 47 都道府県と PMDA の 48 権者から成り立っている。国際的な査察協力にかかる活動においては、日本の各調査権者の品質システムの平準化が課題として認識されており、日本の調査権者の品質システムの構築、ネットワークの良いモデルと考えられる。

以上を総合し考えると、日本の査察システムの国際基準へのレベルアップするためには、48 ある調査権者の間に何らかの調整・連携機能が必要となる。このため、調査権者間の品質システムの共通化、GMP ガイドラインの継続的アップデート、継続的トレーニングの立案、国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供、全体会議の開催の機能をもつ、常任の連携組織が必須だと考えるに至った。

研究協力者

医薬品医療機器総合機構： 清原孝雄、佐々木次雄、長嶋孝司

大阪府 健康医療部薬務課： 貞徳奈美子

神奈川県 保健福祉部薬務課： 中川原慎也

静岡県 健康福祉部薬事課： 大橋佳奈

福島県 保健福祉部薬務課： 新妻亮直

日本製薬団体連合会： 寺菌隆、山本栄治

日本医薬品原薬工業会： 常松隆男

A. 研究目的

欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行うことを目的とする。

GMP 調査に関する協力の枠組みを定めている協会 (PIC/S) には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 37ヶ国 (平成 22 年 12 月末時点) が参加しており、医薬品分野における調和された GMP 基準及び査察業務に関する品質システムの国際的な開発・実施・保守への先導的な役割を果たしている。さらに、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書を基に査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。加盟申請中であった米国 FDA が平成 23 年 1 月に加盟が認められた。

これらの欧州連合、米国、カナダなど欧米諸国及び国際団体の医薬品 GMP 査察手法並びに査察管理手法の調査・分析等を行い、調和された GMP 基準や各種ガイダンス文書の翻訳、我が国の GMP 省令との比較検討を通して、その差異と、整合のための問題点を洗い出し、国際調和された医薬品 GMP 査察手法を開発するとともに、我が国における査察管理体系の提案を行う。これにより、医薬品 GMP 査察の国際共同の構築及び連携に貢献する。

昨 21 年度は、査察当局のシステム要件の調査を欧州 EMA の訪問及びシステム要件文書の精査により行った。これらをもとに日本の査察当局を対象にした品質システムについてのアンケートを作成し、協力を依頼した。又、企業アンケートによって、海外査察当局による査察実態の調査を行った。これらの結果、来 22 年度前半に出る査察当局へのアンケート結果をもとにした品質システムの提案が必要となった。また、GMP ガイドラインの体系的整備も課題であるとした。

本 22 年度は国内査察当局の品質システムおよび査察実施実態の調査を行なう。又、国際

基準の査察官の要件を基に、又欧米査察担当からの聞き取り情報を参考にし、日本における査察業務調整機能の提案を行なう。

B. 研究方法

研究分担者及び研究協力者によって組織された班会議を適宜開催し、研究目的、研究手法、成果の報告の確認をしつつ、以下の 4 項目の検討を行った。

B-1 日本国内の査察当局 (都道府県、医薬品医療機器総合機構の計 48) へ PIC/S のシステム要件を踏まえ、実態調査を目的としたアンケートを集計・解析した。

B-2 昨年度に精査した PIC/S 及び WHO の査察当局の品質システム要求文書を参考に、ISO19011:2002 を基礎とし、日本の実情を踏まえ査察官の要件案を作成した。

B-3 昨年度に引き続き、欧州医薬品庁 (EMA: European Medicines Agency) の査察官会議 (注 1) にオブザーバー参加し、GMP 査察業務に関する品質システムの調査を行った。又、欧米の査察担当者から品質システムについての聞き取り調査を行った。

B-4 B-1 から B-3 の結果、『GMP 調査強化検討会』(注 2) からの議論を踏まえ日本における査察団体間の調整機能を提案した。

C. 研究結果

C-1 日本国内の査察当局へのアンケート

調査内容は、PIC/S のシステム要件と比較し、調査における品質システムの実施状況等を把握する「A 調査品質システムに関するアンケート」、実地・書面調査数、実地調査日数、調査実施者構成等の「B 調査施設等詳細に関するアンケート」及び調査における確認事項等に関する「C GMP 調査機関の調査内容に関するアンケート」の 3 部構成により行い、48GMP 調査権者 (47 都道府県及び (独) 医薬品医療機器総合機構) から回答を得た。集計、解析の結果の詳細を添付資料 1 に示す。以下に概略を述べる。

調査品質システムの実態の集計結果からの要点は

- 品質管理監督システム基準書の設置状況は、調査対象施設が 50 施設を超える調査権者においては全て設置されていたが、施設数が 10 以下の都道府県を中心に設置さ

れていないところが見受けられた。

- 調査実施者として必要な教育訓練の時間数や資格が規定されていない調査権者は60%、自己点検を実施していない調査権者は67%にのぼった。
- 設問の多くにおいて50%未満の実施状況であり、PIC/Sシステム要件を満たしているとはいえない状況であった。なお、現在、品質管理監督システム基準書は平成17年11月30日付け薬食監麻発第1130002号「GMP/QMS調査要領について」により各調査権者は作成しているが、PIC/Sのシステム要件のうち同要領に含まれていない事項があることを確認した(添付資料1の別添2)。
- 回答において法令への認識不足がみられ、また、調査結果に対する判断及びリソースの確保が出来る権限を調査部門長が持っているか等確認が必要な事項が見られた。

調査対象施設数及び実施者数の少ない調査権者においては調査品質システムが不十分であるという結果となっている。業務量に相応したシステムを構築すべきであるものの、業務に関する最低限のルールについては文書化が必須である。

調査施設等の実態

2009年4月から2009年12月までの間の調査を対象に、調査実施施設数、調査頻度、調査実施者の経験年数、資格、調査実施数等について回答を求め、集計した。

なお、本調査対象期間は、平成14年薬事法改正により始まったGMP適合性調査のみなし期限の最終年度の第1から第3四半期と重なっているため、GMP/QMS適合性調査、製造業・製造販売業許可更新調査が集中する年度であることに注意されたい。

- 調査対象施設が0の都道府県が2都道府県、20施設以下の都道府県が21、40施設以下の都道府県が11(合計33)である一方、100施設を越える都道府県が4都道府県であった。
- 期間内の総調査数は都道府県が1,786回、PMDAが1,142回であり、実地調査の割合はそれぞれ55.1%、20.2%であった。PMDAは調査対象施設に海外が含まれ、又リスク評価に基づき書面調査を積極的に採用していることからの結果と思われる。
- 調査対象施設数と、主にGMP調査業務を行う調査実施者(主担当)数との関係は見ら

れず各県の調査実施体制に対する方針が様々であると考えられる。

- 調査に要する時間は無菌区分>一般区分>試験検査施設>包装等区分であった。
- 調査頻度は無菌区分>一般区分>包装等区分>試験検査施設であり、平均値としてはGMP/QMS調査要領に求められている「一つの製造所につき概ね2年に1度は調査を行い調査間隔が3年を超えない」を満たしていた。
- 都道府県の調査実施者の経験年数の最頻値は2年未満から3年未満が最も多く、主担当平均は3.12年、GMP調査業務以外の業務を主に行う調査実施者(副担当)の平均は2.89年であった。また、所有する資格は全調査実施者の94.0%が薬剤師であった。
- 一人当たりの調査実施回数は、主担当の中央値は18.5回であり、51回以上も10名以上いたが、5回以下も主担当の2割、副担当の8割に上った。
- 国立保健医療科学院の研修の受講率は調査実施者が多い都道府県ほど低い傾向が見られた。これは研修の定員が30名であること及び調査実施者の任期がおおむね2-3年であることに起因しているものと思われる。効率的な教育研修のためにはある程度(例えば、5年以上)の任期が必要ではないだろうか。

調査内容の実態

- 調査工数は調査対象時期による影響もあるが、定期調査の方が新規・一変調査より多く、かつ、無菌医薬品>非無菌医薬品(製剤)>非無菌原薬であった。
- プラントツアーにおいては、デモンストレーションを実施させて確認した例は無かった。
- バリデーションは、プロセスバリデーションは99%確認されていたが、コンピューター化システムバリデーションを確認している割合は11%と低く、分析法のバリデーションにおいても39%であった。プロセスバリデーションにおいては計画書と報告書により確認していた。
- 製造用水、空調設備、防虫防鼠は概ね確認されていた。
- 無菌医薬品の定期調査においては、その他の調査に比べ製造用水、空調に関する管理を手厚く確認していた。新規・一変時の調査においては申請書との齟齬確認のほか、

製造方法の技術移管、分析方法・規格及び試験方法等の技術移管が手厚く確認されていた。

- GMP 調査計画書に調査要領で求められている全ての項目が記載されていた都道府県は半数弱であり、調査対象の設備、文書が明確にされていない例が見られた。
- GMP 調査結果報告書に調査要領で求められている全ての項目が記載されていた都道府県は半数弱であり、不備事項の原因を明瞭かつ簡潔に記載していない例や調査しなかったサブシステムを記載していない例及び報告書の作成が調査等の終了後速やかに行われていない例が見られた。

各調査権者が対象とする調査対象は数、種類ともに様々であり、それぞれの組織・体制も異なっている。調査事項も様々であり、GMP 調査結果報告書等の記載内容も様々であった。

C-2 査察官の要件

調査員の資格要件は、ISO19011:2002 を参考に、学歴、トレーニング（調査員訓練）、OJT（調査経験）、業務の経験、GMP 関連の知識、個人的資質、特定分野の要件（無菌、バイオ）について必要な要件を設定した。もっとも重要な課題となる業務の経験に関しては、ISO19011 に準拠し薬事関連の業務経験が4年で、このうち GMP 調査に携わった経験が2年と設定した。ただし、都道府県の実態を鑑みると調査員全員がこの要件を満たす事は困難である事から、業務経験年数の要件については調査チームのうち1名が満たせばよいよう設定した。また、ISO19011 に追加し特別な知識を要する専門分野として、無菌製剤の調査については、無菌操作の実技研修及び無菌施設への調査にサブとして5回同行することや、バイオ製剤に関しては、バイオ関連技術研修（タンパク精製、ウイルス不活化、培養等）及びバイオ関連施設への調査にサブとして5回同行することを調査員の要件とするよう提案した。（添付資料2）

C-3 EMA 査察官会議における品質システムの調査

平成23年2月22日から3日間ロンドン欧州医薬品庁で開催された第61回査察官会議（IWG）にオブザーバー参加した。

今回の議事内容は、EU GMP の条文の改正案の討議、現在問題となっているサプライチェーン、偽薬等に関連するガイドライン類の文案の討議、最近の GMP 不適合の事例研究（無菌製剤でのエンドトキシン汚染）、国際的な査察協力に関する報告、PIC/S や EDQM からの進捗報告等であった。

エンドトキシン汚染の事例研究では担当当局の査察官、ベテラン査察官、研究者等のエキスパートを交えて、実際に起こったこと、立ち入り調査での指摘事項に対する製造所側の回答内容の精査、設備面での問題点、エンドトキシン分析法、バイオフィルムの特性等相当の時間をかけてプレゼンテーションと質疑を行っていた。このような議論・研修活動を通じて、各国での整合した対応ができるようになるものと思われた。又、今回初めての試みとして、3グループ（Breakout session）に分けて異なったテーマについて議論を行い、終了後集まって全体でそれぞれの結果を報告するというセッションがあった。効率的に深い議論ができたため、今後も実施することとなった。査察官会議の詳細な報告は添付資料3を参照されたい。

聞き取り調査

（PIC/S の評価担当者から）

○89 の品質システムの評価チェックリストを PIC/S 関係者（Jacques Morenas）から平成23年11月に入手した。（添付資料4）

このチェックリストは法規制、規則、GMP 基準、査察資源、査察手順、査察成績評価、処分権限、アラート・危機手順、試験・分析、監視プログラム、管理監督システムの11の要素に大きく分類され、要素はさらにサブ要素に分けられている。サブ要素には具体的な要件などがチェック項目として含まれている。

又、現在このチェックリストの改訂を EU と同時に行っているとの情報も得た。なお、EU において域内での相互評価を5年以上行っていないため、このリストを用い相互評価を行うとのこと。

○米国の PIC/S 加盟申請に際し、FDA から GMP ガイドラインの体系について十分な説明を受けなかった。そのため、ガイドライン評価には相当長い時間を費やした。内容的には大きな問題はなかったとのこと。

○GMPの規制、ガイドラインの法的位置付けについては、評価側から各国の法体系を十分理解することは困難である。そのため法的、位置付けが問題ではなく、査察担当者がそれを基に指摘をするか否かが要点であるとのこと。(平成23年11月Tor Graberg氏から)

○正式なPIC/S加盟申請前に申請者側は良く準備をしてほしい。PIC/Sのメンバーによる事前相談も可能である。

(PIC/Sの評価に対応したFDAのGMP査察担当から)

○PIC/Sからの指摘で大きな問題はFDA内における品質システムの統一化であった。加盟承認時においてもまだ問題は残っているが、是正は進行中である。

○FDAにおける査察官のクラス分けについてPIC/S側の了解を得るため相当な時間を要した。

○FDA発行のGMPガイドラインについてはPIC/Sの評価においては問題とならなかった。

C-4 日本における査察団体間の調整機能の提案

調査権者間で置かれた状況に大きな差があること(C-1)、国際基準の査察官要件を満たすことが必要であること(C-2)、欧州査察官会議におけるような充実した研修プログラム(C-3)を導入すること等の必要性を考えると、日本の現状のままでは査察システムの国際基準へのレベルアップは無理であろう。48ある調査権者の枠組みをそのままにするという前提のもとには何らかの調整・連携機能が必要となる。

この機能には

(1) 調査権者間の品質システムの共通化(SOP改訂作業、自己点検実施等)

(2) GMPガイドラインの継続的アップデート

(3) 継続的トレーニングの立案、教育資料提供

(4) 国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供

(5) 全体会議の開催が含まれる。

調査権者間の連携システムについては、PMDA及びブロック代表県からなる調整組織を設置すること、また、資格要件を満たした調査員の確保が難しい状況である場合は、経験豊富な調

査員(トレーナー)を各ブロック単位等で確保し、調査チームの一員として利用できるようなシステムを提案した。調整組織の役割としては、上記の5つの機能に加え、これらの機能を構築するための準備機能(品質システム作成、PIC/S申請資料作成等)が必須となる。(1)から(5)の機能は一時的なものではなく常任の事務局としての組織が必要となる。

また、ブロック単位でも同様の調整を行うことにより、品質システムの同等性が担保する事が可能になると考えられ、知識マネージメントも適切に行われ、異動の早い調査員のサポート体制も構築されると考えられる。(添付資料5:連携図)

D. 考察

アンケート回答時点では、30%(13調査権者)に調査の品質システム構築の基本となる品質管理監督システム基準書が設置されていなかった。アンケート実施後の平成22年10月1日付けで「品質管理監督システム基準書設置の本格的実施」に関する厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知が発出されたため、現在は当該基準書の設置が進んだことが期待される。

アンケートの集計結果によると、調査対象の数、種類ともに様々であり、それぞれの組織・体制も異なっている。調査事項も様々であり、GMP調査結果報告書等の記載内容も様々であった。現在、調査要領等により調査権者に求められている事項がPIC/Sのシステム要件のように総合的かつ詳細な規定とは異なっていることが一因と考えられる。又、都道府県調査権者下のGMP対象施設数がゼロから300近く、総合機構においては1500以上の海外施設が対象となっている。施設数の差が品質システムの構築度、運営の具体性に大きな差が出る原因の一つと思われる。これらのことから日本国内において、整合のとれた査察体制を組むためには、品質システム構築のための総合的かつある程度具体的内容をもった統一された方針・ガイドンが必要であると考えられる。又、方針・ガイドンを運営していく調査権者の間には現在のような大きな状況の差があることは好ましくない。

欧州の査察官会議の目的・方針・規則などはMANDATE, OBJECTIVES AND RULES OF PROCEDURE FOR THE GMP/GDP INSPECTORS WORKING GROUP (GMDP IWG)に規定されている。状況の異なる国が1つになって動くための会議であることから、2、3年にわたる議題もある。単一市場

を前提として多国から成り立つ EU と同様に、日本も調査権者が 47 都道府県と PMDA の 48 権者から成り立っている。国際的な査察協力にかかる活動においては、日本の各調査権者の品質システムの平準化が課題として認識されており、日本の調査権者の品質システムの構築、ネットワークの良いモデルと考えられる。

以上を総合し考えると、日本の査察システムの国際基準へのレベルアップを達成するためには、48 ある調査権者の間に何らかの調整・連携機能が必要となる。このため、調査権者間の品質システムの共通化、GMP ガイドラインの継続的アップデート、継続的トレーニングの立案、国際整合性に関する情報入手と調査権者への情報提供、全体会議の開催の機能をもつ、常任の連携組織が必須だと考える。

E. 結論

査察システムを国際基準にレベルアップするためには PIC/S 加盟等の国際整合化を目指すには、調査対象施設数の少ない調査権者の体制整備方法を検討するとともに調査要領と PIC/S システム要件との整合を図る等を行った後、各調査権者がそれに則った統一的なシステムに移行し、国際整合性のとれた体制を整えることが求められる。

都道府県の調査体制に関するアンケート結果から、製造所数が少ない都道府県では GMP 調査の対応に苦慮している事、また、都道府県の業務は数年で異動している事等が明らかになった。しかし、国際的な査察官の要件等を調査した結果、GMP 査察官には相当な経験とスキルが必要とされている事も判明した。よって、国際的に通用する GMP 調査レベルを担保するとともに国内でも均一な調査を行うためには、調査員の資格要件の設定と都道府県 PMDA の連携の 2 点が必要と判断し、この 2 つについて研究班から提案を行った。

F. 健康被害情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産件の出願・登録状況

なし

(注 1) 査察官会議 (IWG: Inspectors Working Group) は EU 各国の査察官代表が集まり、EU 内各国の GMP 査察レベルの標準

化/維持改善のために、GMP 関係ガイドラインの検討、EU 査察当局内の共通手順書の検討、査察事例の紹介、国際的な査察協力にかかる案件等について議論及び報告が行われる会議である。なお、この会議の進行は EMA の担当で行われ、EU の Pharmaceutical Committee に報告をする。一方、審査官も同様な会議(QWP: Quality Working Party)を EMA で開催するが、こちらは CHMP という医薬品審査の委員会に報告する。

(注 2) 平成 22 年度より厚生労働省医薬食品局において、GMP 調査の国際基準への引き上げ検討を主目的とした『GMP 調査強化検討会』が発足した。この検討会は GMP 調査の実施者である都道府県のブロック代表および総合機構品質管理部、国際関連担当の総合機構国際部、研究担当の国立感染症研究所および国立医薬品食品衛生研究所、監督担当の監視指導・麻薬対策課で構成される。検討項目は行政の品質システム、GMP ガイドラインおよび査察実態とされ、品質システム、査察実態については本研究班の検討内容を説明するように求められた。また、GMP ガイドラインについては、PIC/S の GMP と日本国内の GMP 関連ガイドラインとの差異の評価する『GMP ギャップ分析グループ』が『GMP 調査強化検討会』の下に総合機構を事務局として編成され 22 年度中にほぼ作業を終えた。

添付資料

1. GMP 査察システムに関する行政アンケート集計・解析 報告
2. GMP 査察官の要件案
3. EMA 査察官会議からの報告
4. PIC/S 加盟申請の評価チェックリスト
5. 日本における査察団体間の調整機能案

医薬品査察担当部局における査察業務に関するアンケート調査

本研究を遂行する中で、日本国内の医薬品 GMP 査察担当部局における査察業務の実態の把握を行うため、2010(平成 22)年 3 月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下「PMDA」とする。)及び各都道府県の全 48GMP 調査権者にアンケート調査を実施した。

調査内容は、別添 1 のとおり、調査における品質システムの実施状況等に関する「A 医薬品品質システムに関するアンケート」、実地・書面調査数、実地調査日数、調査実施者構成等の「B 調査施設等詳細に関するアンケート」及び調査における確認事項等に関する「C GMP 調査機関の調査内容に関するアンケート」の 3 部構成により行った。

当初、2010(平成 22)年 4 月までの報告期限としていたが、報告期限の延長により、結果として、48 調査権者全てから回答が集まった。回答データはそれぞれ A、B、C の各構成内で集計、解析を行った。

なお、本調査は 2009(平成 21)年 4 月から 12 月が調査対象期間であり、平成 14 年薬事法改正により始まった GMP 適合性調査のみなし期限の最終年度の第 1 から第 3 四半期と重なっているため、GMP・QMS 適合性調査、製造業・製造販売業許可更新調査が集中する年度であることに注意されたい。

また、本報告中では回答した調査権者を特定できない記載方法を選択した。例えば、当該回答が「都」のものであってもあえて「都道府県」と記載したことに御留意いただきたい。

1 調査実施方法

(1) 対象

調査権者 PMDA 及び 47 都道府県(計 48 調査権者)

(2) アンケート内容

- ・ A 医薬品品質システムに関するアンケート

本アンケートは ICHQ10(医薬品品質システム)との混同を防ぐため、以後、報告においては「調査品質システム」とする。

- ・ B 調査施設等詳細に関するアンケート

- ・ C GMP 調査機関の調査内容に関するアンケート

「GMP 調査結果報告書」、「GMP 調査計画書」の実例の提出を含む。

(3) 調査依頼日

平成 22 年 3 月 18 日

(4) 調査回答締切

平成 22 年 4 月 19 日(最終回答 平成 23 年 2 月 3 日)

2 アンケート集計結果

A 調査品質システムに関するアンケート

(1) 回答数

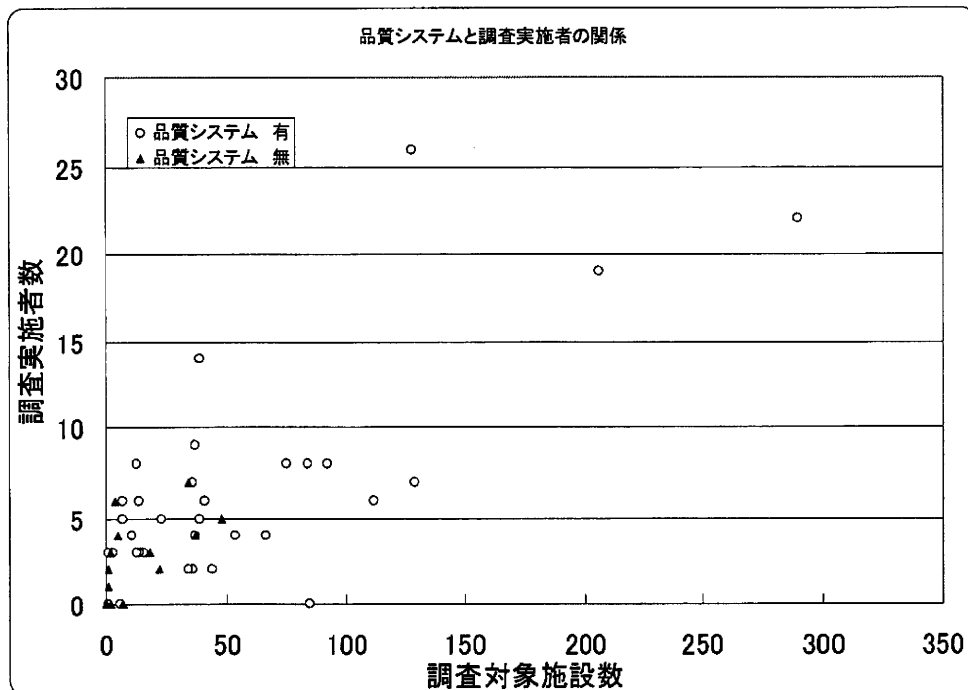
48 調査権者（PMDA 及び 47 都道府県）

(2) 回答結果抜粋（詳細は別添 1）

ア 調査品質管理監督システム基準書の設置状況

アンケート回答時点では、30%（13 調査権者）に調査の品質システム構築の基本となる品質管理監督システム基準書が設置されていなかった。

なお、アンケート実施後の平成 22 年 10 月 1 日付けで「品質管理監督システム基準書設置の本格的実施」に関する厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知が発出されたため、現在は当該基準書の設置が進んだと思われる。



都道府県 47 調査権者において、調査品質管理監督システム基準書が設置されていない調査権者を「▲ 品質システム無」とし、設置済みの調査権者を「○ 品質システム有」とし、調査対象施設数と調査実施者数との関係を上図に示した。

アンケート項目により、調査対象施設数及び調査実施者数の少ない調査権者において調査品質システムが設置されていないことが確認された。業務量に相応したシステムを構築すべきであるものの、品質システムに係る最低限の文書化は必要である。

イ マネージメントレビューの実施状況

- ・ 56%でマネージメントレビューは実施されていなかった。

ウ 調査実施者の教育訓練の時間及び資格規定

- ・ 60%の調査権者で調査実施者の教育訓練時間数や資格規定がされていなかった。

エ 自己点検の実施状況

- ・ 67%で自己点検が実施されていなかった。

オ 収去等におけるサンプリング手順の作成状況

- ・ 84%で収去にかかる手順が設置されていなかった。

カ その他

- ・ 調査権者が知事以外となっている都道府県がある等法令で定められた事に対して認識不足がみられる。
- ・ 調査部門長は殆どが薬事課課長となっているが、一部、グループや班の長が調査部門長となっており、結果の承認（適切性の判断）にかかるプロセスと合わせ、リソースを適切に配置できる権限を持った妥当な職位かが課題である。
- ・ 上記イ、ウ、オの要件は、「GMP/QMS 調査要領について（平成 17 年 11 月 30 日付け薬食監麻発第 1130002 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知、以下、「要領」とする。）に詳細な規定がないため、設置頻度が低いと思われる。要領と「PIC/S 品質システム要求事項に関する推奨事項」とを比較した結果は別添 2 のとおりであり、国際整合のためには、要領の見直しを検討する必要があると考えられる。

B 調査施設等詳細に関するアンケート

(1) 調査方法

平成 21 年 4 月 1 日から 12 月 31 日（3 四半期分）までにおける、調査対象施設数、調査件数、日数、頻度、調査パターン等の調査の実施状況、従事している調査実施者の経験年数、兼務業務、資格、研修状況等を質問した。

(2) 回答数

48 調査権者（PMDA+47 都道府県）

ただし、2 都道府県は県知事許可施設（無菌、一般、包装等区分）が無く、4 都道府県は調査対象期間内に GMP 調査の実施がなかった。

(3) 回答結果

調査対象施設数、調査件数、日数、頻度、調査パターン等の調査の実施状況を「B-1 GMP 調査実施状況」に、従事している調査実施者の経験年数、兼務業務、資格、研修状況等を「B-2 調査実施者構成」に集計した。

なお、一部回答において、回答した調査権者が所管しない許可業種に関する回答や調査を実施している記載がない回答等については、集計の都合上除いて

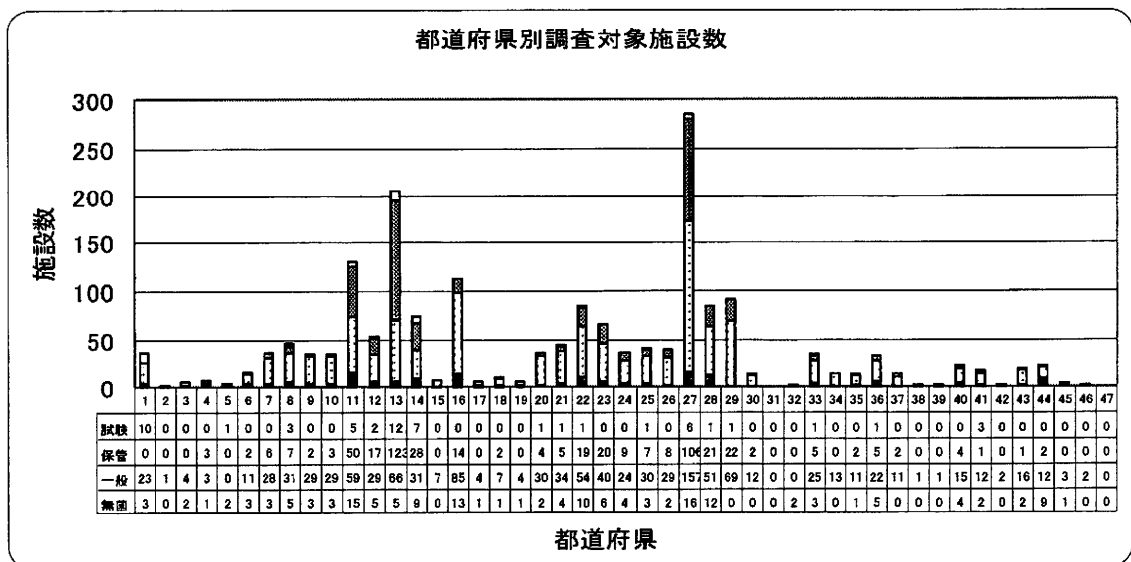
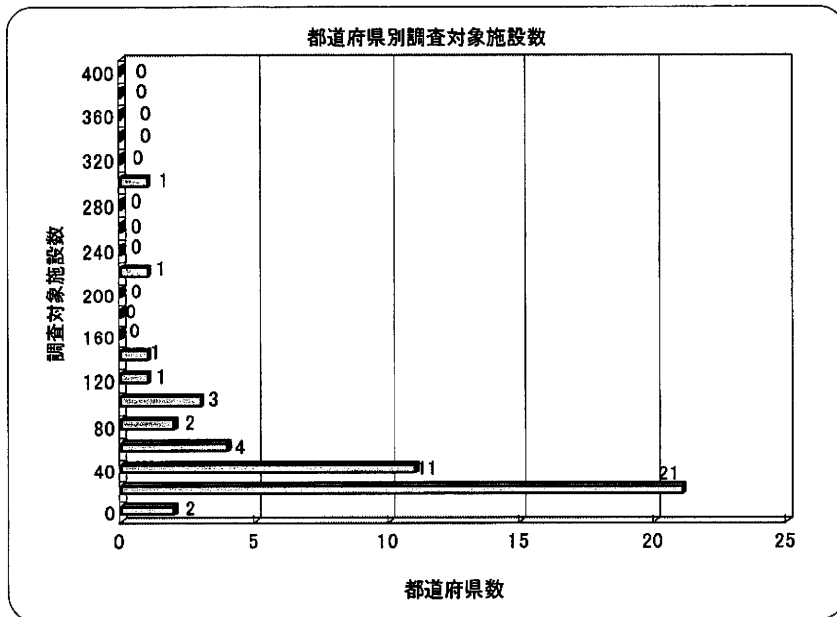
集計を行った。

また、厚生労働省等により公表されている施設数等の数値とのデータの整合は行わず、アンケートの回答数値をそのまま用いた。

B-1 GMP 調査実施状況

ア 調査実施施設数

調査対象施設数の分布は次のとおりであった。1 から 20 施設の都道府県が約半数である一方、2 都道府県の施設数が突出して多い状況である。無菌区分、一般区分に限定すると、概ね 100 施設以下であり、1 都道府県のみが 100 施設を超える状況である。また、PMDA の調査対象施設数は、海外がおよそ 1600 施設、国内の大臣許可施設が 133 施設、この他の国内新薬関連施設が実績でおよそ 350 施設であり、調査対象施設数が非常に多い。



調査対象期間内の総調査件数は次のとおりであった。

	都道府県	PMDA	計
実地調査	984	231	1,215
書面調査	802	911	1,713
計	1,786	1,142	2,928

許可区分ごとに調査の実施状況を集計したのち、調査に要する時間、調査頻度

許可都道府県数 31 期間内調査実施都道府県数 28		都道府県				PMDA
		平均値	中央値	最大値	最小値	
調査対象施設数	a	16.2	5.0	123.0	1.0	
実地調査件数(H21.4.1-12.31)	b	6.4	3.0	38.0	1.0	5.0
書面調査件数(H21.4.1-12.31)	c	4.3	1.5	31.0	0.0	89.0
実地調査率(実地調査件数/全調査件数)	b/(b+c) %	73.9%	73.2%	100.0%	30.4%	5.3%
実地調査 日数	d	7.4	3.0	51.0	0.5	
実地調査 人×日	e	16.8	6.0	110.0	1.0	
1施設あたり調査頻度(○年に1度)	f	2.7	2.3	8.0	1.0	
年間調査件数/年	a/f	6.9	2.6	53.0	0.3	
実地調査パターン (日)	g	1.1	1.0	2.0	0.5	1.0
実地調査パターン (人)	h	1.9	2.0	3.0	1.0	2.0
実地調査パターン (人)×(日)	g*h	2.0	2.0	4.0	1.0	2.0

等について確認した。

イ 許可区分ごとの調査実施状況

① 無菌区分

都道府県の調査対象施設数総計は169施設であり、調査対象期間内に177件の調査が行われた。無菌区分の許可が有る35都道府県からの回答を集計し、PMDAの実施状況とあわせて表とした。なお、調査対象期間中に調査を実施しなかった3県の回答等、記載されていない項目がある場合は除いて集計した。

許可都道府県数 35 期間内調査実施都道府県数 32		都道府県				PMDA
		平均値	中央値	最大値	最小値	
調査対象施設数	a	4.7	3.0	16.0	1.0	
実地調査件数(H21.4.1-12.31)	b	3.8	3.5	12.0	1.0	50.0
書面調査件数(H21.4.1-12.31)	c	1.7	0.0	27.0	0.0	171.0
実地調査率(実地調査件数/全調査件数)	b/(b+c) %	85.6%	100.0%	100.0%	12.9%	22.6%
実地調査 日数	d	6.7	6.0	16.0	1.0	
実地調査 人×日	e	17.4	14.0	59.0	1.0	
1施設あたり調査頻度(○年に1度)	f	1.9	2.0	11.0	0.3	
年間調査件数/年	a/f	3.1	2.8	8.0	0.3	
実地調査パターン (日)	g	2.2	2.0	4.0	*1.0	3.0
実地調査パターン (人)	h	2.6	2.0	4.0	2.0	2.0
実地調査パターン (人)×(日)	g*h	6.0	6.0	16.0	2.0	6.0

② 一般区分

都道府県の調査対象施設数総計は1,129施設であり、調査対象期間内に1,217件の調査が行われた。一般区分の許可が有る43都道府県からの回答を集計し、PMDAの実施状況とあわせて表とした。なお、調査対象期間中に調査を実施しなかった2県の回答等、記載されていない項目がある場合は除いて集計した。

許可都道府県数 43 期間内調査実施都道府県数 41	都道府県				PMDA
	平均値	中央値	最大値	最小値	
調査対象施設数 a	26.2	22.0	157.0	1.0	
実地調査件数(H21.4.1-12.31) b	15.2	12.0	70.0	1.0	98.0
書面調査件数(H21.4.1-12.31) c	13.8	4.0	225.0	0.0	533.0
実地調査率(実地調査件数/全調査件数) b/(b+c) %	72.8%	76.9%	100.0%	12.5%	15.5%
実地調査 日数 d	23.2	19.0	105.0	1.0	
実地調査 人×日 e	51.2	42.0	194.0	2.0	
1施設あたり調査頻度(〇年に1度) f	2.6	2.0	22.0	0.6	
年間調査件数/年 a/f	15.6	11.5	78.5	0.3	
実地調査パターン (日) g	1.9	2.0	4.0	1.0	3.0
実地調査パターン (人) h	2.5	2.0	5.0	2.0	2.0
実地調査パターン (人)×(日) g*h	4.9	4.0	12.0	2.0	6.0

③ 包装表示保管区分

都道府県の調査対象施設数総計は527施設であり、調査対象期間内に323件(実地調査204件、書面調査119件)の調査が行われた。包装区分の許可が有る31都道府県からの回答を集計し、PMDAの実施状況とあわせて表とした。

なお、調査対象期間中に調査を実施しなかった3県の回答等、記載されていない項目がある場合は除いて集計した。

④ 許可外施設(試験検査施設)

調査対象施設数総計は64施設(許可対象ではないため対象施設数の回答をしていない都道府県もあり)、調査対象期間内に69件(実地調査28件、書面調査41件)の調査が行われた。本項目には18都道府県が回答した。

許可都道府県数 18 期間内調査実施都道府県数 17	都道府県				PMDA
	平均値	中央値	最大値	最小値	
調査対象施設数 a	3.4	1.0	12.0	1.0	
実地調査件数(H21.4.1-12.31) b	1.6	1.0	5.0	0.0	7.0
書面調査件数(H21.4.1-12.31) c	2.3	1.0	10.0	0.0	49.0
実地調査率(実地調査件数/全調査件数) b/(b+c) %	56.7%	50.0%	100.0%	0.0%	12.5%
実地調査 日数 d	2.1	2.0	5.0	1.0	
実地調査 人×日 e	4.5	4.0	10.0	1.0	
1施設あたり調査頻度(〇年に1度) f	2.6	2.0	5.0	1.0	
年間調査件数/年 a/f	1.6	1.0	5.0	0.2	
実地調査パターン (日) g	1.0	1.0	1.0	0.5	1.0
実地調査パターン (人) h	1.9	2.0	3.0	1.0	2.0
実地調査パターン (人)×(日) g*h	1.8	2.0	3.0	0.0	2.0

⑤ 生物学的製剤、放射性区分

生物学的製剤、放射性区分の実施状況は次のとおりであった。

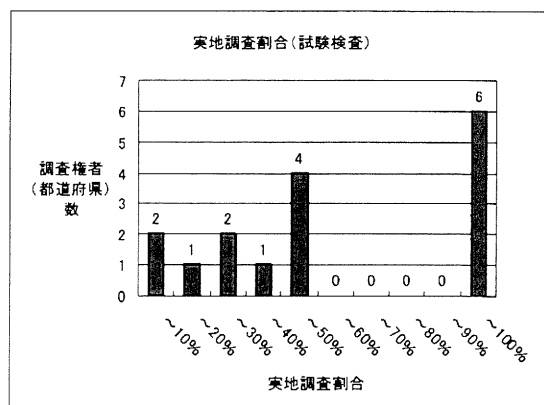
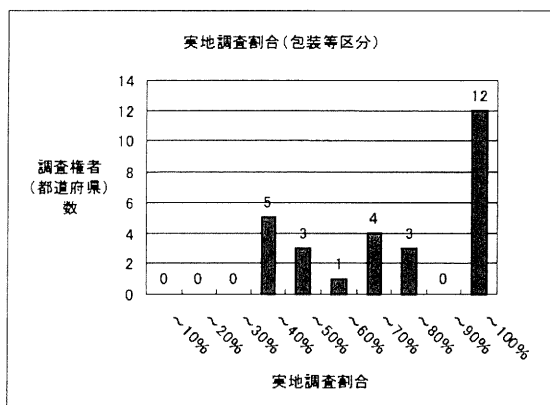
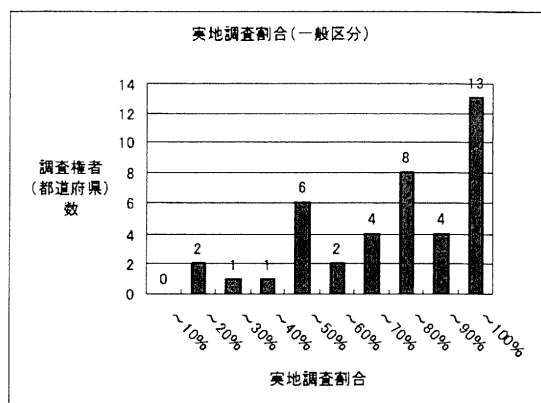
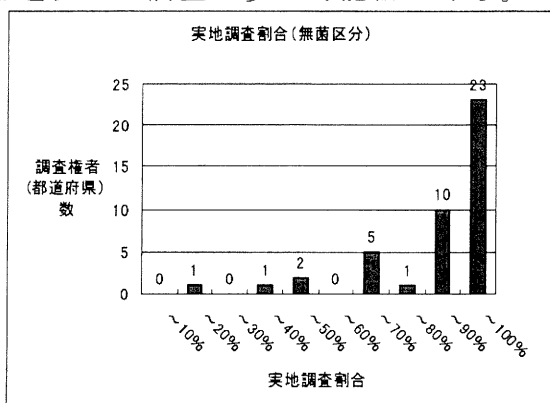
	生物学的製剤	放射性
施設数 a	116	12
実地調査件数(H21.4.1-12.31) b	68	3
書面調査件数(H21.4.1-12.31) c	67	2
実地調査件数/全調査件数 b/(b+c) %	50.4%	60.0%
調査頻度 〇年に1度 f	2	5
年間調査件数/年 a/f	58.00	2.40
実地調査最多パターン (日) g	4	3
実地調査最多パターン (人) h	2	2
実地調査最多パターン (人)×(日) g*h	8	6

ウ 実地調査の実施状況

(7) 実地調査と書面調査の比率

都道府県の実地調査割合の分布は次のとおりであり、都道府県により様々であった。

なお、冒頭に記載のとおり、調査対象期間が法改正後初めての適合性調査(定期)申請が集中的に提出された時期であり実地に調査を行う必要があったこと、かつ、許可更新の時期であり構造設備の確認を行う必要があったことから(都道府県調査権者は業許可更新における薬局等構造設備規則への適合性確認において実地調査を必須としていることが多い)、他の時期(年度)と比べ実地調査を選択した調査が多い可能性がある。



なお、PMDAの実地調査の割合は次のとおりであった。

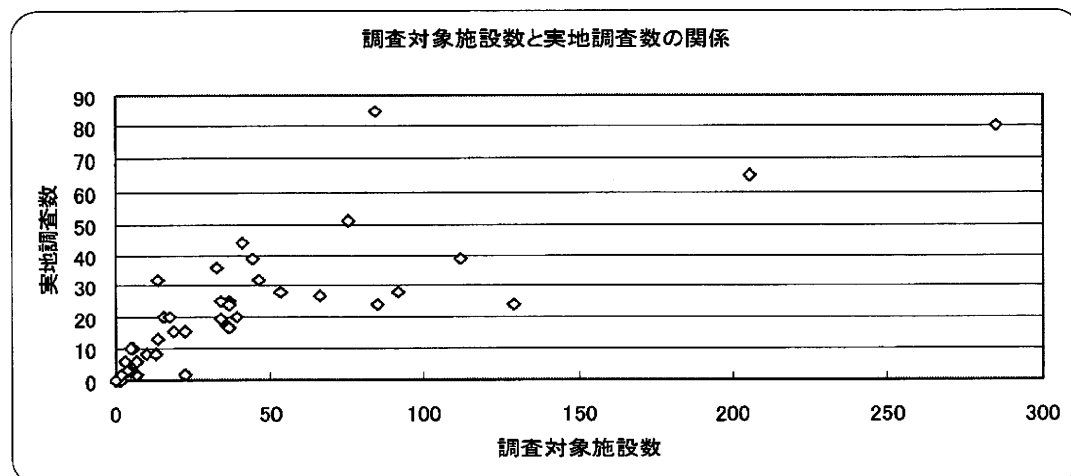
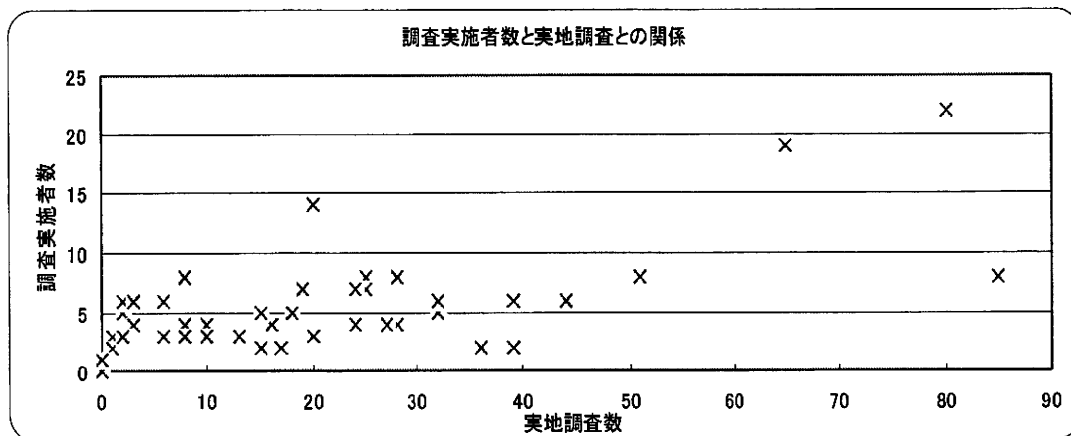
許可区分	PMDA
生物学的製剤等	50.4%
放射性	60.0%
無菌	22.6%
一般	15.5%
包装等	5.3%
試験	12.5%

PMDAの場合、海外の施設も調査対象であり調査実施数が非常に多い事から、

施設、品目、工程等についてリスク評価を行った上で、実地調査又は書面調査の手法を選択しており、これが結果に表れている。

(イ) 調査対象施設数と実地調査数の関係（都道府県）

実地調査数に対する調査対象施設数と調査実施者との関係を次の図に示した。いずれの関係においても、特定の傾向は見られず、調査実施者数が同数であっても実地調査数は様々であり、また、調査対象施設数同一であっても実地調査の頻度は都道府県によって様々であった。



エ 調査に要する時間

調査の最多パターンは次のとおりであった。無菌＞一般＞試験＞包装等区分の順であった。なお、過去の調査実施状況等が不明なため一概には言えないが、無菌区分において最大 12.00 人日、最小 2.00 人日、一般区分において最大 8.00 人日、最小 1.69 人日等都道府県により各調査に必要とする時間は都道府県により異なっている。

	人(平均)	日(平均)	人×日(平均)
無菌	2.2	2.6	6.0
一般	1.9	2.5	4.9
包装等	1.1	1.9	2.0