

- ・製法変更後の試験製剤の安定性試験サンプルのロットサイズに関する記載で、「後日、実生産ロットでの安定性が確認されれば、小規模スケールでの安定性データで差し支えない」とある。上記の記載は、すべての製法変更の水準及び項目について適用されるものと解釈してよいか。
- 安定性試験に時間がかかる場合や実生産で3ロット生産できないケースでは、すべての製法変更の水準及び項目について1/10でのロットサイズで安定性を担保しておくことができる。

4. 第3章 製法の変更水準と要求される試験

- ・本ガイドラインで提示されている溶出試験条件について、例えばハイドロゲル製剤のように低い回転数で試験すると、ベッセルに付着し、バラツキが大きくなり、正確な評価が出来ない場合もある。「妥当な理由がある場合には試験条件を変更しても良い」との記述を加えていただきたい。
- 特殊な製剤は別途の扱いとする。但し、試験法上の都合からではなく、BAとの相関を説明する必要がある。
- ・「溶出試験の判定基準」とあるが、通常「溶出試験の規格」の方がなじみがあると思う。
- 指摘のとおり修正する。
- ・前回の班会議では、⑦パドル法、200rpmがなく、6条件ということではなかったか。
- 指摘のとおり修正する。
- ・ヒト試験の項に「溶出挙動が生物学的に同等」とあるが、ここは元通りに「溶出挙動が同等」とすべきと考える。
- 指摘のとおり修正する。
- ・「妥当な理由がある場合は、ヒト試験は不要である」とあるが、この部分について「開発段階の情報をもつ企業が、薬剤の特性を踏まえて理由を提示することでよい」との回答を得ているが、Q&Aに記載していただきたい。
- 指摘を参考にQ&Aを作成する。
- ・レベル1の2) ヒト試験で「溶出挙動が生物学的に同等とみなされなかった場合」とあるが、レベル1でこのようなケースがあるのか。
- 可能性は低いと思うが、全くないとは言えないので規定として設ける。
- ・レベル1の安定性試験で「長期（1ロット）」とあるが、レベル1程度では、加速試験のみでもよいのではないか。特に、安定なものは加速試験のみで十分と考える。また、長期の場合、試験項目は全項目、或いは溶出試験のみの想定か。
- 変更の可否判断は加速試験、長期安定性試験の何れで行っても構わないが、安定性の保証は基本的に長期安定性試験で行うべきである。試験項目は、その医薬品の特性による。リスクが高い項目について実施すればよい。
- ・溶出試験で、治療濃度域の狭い医薬品で界面活性剤を添加する場合、妥当な理由が必要とあるが、難溶性薬物は溶解性にバラツキが生じ易いため治療濃度域が狭い医薬品の場合注意を要

すると解釈すればよいのか確認したい。

→界面活性剤を用いると溶出試験とBAとの相関性が疑問になる。治療濃度域の狭い医薬品については、予測できない副作用を生じることが懸念されるため、界面活性剤を添加するには妥当な理由が必要である。Q&Aに従って妥当な理由を示す必要がある。

・既存製品で、かつ、製造方法が大きく変化しないレベル1、レベル2の変更では、溶出のpHプロファイルの変化は少ない。このような場合、多種の試験液での試験に代わり、過去の例で識別性に優れると判断される試験液が明らかな場合、この液を用いた試験による同等性の評価を可とされたい。たとえば、中性の薬物で、添加剤の挙動にpH依存性のない場合、水を試験液とする場合などが該当する。

→妥当な理由があれば、そのようにできる。

・加速安定性試験を3箇月ではなく、6箇月で規格適としてほしい。加速3箇月では、規格適を判定基準にできないので、相対比較試験を想定され、変更前製品との同時的相対比較試験を要求されることになり、経時変化の経過が同等であるという判断基準を設ける必要がある。

→IRのQ&Aにあるように、安定性試験は変更後のモニターが目的であるので、試験内容や実施機関も含めて企業の自主判断による。加速試験の結果が規格に適合するかどうかよりも、安定性に差がない(低下していない)ことを示すことが重要である。比較の方法及び判定については相対比較試験を実施する、あるいはこれまでに得られている加速安定性試験結果と比較するなど、企業判断である。

・レベル3でも溶出試験規格の妥当性が確認されている場合：規格試験条件で溶出挙動の同等性確認できるようにすべきである。

→妥当な理由があれば、そのようにできる。

5. 「別表」について

・レベル1において製造工程の変更（申請あるいはバリデーションの範囲内の混合時間、操作スピード等の操作パラメータの変更）は長期安定性試験データが要求される。この場合、バリデーションの範囲内ではあるが実生産で誤って設定した混合時間を超えて混合を行ってしまった場合も安定性データが必要とも受け取れる。この場合には当然、逸脱報告書は作成されるが、安定性データは不要と考えてよいか？（この件はIRでも同じことがあると思う）。

→製造条件の逸脱は、このGLの対象ではない。

・レベル1の製造工程で「申請あるいはバリデーションの範囲内」とあるが、申請の範囲内であれば、法的には変更には該当しない（社内的に保証する必要はあるが）。又、バリデーションの範囲内であれば、同等性を確認しているので、変更には当たらないと考える。変更内容の欄の記載を「製造に係わるパラメータの軽微な変更」のような主旨の文章に修正すべきと考える。

→「申請あるいはバリデーションの範囲」で生物学的に同等であることが確認されていれば、その範囲内で変更しても問題ないが、現状では生物学的同等性までは確認していないのでないか。従って、「申請あるいはバリデーションの範囲内」であっても、変更により溶出性あるいは

はBAが変わらず生物学的に同等であることを確認する必要がある。

- ・別表中の同等性試験の欄で、レベル1の記載に1)と2)があるが、その間に「溶出試験が、品質再評価の結果、規格及び試験法を設定されている場合：規格への適合」を追加してはどうか。また、レベル2についても、1)と2)の間に「溶出試験が、品質再評価の結果、規格及び試験法を設定されている場合：規格条件で溶出プロファイルの同等性」を追加してはどうか。
- ERについては識別性だけでは不十分でin vivoとの相関を示す必要がある。品質再評価の結果でもって、生物学的同等性を確認しているとまでは言えない。

⇒ERについては品質再評価の試験条件を適用することは難しいかもしれないが、IRについては品質再評価の試験条件が識別性に優れている場合は適用できようにして頂きたい。

- ・同一製品でレベル1の変更が2回以上なされる場合で、かつ医薬審発第568号に従って溶出試験方法が設定されていない場合、最初は後発医薬品ガイドラインの複数条件で溶出プロファイルの同等性を評価するが、その後変更する場合には以前に得られたデータを元に、試験法の妥当性の根拠を示して、単一の条件で溶出プロファイルの同等性を評価できるようにして欲しい。同様に同一製品でレベル2の変更が2回以上なされる場合にもこの考え方で差し支えないことを確認したい。
- 妥当な理由があれば、そのようにできる。
- ・別表でレベル1、2について項目毎にレベル判断の変更内容が書かれているが、もし同じレベルで該当項目が複数ある場合、同じレベルか。より複雑になることから1ランク上とする必要があるか。
- JPAC-IRのQ&Aに記載したとおりで、ERのQ&Aにも記載する。
- ・レベル2の製造規模の変更内容2)について、「類似のSOP、処方は同じ」とある。
- 本ガイドラインは製法の変更に関するものであり、処方は同一との前提かと思われる。上記下線部は削除してもよいのではないか。
- 処方は同一という前提を明確にする意味で、規定として記載しておく。
- ・成分の物性のレベル2に「放出を制御していない添加剤に関して、成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なるものへの変更」及び「放出を制御している添加剤に関して、成分組成は変わらないが、結晶形、粒度等の物性が異なるものへの変更」が記載されている
- 結晶形、粒度等の物性が異なっても、溶解して製造する等、製剤特性に影響しないケースも考えられる。このような場合にはレベル1の変更として認めていただきたい。
- 妥当な理由があれば、そのようにできる。
- ・レベル2の成分の変更として結晶形、粒度等の変更があるが、このような場合、製造方法に変更がないことから、溶出性のpH依存性などに大きな変化は生じにくく、溶出性への影響が少ない場合は、レベル1に相当と分類されたい。たとえば、結晶多形があっても、溶解性が高い場合などが該当する。

→ 妥当な理由があれば、そのようにできる。

- ・ 場所は同じでもSOPや環境が変更されるような場合には、場所の変更とみなされるか。
- IRのQ&Aで述べたように、「SOPが同一」とは製造作業に関わるSOPが同一という意味であり、SOPのフォーマットや製造を支援するためのSOPまで同一という意味ではない。環境についてもGMPで要求されるレベルを満たしているということである。従って、製造場所が異なっても製造作業に関わるSOPや環境は同一である必要がある。
- ・ 注のf) について、変更時には1ロットでも、その後、時間の経過とともに3ロット製造すると考えられる。社内として、残りの2ロットのデータは担保しておくが、それのみでよいことを確認したい。
- 生産スケールの1(または2)ロット+1/10スケールの2(または1)ロットのデータで事前申請し、その後生産スケールの2(または1)ロットのデータを社内担保としてとることにより。

⇒ ERについてはdose dampingが生じないことを再現性をもって確認する必要があると考えられることから、レベル3の事前申請で製造ロット数が足りない場合は1/10スケールを加えた3ロットの安定性データが必要というのは理解できる。しかし、IRの場合はdose dampingのリスクはないことから、1(または2)ロットのデータで事前申請し、その後2(または1)ロットのデータを社内担保しておくことで構わないことを再度確認したい。

- ・ 注のf) で「製造ロットが少ない場合、必ずしも3ロットを必要としない」は説明不足。次ロット製造時に対応するとか、類似他品目のデータを利用するなどのフォローが必要ではないか。
- 安定性試験に時間がかかる場合や実生産で3ロット生産できないケースでは、1/10でのロットサイズで安定性を確認し、計3ロットのデータで申請することができる。不足している生産スケールのロット数については、次ロット製造時にデータをとって社内担保とする。

6. その他全般

- ・ JPAC-IR(案)で議論された内容(Q&Aの修正も含めて)は、JPAC-ERガイドライン及びQ&Aにも適用されると考えてもよいか。(例えば、①「臨床試験ロット」の定義、②「SOPが同じ」とは製造作業にかかるSOPの内容が同じことを意味すること、安定性試験は変更後の安定性をモニターするのが目的であって安定性が確認できないと製法変更ができないという趣旨ではないこと等)
- ・ ロットスケール等、IRで議論されたQ&Aの考え方がERにも準用されることを確認したい。
- 上記2点につき、JPAC-IRのQ&Aに記載したとおりで、ERのQ&Aにも記載する。
- ・ 日本での治験の状況を考えると、IVIVCの相関を求めることは非常に難しいと考える。さらにIVIVCのIn Vitro試験では、1種類のpHでIVIVCが認められても不十分で、各種pHで全てIVIVCが成立することを日本では求められていると理解される。このことに対応することは非常に難しいことから、IVIVCへの要求が厳しすぎると思う。各種pH条件でのIn Vitro溶出時間

曲線と、In Vivo吸収時間曲線の相関性が認められた例は、過去に何件ぐらいあるのか？

・前回の研究班会議で「IVIVCは溶出試験の条件設定には使えるが、あくまで直線的な相関に基づいた点推定しか行えず、溶出規格の上下限設定には十分とはいえない。溶出が変化してもBAが変わらない範囲を示すのがベストで、薬物特性を踏まえて多面的に推定する必要がある。但し、全てにおいて同等性の議論をあてはめる必要はなく、薬理作用の緩い医薬品は、それを根拠に規格設定することも可能である。」という意見があったが、「溶出が変化してもBAが変わらない範囲を示すためには、ピボと相関のない溶出で検討を行っても意味がなく、やはりピボと相関のある溶出(IVIVC)が必要となる。その場合IVIVCによる溶出規格の設定も可能であると考えるが、IVIVC以外で溶出規格の上下限設定を行うには、具体的にどのような方法があるとお考えでしょうか。

・開発段階で溶出規格の上下限設定用の製剤でのBAを評価することはほとんど行われなことから、実際的ではないと思います。他に具体的手法をご教示をお願いします。薬物特性を踏まえて多面的に推定するとありますが、FDAの言うBCSの膜透過性はこの評価の一つとして、採用していただけますか？

→上記3点につき、日本の製薬会社での実状は理解しているが、ICHでQ6Aに従って規格の妥当性を示すことになっており、日本の製薬会社でもそのようなバイオアベイラビリティのデータを取得するようにされたい。また、BCSの膜透過性は製剤からの主薬の吸収性を反映しているかどうか疑問であり、採用する考えはない。

・各レベルの変更と届け出・申請との関係が現時点では不明であるが、一変申請の場合でも、申請から承認までの期間については、業務に支障のない短期間に設定願いたい。

→行政当局への届出・申請の方法は他の研究班でも議論されており、今後検討して行く。

⇒FDAガイダンス*では、製法変更時にFDAへ届け出る分類(reporting category)、変更程度・届出方法が記載され、また、Q&Aに具体的な変更事例に対する必要事項が述べられている。届出・申請の方法が日米であまりかけ離れていると、行政当局への対応がしづらいと考えられることから、可能な限り整合性を図るべきと考える。

*Guidance for Industry, Changes to an Approved NDA or ANDA (Nov. 1999)

Guidance for Industry, Changes to an Approved NDA or ANDA, Questions and Answers (Jan. 2001)

以上

JPAC-ER(案)およびJPAC-Q&A(案)への意見

東薬工・大薬協製剤研究委員会

2004.3.10

| 該当箇所 | 意見 |
|------------------------------------|---|
| 全般 | <p>通常製剤，腸溶性製剤の製法変更も同様ですが、本ガイドラインは<u>既承認のものに適用される旨、明記すべきと考えます。</u></p> <p>ガイドライン全般にわたって、製薬会社側で判断する内容が多く、<u>今後、具体例等、判断基準を公表して頂けることを要望します。</u></p> <p>同等性試験のための<u>溶出試験条件が後発品に比べ数が減っている理由をQ&Aに記載した方が理解しやすいと考えます。</u></p> |
| P3 レベル1,2の変更 P4 レベル3の変更 ヒト試験 | <p>1) レベル1,2についての記載は、溶出挙動が同等でなくても<u>妥当な理由があればヒト試験をスキップできる</u>と理解します。繰り返しになりますが、例えばどのようなケースかについて<u>具体例を示して頂けますか。</u></p> <p>2) 「妥当な理由がある場合はヒト試験は不要」とありますが、妥当な理由がある場合の具体的な例を示して頂けますでしょうか。例えば、ERではIVIVCが確立されている場合、IRでは開発段階においてヒト試験で製法変更の影響が検討されている場合等が考えられますが、このとき、根拠となるデータの殆どは生産スケールではありません。<u>生産スケールで得られたものでなくても良い</u>と考えますが、確認させて下さい。</p> |
| P3 レベル2の変更 | <p>溶出に影響を与える添加剤や原薬の物性を変更する場合に、<u>バスケット法が追加されている理由を、バスケット法を加えることでどのような効果が期待されているのかという観点から、記述をお願いします。</u></p> <p>同じレベル2の変更の中で特別に回転バスケットを実施する根拠を教えてくださいませんか。レベル3に近いという意味でしょうか？</p> |
| P6 別表 装置 | <p>装置の変更の際、様式、作動原理が同じであるかどうかについては、FDA guidance: SUPAC-IR/MR Manufacturing Equipment Addendumの「Class (Subclassではない)」を参考に判断できると思われるがいかがでしょうか。また、JPAC-IR/ERについてもFDA guidanceと同様の<u>製造装置の分類表を作成して頂けますでしょうか。</u></p> |
| P6 別表 成分の物性 | <p>1) 製法変更のガイドラインに、<u>成分の物性の項があるのは疑問が残ります。Q&Aに理由を記載した方が理解しやすいと考えます。</u> 2) 成分の物性のところで、<u>放出制御の有無は、製剤設計で判断する旨をQ&Aに明記すべき</u>と考えます。</p> <p>3) 放出を制御している添加剤および原薬とありますが、放出を制御しているのであれば、<u>シクロデキストリンなどによる包接体は該当するのでしょうか？</u></p> |

| | |
|-------------------|---|
| Q&A 全般 | 共通のQAが多いと思いますが、 <u>徐放性製剤だけに関する</u> ことを明示して頂けますか。 |
| Q&A P2 製法の変更Q2,A2 | <p>1) 「<u>バリデーションの範囲内</u>」に関するQ & Aを読みましたが、下記の理由から理解できません。</p> <p>「<u>バリデーション範囲内</u>」というのは既に<u>妥当性が検証されている範囲内</u>、すなわち、<u>A2)品質が変わらないことを確認した</u>ことにはなると考えます。</p> <p>「<u>バリデーションの範囲とは、製剤特性に影響を及ぼす製造工程において、規定の品質が得られることが確認されている製造操作の範囲のことである</u>」の記載を読む限り、製法変更にあたるとは思えません。</p> <p>バリデーションの範囲を決めるには、<u>生物学的同等性試験が必要</u>ととらえられますので、<u>生物学的同等性試験を行っていないから、不充分</u>というのは企業の負担が大き過ぎます。</p> <p>2) 本来、バリデーションの範囲内での変更は“変更”の対象とみなす必要はないと思いますが、レベル1の変更として扱われる場合においても、少なくとも開発段階でパイロットスケールにおける<u>関連データが得られている場合は、改めて変更前後で検証する必要はなく、当該の関連データを利用することで差し支えない</u>と考えます。その旨をQ&Aに記載願えますでしょうか。</p> |
| Q&A P4 製法の変更A6 | <p>「問題となるのは、その変化を十分チェックできない場合であり、<u>溶出試験で界面活性剤の添加が必要とされる難溶性医薬品がそれに相当する</u>。界面活性剤を添加した条件下では、<u>溶出試験の識別性が低下し、溶出で同等であるからといって生物学的に同等とは必ずしも言い難い</u>。したがって、<u>難溶性医薬品の製法を複数項目、同時に変え、レベル1あるいはレベル2の試験を適用しようとする場合、溶出試験による評価の妥当性を適切に示す必要がある</u>。」の文章は、ヒトによる生物学的同等性試験を意味するようにも取れるため、下記に修正をお願いします。</p> <p>「<u>・・・溶出試験の識別性が低下する。したがって、難溶性医薬品の製法を複数項目、同時に変え、レベル1あるいはレベル2の試験を適用しようとする場合、溶出試験による評価の妥当性を適切に示す必要がある</u>。」</p> |
| Q&A P5 溶出試験Q1 | <p>1) 「<u>溶出試験の妥当な理由が確認されている場合</u>」とありますが、JPAC-IR/ER(案)の本文にはこの表現は見当たらないので、「<u>規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合</u>」あるいは「<u>溶出試験規格の妥当性が確認されている場合</u>」の表現が適当と考えます。</p> <p>2) 1) と関連して、JPAC-IR(案)では「<u>規格及び試験方法に設定された溶出試験の妥当性が確認されている場合</u>」、ER(案)では「<u>溶出試験の規格が新医薬品の規格及び試験法の設定(医薬審発第568号)に従って設定されている場合</u>」となっていますが、両者は同義と考えてよろしいでしょうか。</p> |

| | |
|----------------------------|--|
| | <p>同義であれば、表記の整合性を図った方が良いと考えます。また、表記をER(案)に合わせるのであれば Q&A: p5、溶出試験の Q1 は不要と考えられますがいかがでしょうか。</p> <p>3) 溶出試験規格が医薬審発第 568 号(平成 13 年 5 月 1 日)の通知より前に設定されている場合、設定法が基本的に本通知にあるものと同様な考え方に基づいているのであれば、「溶出試験の妥当性が確認されている場合」とみなして良いと考えますが、いかがでしょうか。</p> |
| <p>Q&A P5 製法の変更A9</p> | <p><u>②、④が対象外となるのであれば、製法の変更というのは、重要である製法についての変更のみを対象とする旨を、本文に記載してはいかがでしょうか？</u></p> |
| <p>Q&A P7 安定性試験のQ1</p> | <p><u>「・・・本ガイドラインの要件とされているが、変更を行うにはどこまでのデータが必要か。」</u></p> <p>⇒ (修正希望) <u>「・・・本ガイドラインの要件とされているが、長期試験の必要期間が記載されていない。変更を行う場合の申請時に必要な長期試験の期間はどこまでか。」</u></p> <p>ガイドライン案には加速試験の試験期間は記載されていますが、長期試験の試験期間は記載されていません。長期の試験期間を確認するのであれば Q1) の質問内容ではあいまいと思われるため、上記の記載の方が明確ではないでしょうか。</p> |

以上

厚生労働科学研究費補助金（医薬等医療技術リスク評価研究事業）

GMP 査察方針・手法の研究（H15-リスク-041）

分担研究報告書

規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究

主任研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 青柳 伸男

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

医薬品、医療機器および医薬部外品 GMP 査察は、製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製品を製造でき、さらに、恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時にリスクマネジメント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。また、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、製品の品質確保に努める。さらに、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、GMP 査察が国際的調和に基づいた手法で実施することが推奨される。規制管轄当局（行政）による GMP 査察は医薬品、医療機器および医薬部外品を使用する立場の国民の健康福祉を守ることが目的であり、その目的を達成する戦略としての GMP 査察手法を明文化し、被査察者の理解を促がすことが必要である。また、行政査察は効率的でかつ平等であることが必要であることを方針に含める必要がある。以上の目的を達成するために、GMP 査察担当官が査察の本質を確認するとともに、適正かつ公正な査察を遂行するためには、GMP 査察担当官が査察を実施する上でのガイドラインを作成することが必要である。GMP 査察ガイドラインを広く公表することで、製造業者および製造販売業者の理解を求めるとも重要である。GMP 査察ガイドライン案作成にかかわる本研究の成果としては、国民に不適切な製品が渡る危険を回避するための GMP 基本方針と査察の実施方針 11 項目を提言した。GMP 査察方針に基づき、GMP 査察の公平性と効率化を達成するために、GMP 査察システム制度の導入とシステム制度に基づく査察手法と評価基準を提言した。さらに、GMP 査察の根拠を明確にする目的で、薬事法に基づき、GMP 査察の分類と査察プログラムを提言した。

研究協力者

西畑利明（研究リーダー：参天製薬）、青柳伸男（国立衛研薬品部）

檜山行雄（国立衛研薬品部）、坂本知昭（国立衛研薬品部）

柳原義彦（大阪府健康福祉部）、栗原陽子（大阪府健康福祉部）

齋藤明男（群馬県保健福祉部）、石井勇司（静岡県環境森林部）

伊井義則（小野薬品）、橋本葎人（千代田化工建設）

原 芳明（ザルリクス）、平松勝太（山之内製薬）

今井昭生（エーザイ）、西岡和幸（参天製薬）

A. 研究目的

医薬品、医療機器および医薬部外品 GMP 査察は、製造所が有効性・安全性・均質性を保証するために設計された製剤を製造でき、さらに、恒常的に均質な製品を製造できるための構造設備・ソフトウェアを備えていることを確認すると同時にリスクマネジメント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。また、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、製品の品質確保に努める。さらに、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、GMP 査察が国際的調和に基づいた手法で実施することが推奨される。

規制管轄当局（行政）による GMP 査察手法は医薬品、医療機器および医薬部外品を使用する立場の国民の健康福祉を守ることが目的であり、その目的を達成する戦略としての GMP 査察手法を明文化し、被監査者の理解を促すことが必要である。また、行政監査は効率的かつ平等であることが必要であること方針に含める必要がある。

以上の目的を達成するために、GMP 査察担当官が査察の本質を確認するとともに、適正かつ公正な査察を遂行するためには、GMP 査察担当官が査察を実施する上でのガイドラインを作成することが必要である。さらに、GMP 査察官ガイドラインを広く公表することで、製造業者および製造販売業者の理解を求める上でも重要である。

本研究は規制管轄当局が担当する GMP 査察の方針と GMP 査察の方法に関わるガイドライン案を提案するものである。

B. 研究方法

遵守要件としての日本の薬事法及び厚生労働省例に加え、リスクマネジメントおよびリスクアセスメントの必要性を研究し、規制管轄当局の担当者による GMP 査察ガイドライン案を検討する。本ガイドライン案は日本国内で使用する全ての医

薬品、医療機器及び医薬部外品に適用するため、国内製造製品および輸入製品の区別なく、GMP 査察を履行するために整備することから、グローバルに理解を得ることも目的としており、海外（米国および欧州）の医薬品等管轄当局および ISO の品質マネジメントシステムも参照する。

本ガイドライン案の研究は GMP 査察官による査察の科学性向上と整合性を確保するとともに国際的に受入れられるべく整備するものであり、研究の焦点として調査・協議し、提案する項目を以下に示す。

1. 規制管轄当局が実施する医薬品・医療機器及び医薬部外品の GMP 査察方針
2. 規制管轄当局が実施する GMP 査察のシステム化制度と査察手法
3. 規制管轄当局が実施する GMP 査察の分類と査察プログラム

ガイドライン案作成にあたり、薬事法および厚生労働省令の遵守を基本に GMP 査察方針を反映すべく GMP 査察の分類と GMP 査察手法を研究する。

1. GMP 査察方針：GMP 査察の基本方針（ビジョン）と GMP 査察の実施方針を達成するための GMP 査察方針（戦略）を作成する。GMP 査察の基本方針は国民の健康福祉を増進することに基づき、不良品を市場に供給しないことを主眼とし、協議した。

GMP 査察方針は、研究・協議内容として、監査の分類、査察手法としてのシステム制度、製品リスクに重点を置いた査察の取り入れ、区分許可制での医薬品の剤形に応じた GMP 査察、および監査プログラムを明文化することとした。GMP 査察方針は、被査察側の GMP 意識向上を指導する上での被査察側の品質システムへの取組み確認、被査察側のリスクマネジメントやリスクアセスメントへの取組み確認、被査察側の履行している GMP の科学性と継続可能性の確認、などを含むことも研究・協議した。

2. GMP 査察のシステム制度：限られた査察要員・予算をリスクに応じて有効かつ効率的に配分し、優良な製品を恒常的に提供できるように製造所お

よび製造販売業者を監視し、指導するために、GMP 査察のシステム制度を導入し、適正且つ公平にすることを研究・協議した。

- 1) GMP 査察のシステム制度は、製造所の GMP 活動について、課題の発見と重点指導項目を適確に把握するために導入する
- 2) GMP 査察のシステム制度では、製造所の品質保証システムを6つのシステム (品質保証システム、構造設備システム、原材料・中間製品・製品管理と保管システム、製造管理システム、包装および表示システム、試験室管理システム) に分割し、GMP 査察をシステム化する。
- 3) 分割した各システムの評価についてレベル分けを行う。レベルに応じて各システムの確認方法 (省略、書面調査、実地調査) を決定する。尚、品質に関しては、ランクに拘わらず、実地調査を行う。
- 4) 6つのシステムの評価レベルを総合的に評価し、製造業者としての GMP 適合性のランク分けを行う
- 5) 製造所としての情報、履歴、GMP 適合性ランク等を記載した製造業者プロフィールを作成・更新する。

3. GMP 査察の分類と査察プログラム：研究内容は次の事項とし、協議した

- 1) 査察の分類：改正薬事法下で実施が想定される GMP 監査を、その実施主体と目的別に分類し、実施の根拠や主要な査察事項を提案する。
 - ① 製造所の一般的な GMP 査察：新規製造所、既存製造所の更新。実施時期：新規製造所の承認前、更新は行政の計画
 - ② 製造所の特別な GMP 査察：収去時に一般的な GMP 査察の一部を実施
 - ③ 申請新製品 (新規有効成分含有・新規形状製品および後発製品) の承認前の GMP 査察 (承認前査察)。実施時期：承認申請後の審査期間中
 - ④ 承認後の医薬品の確認に関わる GMP 査察

(承認後査察)：承認前査察では確認できない事項が存在する場合 (例えば、承認前査察でプロセスバリデーションの Protokol だけを査察した場合) および必要に応じて出荷バッチの妥当性の監査。実施時期：承認後、数ヶ月以内

- ⑤ 突発的事象発生時の GMP 査察：不良製品。実施時期：突発的事象発生後随時
- 2) 査察プログラム：標準的な GMP 査察の流れをモデル的に提案する
- 3) 実施調査 (On Site Audit)
- 4) 書面調査について：GMP 監査は、実地調査によることが原則であるが、前回までの査察結果や、査察対象製造所の実績、対象品目の製品特性等を考慮し、書面調査とすることも可能である。また、改正薬事法第 14 条第 6 項においては、承認取得後の品目の定期的な GMP 評価は、書面調査又は実地調査のどちらかにより行うことができる旨が規定されている。このため、ここでは品目についての GMP 監査を書面調査とすることができる場合を考察する。
- 5) 査察項目の一部省略について：製造所の GMP 適合性評価において、製造所の GMP 適合性評価を目的とする査察において、前回の査察により適合が確認されている調査事項について、一定期間、査察を省略あるいは簡略化することが可能となる場合を、項目ごとに考察した。なお、簡略化とは、例えば前回査察日以降の実施状況を聞き取り調査し、必要に応じて記録類を確認することが想定される
- 6) 医薬品 GMP 査察の実施で考慮すべきその他の事象
 - ① 中期計画に基づく、製造所の更新に関わる一般的な GMP 査察：継続的 GMP 査察であるため、GMP 査察実施には数ヶ月早期化・遅延化の猶予は可能
 - ② 収去時の査察：必要に応じて実施
 - ③ 承認前・承認後査察：承認前査察について

は新製品を市場に早期に提供するために、新規医薬品は全体の審査状況を踏まえて実施する。

- ④ 突発的事象発生時の査察は緊急性を要する場合は、最優先性が必要である。
- 7) 製造販売業者の責任に係わる査察：GMP 査察は基本的には製品製造所（製造販売業者の製造所および販売許可を有しない製造業者）が主体となる。しかし、市場に製品を供給する製造販売業者に係る査察についても触れる必要があるため、製造販売業者の責任履行に係わる項目も研究対象とした。協議対象事項は次の項目である。
- ① 組織及び管理体制（品質マネジメントシステム及び自己点検システム）
- ② 品質保証体制（製造販売統括責任者のもとでの品質保証と安全性調査の業務実態）
- ③ 製造所でのバリデーションの責任
- ④ 不具合処理の責任
- ⑤ 社外クレームに対する責任
- ⑥ 製造所での変更管理に対する責任
- ⑦ 自社製造所の内部監査および製造委受託とベンダーAudit の責任
- ⑧ 承認申請書：剤の処方とその根拠
- ア 製剤の規格（根拠）および規格試験方法（バリデーションを含む）
- イ 製造工程のデザインおよび重要工程とその根拠
- ウ 製剤原料（原薬および添加剤）と材料（直接容器等）の規格とその根拠
- エ その他：製品の特徴も含め
- ⑨ GMP 査察：承認内容との整合性の確認
- ア 製造指図が承認内容を満たしていること
- イ 規格試験の指図が承認内容を満たしていること。分析機器のメンテナンスとバリデーションとの整合性
- ウ 製造の各工程における終点設定の有無とその根拠
- *重要工程の管理方法とその根拠

- *製造バリデーションの実態とその適正
- *日常管理項目がバリデーションに基づいていることの確認
- *製造設備のメンテナンスとバリデーションとの整合性
- エ 原料・材料の管理の設定とその根拠
- オ その他：製造する製品に応じた環境衛生など

C. 研究結果

医薬品・医療機器及び医薬部外品のライセンサーは製造販売業者であるが、規制管轄当局が実施する GMP 査察は製造所（製造販売業者の製造所および受託機能を有する製造業者）を基本的に査察対象とする。ただし、製造販売業者は GMP の観点からは販売にかかわる出荷判定の責任を担うことから、GMP に係る業務遂行責任があり、規制管轄当局は製造販売業者を査察実施場所として GMP 査察を行うこと、あるいは製造所での GMP 査察に際し、製造販売業者に業者側の責任者として立会いを要請することがある。この研究結果を踏まえ、本研究の成果は以下の GMP 査察ガイドライン案として提言する。

<GMP 査察ガイドライン案>

（緒言）

国民が診断及び治療を受ける上で、使用あるいは処方される医薬品、医療機器および医薬部外品としての製品による有益性を保証するために、規制管轄当局は供給される製品の品質を製造所で確認し、保証する必要がある。このため、規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造・供給する製品の品質保証を恒常的に理解を促す指導の標準化のため、および規制管轄当局査察官の査察の公正・適正化を推進するための GMP 査察方針と GMP 査察手法を、規制管轄当局査察官を対象にしたガイドラインの整備を行うものである。

1. 医薬品、医療機器及び医薬部外品 GMP 査察方針

国民が治療を受ける上で、使用あるいは処方される医薬品、医療機器および医薬部外品としての製品による有益性を保証するために、規制管轄当局は、供給される製品の品質（有効性、安全性、均質性を含む製品の品質原則）を製造所での GMP 査察で確認し、保証する必要がある。また、規制管轄当局は、製造業者及び製造販売業者に製造・供給する製品に係わる品質保証の恒常性に理解を促す指導を標準化及び規制管轄当局査察官による査察の公正・適正化を図るためのガイドラインとして GMP 査察方針と GMP 査察手法の整備を行うものである。

(1) (査察の基本方針) 国民の健康維持を最重点に、規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質確保に関わる活動について GMP 査察を実施し、国民に不適切な製品が渡る危険を回避することを GMP 査察の基本方針とする。

ア 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が取り組むべく製品の品質保証のための必要基本活動としての厚生労働省令（製造管理・品質管理の基準：GMP）に対する遵守状況を含めた活動を査察し、必要に応じて指導に努めなければならない。

イ 基本方針を達成するために、以下に記載する事項を実行することを GMP 監査方針とする。

(2) (査察方針：査察の分類) 規制管轄当局は、製造業者と製造販売業者の区別、ならびに新規承認申請時、更新申請時、構造設備・製造プロセス・処方の変更時、不具合発生時などの区別に基づき、製造業者及び製造販売業者に対し、GMP 査察の目的、根拠、査察項目を明確にし、運用することを GMP 査察方針とする。査察の目的は次の事項を基本とする。

ア 新規製造所あるいは新規製造設備が GMP に適合しており、適切な製品を製造できることを確認すること。

イ 製造所において、GMP の要求事項そのものが

製造所での製品製造において適切であるか検証するとともに、製造所が GMP に関する理解を深めることを助けること。

ウ 製造所が GMP に適合して製造しているか調査し、不適合の場合には問題のある製品を工場出荷させないこと、または、製造販売業者に市場に製品出荷させないこと。万が一、既に市場に出まわっている時には製造販売業者に回収を指図すること。

エ 製造販売業者が供給（出荷）するあるいは供給（出荷）している製品に対する品質保証および安全性調査に関わる組織・体制と活動が適正であることを確認。

(3) (査察方針：査察のシステム制度) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に対し実施する GMP 査察に、システム制度を整備し運用することを GMP 査察方針とする。

ア システム制度の整備は GMP 査察項目の分類と分類毎の細目を整備することで査察の適正化・公正化を達成すること、および GMP 査察の評価基準に基づき、指導の適正化を図ることを目的とする。

(4) (査察方針：被査察側の品質システム) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に対し、業者の GMP にかかわる品質システムを主要査察項目とすることを GMP 査察方針とする。

ア 品質システムは、製造業者および製造販売業者が製造供給する製品の品質確保を遂行するために必要に応じて構築すべく、製品設計システムあるいは技術移転システム、製造管理システム、品質管理システム及び品質マネジメントで構成する。

(5) (査察方針：被査察側のリスクマネジメント) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者による品質システム運用において、特にリスクマネジメントにかかわる組織体制の整備を確認することを GMP 査察方針とする。

ア 製造所においては、リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の運用の適正化に基づ

く不良品供給の回避を含む。

イ 製造販売業者においては、リスクマネジメントは製造工程管理と品質管理の立案に加え、製品回収管理及び製品品質に基づく副作用報告の調査体制を含む。

(6) (査察方針：承認前査察) 規制管轄当局は、製造販売業者が申請する新有効成分医薬品などの新規製品、後発製品、および既存製品の一部変更製品（製造場所あるいは製造工程変更も含め）については、承認要件として承認前までに該当医薬品にかかわる査察を実施することをGMP査察方針とする。

(7) (査察方針：製造工程管理の科学的妥当性とリスクアセスメント) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が行う製品の製造工程のうちで特に重要工程の工程管理に係わる科学的妥当性と運用の標準化を確認することをGMP査察方針とする。

ア 科学的妥当性は、構築する工程管理の必要性和工程管理方法の恒常性に係わるリスクアセスメントを含むことを推奨しなければならない。

イ 技術移転時には製造する製品の同等性保持の観点から工程管理手法に基づき実施することを推奨しなければならない。

(8) (査察方針：査察項目と品目および剤形) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分、品目、剤形および製造方法などの特異性に基づき査察項目を設定することをGMP査察方針とする。

(9) (査察方針：製品のリスクに基づく査察) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者が製造する製品の有効成分、製造方法あるいは機能のリスクアセスメントに基づき、査察内容を分類し、高リスク製品については重点査察対象とすることをGMP査察方針とする。

(10) (査察方針：査察プログラムと査察の合理化) 規制管轄当局は、監査に際し、製造業者および製造販売業者の協力を得やすいように事前に査

察目的と査察プログラムを提示し、査察に臨むことをGMP査察方針とする。

ア 規制管轄当局は、査察すべき製造業者および製造販売業者のGMP遵守状況に照らし合わせて、適切且つ合理的な査察を実施することをGMP査察方針とする。

(11) (査察方針：国際化) 規制管轄当局のGMP査察は国内だけでなく、海外の製造所にも適用されることから、(1)に示す基本方針に沿って、海外製造所の査察を実施することをGMP査察の方針とする

(12) (査察方針：年次報告) 規制管轄当局は、製造業者および製造販売業者に年次報告の作成を推奨する活動を行うことをGMP査察方針とする。

ア 製造業者および製造販売業者が作成する年次報告書において、製造および販売する製品毎の品質管理状況が確認できる場合は、一部省略査察を採用することがある。

2. GMP査察のシステム化制度と査察手法

(1) (一般) 規制管轄当局は、構造設備・製造管理・品質管理・品質マネジメントシステムに係わる厚生労働省令に定める基準への適合性についてGMP査察を実施する。

ア 承認前査察時には、重要製造工程の工程管理の科学的妥当性と恒常的運用適応性についても検証する。

(2) (システム化制度) 規制管轄当局は、GMP査察にシステム化制度を整備する。

ア システム化制度は、製造所での作業内容に基づき査察対象項目をシステム分類し、各分類項目での主要査察細目を整備する。

イ システム化制度は、分類項目評価と総合評価の評価基準を明確にする。

(3) (システム化制度に含むリスク重点方式) 規制管轄当局は、GMP査察にシステム化制度を整備する中で、リスク重点方式査察を実施する。

ア リスク重点方式査察は製品の品質を確保するために必要な品質に関わるGMP遵守の確保の観

点からの重要項目と、安全性確保のために特に管理が必要とする高リスク製品の観点からの重要工程と工程管理については重点的なGMP査察を実施する。

イ 高リスク製品は次の記載事項に該当するものである。高リスク製品については、品質保証システムの評価と合わせて査察頻度（製造業更新期間内での査察）を決定する。

- ① 生物由来製品
- ② 新薬・新剤形として承認されてから使用実績が少ない製品
- ③ 製造工程で無菌製管理が必要な製品
- ④ 封じ込め管理が必要な製品
- ⑤ 細胞・組織毒性が高い有効成分を含む製品
- ⑥ 有効成分の均一性の観点から、物理的混合からなる製品（錠剤など）で、含有量が少ない製品

(4) (システム分類) GMP 査察のシステム化制度における査察対象項目のシステム分類は、品質保証システム、構造設備（施設及び設備機器）システム、原材料・中間製品・製品管理と保管システム、製造管理システム、包装及び表示システム、試験室管理システム、の6項目である。

ア 品質保証システム：品質保証の基本的な仕組みである品質保証の目標と目標達成のための手法の構築と運用のシステムの適正を査察する。このシステムの査察細目は、品質マネジメント、組織管理、文書管理、自己点検と管理者監査、教育訓練、製品品質の照査、衛生管理、販売後の製品の安定性・安全管理、苦情・回収・警告処理、不合格品処理、再加工、適格性評価・バリデーション、委受託製造、変更管理、逸脱管理、年次記録レビューを含む

イ 構造設備（施設及び設備機器）システム：このシステムの査察細目は、施設及び設備機器の適格性確認（設計、据付時、稼動時）と保守点検、ユーティリティ管理（空調・水処理システム等）、設備稼働に必要で製品に接触する物質の適正使用、装置の校正及び予防保全、洗浄と

洗浄バリデーション、汚染防止管理、保管設備の適格性・保安全管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。

ウ 原材料・中間製品・製品管理と保管システム：このシステムの査察細目は、原材料・中間製品・製品の物流（受入れ、サンプリング、試験、保管、出納）管理、供給業者の試験結果についての検証、不合格品の隔離保管、製造用水及び工程で使用されるガスの管理、製品の物流（保管・出荷）管理、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。

エ 製造管理システム：このシステムの査察細目は、手順書類、製造指図書・記録書、ロット混合、製剤化、工程管理（工程内サンプリングと試験も含む）、汚染・混同防止、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。特に重要工程と工程管理は査察細目を含む。

オ 包装及び表示システム：このシステムの査察細目は、受入れ、手順書・記録書、ラベル（表示資材）検査と使用法、ラベル（表示資材）の保管・発行、バリデーション、当該システムに関する変更管理・逸脱管理を含む。

カ 試験室管理システム：このシステムの査察細目は、機器管理、セキュリティ、試薬・試液・標準物質管理、手順書・記録書、バリデーション・検証、サンプリング、当該システムに関する変更管理・逸脱管理、生データの信頼性と保管管理、安定性試験・参考品・保存品を含む。

(5) (承認前査察) 承認申請製品（新有効成分含有医薬品等の新規製品、後発製品および一部変更品目など）は承認前査察の対象とし、(4)に記載する項目に加え、ここに記載する項目が査察対象となる。ただし、(4)の記載項目については、対象製品の製造および品質管理に関わる項目は必須査察細目とするが、製造所の全般については(7)の査察手法に従う。

ア 承認前査察の目的は、承認申請書に記載されている臨床試験第3相あるいは相当する臨床

試験で使用した治験薬・治験医療機器と同等の製品が承認後に恒常的に製造・供給できることを確認することである。

イ 承認申請製品の承認前査察では臨床試験第3相あるいは相当する臨床試験で使用した治験品の製造工程と承認後の製品の製造工程が同等であることを確認するため、製品開発報告書と技術移転に関わる企画書および報告書を要求する。製品開発報告書に基づき承認後の製品を製造する製造所の製造工程を確認する。ここで要求する製品開発報告書は、新製品の開発のうち、製造工程開発の経緯および開発の科学的根拠を総括したものである。

ウ 後発製品の承認前査察でヒトに対する同等性試験を実施している場合には、同等性試験に用いた開発品と承認後の製品の製造工程が同等であることを確認するため、製品開発報告書と技術移転に関わる企画書および報告書を要求する。

エ 承認後の定期的査察については、承認前査察時からの変更点並びに製品年次報告書の確認をする他、必要に応じて上記承認前のGMP適格性確認項目から査察時に確認する項目を選定する。年次報告では製品の品質の恒常性を確認するため、ロット構成するものはロット毎の品質管理の変動および年次安定性試験の結果を合わせて査察対象とする。

(6) (GMP査察評価基準) GMP査察のシステム化制度における評価基準はGMPの理解を深めることを重点としたものであり、(4)で記載した分類システム項目毎の評価と総合評価を採用する。

ア システム分類にかかわる分類項目と各分類に関わる主要査察細目は(4)に記載した通りである。各システムの評価としてaからdの4レベルに分類し、評価基準は次のように設定する。レベルaは該当項目のGMPシステムを履行する科学的能力が高く、構築・運用にかかわるリスクアセスメントが実施され、科学技術の進歩などに伴うGMP要件の変更に対応できることが確

認できる。レベルbは該当項目のGMPシステムを履行する能力が高く、構築・運用は適正であることが確認できるものの、リスクアセスメントが十分とは言えず、変更発生時には確認する必要がある。レベルcは該当項目のGMPシステムを履行する能力があり、構築・運用は出来ているものの、科学性向上にかかわるリスクアセスメント手法の必要がある。レベルdは該当項目のGMPシステムの構築が不十分であるか、稼働が不十分である（なされていない）ことが確認された場合である。

イ GMP査察のシステム化に係わる査察総合評価基準は6つの分類項目の評価を総合的に加算評価し、製造業所としてのGMP適合性のランク分けを行う。

ウ 製造所の総合評価としてAからDの4ランクに分類し、評価基準は次のように設定する。ランクAは分類項目でレベルc以下に該当する項目がなく、品質システムを含めレベルaが3項目以上の製造所。ランクBはレベルc以下に該当する項目がなく、全項目がレベルb以上である。ランクCはレベルdに該当する項目がなく、全項目がレベルc以上である。ランクDはレベルdに該当する項目がある製造所。

エ 総合ランク評価の決定後、回収が発生した場合は、ランクを1段階下げる。但し、Cランクの製造業者が回収を発生させた場合は、緊急査察の結果に基づいてDランクに下げるかを判断する。(回収のクラスI～Ⅲでアクションレベルを変更する方法もある。)

オ 製造業者プロフィールと評価履歴：医薬品製造業としての情報、履歴、総合評価と分類項目評価（6つの分類項目の評価と品質保証システムの評価）等を記載した製造業者プロフィールを作成・更新する。

カ 製造業者プロフィールと評価履歴カードは当局用として開示しない。

キ リスクベース査察制度を取り入れ、製造業者を「当該製造業者で最も患者へのリスクが高い

品目」によってランク分けを行い、リスクランク及び品質保証システムのランクにより査察頻度（製造業更新間での定期査察）を決定する。

(7) (GMP 査察の方法) 規制管轄当局の GMP 査察は、手法として完全査察と簡略化査察のいずれかで実施する。

ア 実施する査察手法および査察項目は規制管轄当局が判断し、通知予告をしない査察を除いては、原則として製造所に事前通知をする。

イ 規制管轄当局は、新規製造所の承認申請時の承認前査察は完全査察を実施する。

ウ 規制管轄当局の GMP 査察はリスク重点方式を採用するため、既に業許可を取得している製造業者および製造販売業者の GMP 遵守状況に関わるシステム査察の評価結果に基づき簡略化査察を採用することがある。

エ 査察方法

① 完全（全面、フル）査察：完全査察は、製造所の GMP 遵守事項を広範囲かつ詳細に評価する査察である。対象査察項目は(4)に記載するシステム分類の6項目の全てとする。

② 簡略化査察：既に業許可を取得している製造所については、システム査察評価基準に基づく結果として、製造所の GMP 遵守状況が優良であると評価し、前回の査察から重大な製品回収、又は GMP 違反がなく、かつ製造所に重要な変更がない場合に、簡略化査察を採用することがある。簡略化査察としては次のいずれかを採用するが、品質システムの査察は必須とする。

- 1) 一部省略による査察
- 2) 書面調査による査察

オ 一部省略による査察：製造所の GMP 適合性評価を目的とする査察において、前回の査察により適合が確認されている調査事項について、一定期間、査察を省略あるいは簡略化する。

① 品質保証システム・GMP 組織については、品質保証システムや品質方針に大きな変更がないこと、製造管理者・出荷判定者・主要な

責任者等については前回査察以降に変更が生じていないこと、および教育訓練、内部監査が適切に行われていること。

② 苦情処理、回収処理については、前回査察以降、回収等の不具合品の発生がないこと、および苦情処理、回収処理の手順に大きな変更がないこと。

③ 自己点検・内部監査については自己点検・内部監査の手順に大きな変更がないこと。

④ 教育訓練については、教育訓練の手順に大きな変更がないこと、製造品目の剤形や製造の区分・主要な構造設備に変更がないこと、前回査察以降に回収等の不具合品の発生がないこと。

⑤ 製造衛生管理については、製造衛生管理の手順や方法に大きな変更がないこと、製造品目の剤形や製造の区分・主要な構造設備に変更がないこと、前回査察以降に製造衛生管理に起因する回収等の不具合品の発生がないこと、およびバリデーションに係る調査において、不備が認められないこと。

⑥ 構造設備については、主要な構造設備に変更がないこと、前回査察以降に製造品目や製造数量に大きな変動が生じていないこと、および製造衛生管理の手順や方法に、大きな変更がないこと。

カ 書面調査による査察：GMP 監査は、実地調査によることが原則であるが、前回までの査察結果や、査察対象製造所の実績、対象品目の製品特性等を考慮し、書面調査とすることも可能である〔(改正) 薬事法第十四条〕。

① 書面調査が可能となる条件としては対象品目が、次の3点を満たすものであること

- 1) 当該品目及び当該品目と重要工程が類似する品目について、一定期間、回収等の不具合が発生していないこと。
- 2) 当該製品の重要工程において、実証が必要な新たなバリデーションが生じていないこと。

3) 当該製品の試験検査の原理や基本的な試験方法が、既に当該製造所が行っている試験検査方法と類似していること。

② 調査すべき資料は次の書類を対象とする

- 1) 当該品目のバリデーション計画書と結果書：特に、バリデーション計画書の中で、既存のバリデーションデータを利用可能とした根拠の妥当性。
- 2) 当該品目の製品標準書：特に、承認内容及びバリデーション結果書との整合性

3. 規制管轄当局が実施する GMP 査察の分類と査察プログラム

規制管轄当局 GMP 監査の目的を明確にするため、GMP 査察の分類、査察プログラム、書面調査、査察項目の一部省略についての指針を示す。

(1) 規制管轄当局が実施するもので、医薬品の製造所の製造業許可に係るもの

ア 製造所の新規製造業許可申請時および区分の変更ならびに区分の追加許可申請時に、申請する剤形による製造区分毎に製造業許可を与えることを目的に該当製造所での GMP 査察を実施する〔(改正) 薬事法第十三条、(改正) 薬事法第十八条〕。

- ① 対象となる主要査察項目は 2. (4) に記載する項目に加え、③ に記載の項目を対象とする。
- ② 申請対象以外の区分で既に許可を有する製造所では、既許可製造区分の GMP 遵守状況にかかわる前回までの GMP 査察評価等に基づき、2. (4) のシステム分類項目で共有する項目については簡略化査察で承認前査察を行うことがある。
- ③ 受託製造の場合は委託者との品質にかかわる協定など事項を確認することがある。この場合、委託者である製造販売業者へも GMP 査察の通知を行う

イ 製造所の製造業許可更新申請時に、製造業許可の製造区分に従い、製造所ごとに更新許可を

与えることを目的に GMP 査察を実施する〔(改正) 薬事法第十三条、(改正) 薬事法第十八条〕。製造業の許可は、5 年を下らない期間ごとの製造業者の許可更新申請に基づき実施する。

- ① 対象となる主要査察項目は 2. (4) に記載する項目に加え、③ に記載の項目を対象とする。
- ② 製造所の GMP 遵守状況にかかわる前回までの GMP 査察評価などに基づき、簡略化査察で更新の査察を行うことがある。
- ③ 受託製造については委託者との品質にかかわる協定への遵守状況を確認することがある。この場合、委託者である製造販売業者へも GMP 査察の通知を行う。

ウ 製造所の構造設備の変更申請時に、製造区分に従い、製造所ごとに構造設備の変更許可を与えることを目的に GMP 査察を実施する〔(改正) 薬事法第十九条、(改正) 薬事法第十八条〕。

- ① 対象となる主要査察項目は 2. (4) に記載する項目に加え③以降に記載する項目を対象とする。
- ② 変更対象以外の区分については、GMP 遵守状況にかかわる前回までの GMP 査察評価等に基づき、2. (4) のシステム分類項目で共有する項目については簡略化査察で承認前査察を行うことがある。
- ③ 構造設備の変更に伴う該当区分の製造設備あるいは製造工程変更の確認。
- ④ 構造設備の変更により製造する製品が変更前と同様の品質の製品を恒常的に製造・供給できることの科学的根拠の確認
- ⑤ 構造設備の変更に伴う工程管理項目の変更と妥当性の確認
- ⑥ 変更管理の実施状況と、これに基づく製品標準書等の改定状況
- ⑦ この場合、委託者である製造販売業者へも GMP 査察の通知を行う

エ 不具合品（回収も含め）の発生時には危害防止を目的に、該当製品を製造する製造所での不

具合格発生原因および是正処置の状況とその活動の適正を確認するためにGMP 査察を行う〔(改正) 薬事法第七十七条の四―危害の防止〕。

- ① 不具合格品の発生に係る原因究明と是正措置の確認を目的とするため、対象となる主要査察項目は2. (4)に記載する項目に加え、③以降に記載する項目も対象とする。
- ② リスク重点方式査察を実施するため、該当不具合格とは関係しない項目については、簡略化査察でGMP 査察を行うことがある。
- ③ 当不具合格製品ロットの区分と製造工程にかかわる設備の保守点検記録と管理の遵守状況の確認。
- ④ 該当不具合格製品ロット及びその前後のロットの製造管理、品質管理、製造衛生管理等の記録類の確認および保管、出荷、流通状況の確認。
- ⑤ 該当不具合格製品ロットの不具合格発生の調査状況と是正活動の報告書の確認。
- ⑥ 該当不具合格製品の傾向分析（基本的には直近20ロット）の結果と解析状況の確認。
- ⑦ 不具合格に係る、逸脱管理、苦情処理記録類の確認。
- ⑧ 該当不具合格製品ロットの工場出荷判断にかかわる製造所のマネジメントシステムの適正化確認。
- ⑨ 不具合格ロットの参考品の試験検査成績の確認。
- ⑩ この場合、委託者である製造販売業者にもGMP 査察の通知を行う。

オ 規制管轄当局は当局の判断で製造業及び製造販売業に対し、製造所で行う事前通知なしの査察（抜き打ち査察）を行うことがある。事前通知なしの査察は健康被害の拡大を防止するために緊急を要する場合又はGMP 違反の疑いがある場合等に実施する。〔(改正) 薬事法第六十九条〕。主に次の項目を重視した査察を実施する。

- ① 問題となる原材料、中間製品、製品の保管

状況の確認及び関係する構造設備の確認。

- ② 保管出納記録により、問題となる原材料の購入先、数量、ロット等の確認又は問題となる製品の販売先、販売数量、ロット等の確認。
 - ③ 苦情処理及び自己点検記録の確認並びに問題となる製品の製造記録等の確認。
 - ④ 上記①～③を確認した後、医薬品製造管理者等に対して聞き取り調査を行う。
- (2) 規制管轄当局が実施するもので、製造販売業者の承認申請時および承認後の承認継続の申請時
 ア 製造販売承認申請時に、製造販売業者の申請内容に基づき、承認を受けようとする製品の剤形に基づく区分許可を有する申請書に記載された製造所（製造販売業者が所有する製造所、あるいは受託製造業者の製造所）が厚生労働省令で定める製造管理、品質管理の基準に適合することを確認する目的で、GMP 査察を実施する〔(改正) 薬事法第十四条〕。承認を受けようとする製品の承認審査の一部（承認前査察）である。
- ① 製造所においては、製造販売業者が要求する製造設備及び製造工程で、該当製品を製造できることを確認するために、対象となる主要査察項目は2. (4)に記載する項目に加え、③以降に記載の項目を対象とする。
 - ② 製造所においては、既許可製造区分であるため、GMP 遵守状況に係る前回までのGMP 査察評価等に基づき、2. (4)のシステム分類項目で既存製品と共有する項目については簡略化査察で承認前査察を行うことがある。
 - ③ 製造所への技術移転の実施状況を査察する。
 - ④ 製造販売業者においては、第3相臨床試験で使用した治験薬と同等の品質を有する製品を恒常的に製造できることを製剤開発報告書あるいは準ずる資料に基づき査察する。
 - ⑤ 製造販売業においては、製造販売統括責任者を主幹とする品質マネジメントを含めた職務遂行システムについて査察を行う。この査

察は、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔（改正）薬事法第十二条〕。ただし、前回までの GMP 査察評価などに基づき、簡略化査察を実施することがある。

イ 承認後の承認継続申請時に、承認の継続を受けようとする製品の製造所が厚生労働省令で定める製造管理、品質管理の基準に適合することを確認することを目的に製造所の GMP 査察を実施する〔（改正）薬事法第十四条〕。承認継続の査察は、5 年を下らない期間ごとに承認継続申請に基づき実施する。

① 製造所においては、該当製品が GMP 基準に従って、安定した品質を維持して製造されているかを目的に、対象となる主要査察項目は 2. (4)に記載する項目に加え③以降に記載の項目を対象とする。

② 製造所においては、該当製品の承認継続期間以内に、製造所の業許可更新あるいは同じ製造区分で製造する他製品にかかわる GMP 調査が実施されている場合は、前回までの GMP 査察評価等に基づき、簡略化査察で GMP 査察を行うことがある。

③ 製造所においては、該当製品の製造、試験検査の指図記録と判定に係わる記録等を査察する。

④ 製造販売業においては、製造販売統括責任者が主幹とする品質マネジメントを含めた職務遂行システムについて査察を行う。この査察は、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔（改正）薬事法第十二条〕。ただし、前回までの GMP 査察評価などに基づき、簡略化査察を実施することがある。

ウ 承認事項の一部変更承認申請時に、承認事項の一部変更（規制管轄当局が定める軽微な変更であるときを除き）により該当製造所で製造する製品が変更前の製品と同等であることおよび恒常的に製造可能であることを確認し、変更

承認を与えることを目的に該当製造所の GMP 査察を実施する〔（改正）薬事法第十四条〕。

① 製造所においては、当該品目についての、一変承認申請内容に基づき、構造設備、製造工程と工程管理及び品質管理の全てあるいはいずれかを対象に GMP 査察を実施する。

② 製造所においては、変更管理、予測的バリデーション、変更時の再バリデーションの実施状況と、これに基づく製品標準書等の改定状況を査察する。

③ 製造販売業者においては、変更に関わる科学的妥当性の査察を行う

④ 製造販売業者においては、受託先等の製造工程等の変更に対する製造販売業者による GMP 監査の実施状況を査察する〔（改正）薬事法第十二条〕。

エ 不具合品（不良品の供給、回収も含め）の発生時には危害防止を目的に、該当製品の不具合発生原因および是正処置の状況とその活動の適正を確認するために、該当製造所の GMP 査察を行う〔（改正）薬事法第七十七条の四〕。

① 製造所においては、3. (1)エに準じる。

② 製造販売業者においては、販売する製品の品質保証に対する責務を担うため、製造所に対する 3. (1)エに関わる調査の指示と、調査報告書と実情の確認の実施状況を査察する。

③ 製造販売業者においては、特に不具合発生の原因究明の責務を担うため、調査内容の査察に重点をおく。

④ 製造販売業者においては、製造販売業者による定期的な受託先等における GMP 監査の実施状況の確認も含む〔（改正）薬事法第十二条〕。

オ 規制管轄当局は当局の判断で事前通知なしの査察（抜き打ち査察）を、危害防止を目的で、該当製品の日常管理の適正確認を査察の手法とした GMP 査察を行う〔（改正）薬事法第六十六条〕。

① 製造所においては、承認を受けている製品の品質恒常性を確認する目的で、3. (1)オに