

200940055A

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 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 四方田 千佳子

平成 22 年(2010)4 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

#### 1. 医薬品GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究

檜山 行雄 ----- 7

添付資料1 「GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究」によるEMA調査訪問報告	13
添付資料2 PIC/Sの品質システム要求	21
添付資料3 PIC/Sの品質システム要求の日本語訳	49
添付資料4 WHOの品質システム要求	79
添付資料5 WHOの品質システム要求の日本語訳	99
添付資料6 GMP監査による企業アンケート	121
添付資料7 GMP査察システムに関する行政アンケート	145
添付資料8 PIC/S GMPガイドのリスト	155

#### 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

四方田千佳子 ----- 159

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	163
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	173
添付資料3 企業向けガイドラインCGMPにおける溶出試験装置1と2の機械的較正の適用について	185
添付資料4 企業向けガイドラインCGMPにおける溶出試験装置1と3の機械的較正の適用についての日本語訳	195
添付資料5 FDA薬剤分析部溶出装置1及び2の機械的較正	205
添付資料6 FDA薬剤分析部溶出装置1及び2の機械的較正の日本語訳	217

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

研究要旨

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究では、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。米国 FDA はここ数年程度で加盟が認められる状況である。このような中で、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し研究班を組織した。

本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。また、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調査を実施した。さらに、企業アンケートによって、海外団体による査察実態の調査を行った。これらの結果、来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、GMP ガイドラインの体系的整備が課題となった。

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では、平成 20 年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）について、それぞれにさらなる改訂を完了した。主な改訂点は、Q&A に、変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を作成し、成分の物性、製造場所の変更内容を明確化した。また、溶出試験器の GMP における機械的校正手法については、FDA の CGMP における機械的校正についてのガイダンスが、2010 年 1 月に発出された。そこで、このドラフト案につき詳細に検討した。今後、我が国での機器校正の実情を調査し、ガイドライン化を試みる必要がある。

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 薬品部第三室長

A. 研究目的

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

分解できないものにも有効であるとされ、早くから薬事法において導入されてきた。

製薬業界の監査に関する協力の枠組みを定めている協会には、欧州各国、カナダ、オーストラリアなど 30ヶ国が参加しており、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の開発・推進、そして査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。

医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究では、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。

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では、薬事法改正（2005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 2006 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 2008 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わるレギュレーションの状況変化を踏まえて、本研究が平成 20 年度から開始され、前ガイドライン案、前 Q&A 案の改訂を行った。

また、FDA は、2010 年 1 月に溶出試験器の機械的校正に対するガイダンスを発出した。

今後の我が国の機械的校正の方向性を探ることを目的として、このガイダンスの内容を精査した。

## 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

1) 欧州医薬品庁(EMA)を訪問し、GMP 査察業務に関する品質システムの調査を行った。

2) PIC/S 及び WHO が作成した査察当局の品質システム要求文書を精査し、要件を抽出した。参考日本語訳を作成した。

3) 日本国内で行われた GMP 査察の実態調査(製薬企業へのアンケート)を実施した。

国内の製造所における欧米の査察当局と日本国内査察当局の査察手法の差異について調査を行うため、2006 年 4 月以降に欧米当局から GMP 査察を受けた経験がある企業を対象とし、各企

業の製造所毎にアンケート調査を実施した。

4) 日本国内の査察当局（都道府県、医薬品医療機器総合機構(PMDA)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作成した。

5) 代表的な国際団体の GMP ガイドラインと我が国の GMP 省令との差異を概観し課題を同定する。

### 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

前年度に改訂したガイドライン案について討議した。指針の内容が承認審査に関わるものもあるので、厚生労働省医薬食品局審査管理課も参加し、「経口固形製剤の製法変更の生物学的同等性試験指針」及び Q&A を完成した。

また、FDA の溶出試験器の機械的校正に対するガイダンスを翻訳し、ドラフトからの変更点などを検討した。

## 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) 欧州医薬品庁への調査 EMA を訪問し、査察官会議、査察官・審査官合同会議、審査官会議にオブザーバーとして参加するとともに、EMA の品質システム担当者、ドイツの査察担当者らと個別に聞き取り調査を行ったところ、EMA の品質システムにおいては、自己点検システムがあり、おおむね 2 年ごとに他国からの評価を受け、その概要が EU 内の代表者会議で報告される。EMA 主導の GMP 査察の報告書は、要約部分と詳細部分に分かれ、企業の回答もふくめフォローが可能な形式となっている。

ドイツでは定期 GMP 査察を担当している 16 州の査察機関を ZLG がまとめ、連邦政府傘下の機関が承認前と Biologics の査察を担当していた。米国 FDA の PIC/S 加盟申請に対する評価訪問は 2009 年 8 月に行われ、FDA の加盟は 2010 年末か 2011 年前半であろうとの情報を得た。

2) 品質システムの要件 PIC/S に加盟するためには、GMP 査察当局は、査察官の資格要件/経験等の規定、収去の権限を有している事、品質マネジメントシステムを有していること等が挙げられていた。このうち、品質システムについては、適切な査察レベルを維持するために必

要とされており、また、各国 GMP 査察当局間の査察基準の均一性を達成し、これら当局間の相互認証、相互信頼を促進するために必要とされている。

3) GMP 査察の実態に関わる製薬企業アンケート 製造所の調査結果では、無菌医薬品 39 件、非無菌医薬品 19 件、非無菌原薬 43 件となった。また、査察当局については、米国 FDA、欧州 (EU)、その他海外当局 (オーストラリア、ブラジル、中国、韓国等)、PMDA 及び都道府県の 5 つに分類した。全ての査察当局で無菌医薬品 > 非無菌医薬品 > 非無菌原薬の順で査察工数が高くなっている。FDA は他の査察当局に比べ、プラントツアーの割合が少なく、書面確認に時間をかけている。EU は逆にプラントツアーに時間をかける傾向が見られた。FDA は無菌医薬品について 90% 近く、実作業の観察のほか、デモンストレーションも要請している。EU およびその他の海外査察当局も無菌医薬品については実作業確認を行っているが、デモンストレーションまで求める割合は低い。システム全般については、EU を除き、管理監督システムについては無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬いずれにおいても関心が高く、試験室及び製造システムの確認も高い。無菌医薬品の包装表示保管については FDA が、非無菌原薬の包装表示保管についてはその他の当局の確認が高いが、EU の確認が低い傾向が見られた。管理監督システムについては、変更管理及び逸脱管理に関心が高く、非無菌原薬については品質システム及び委委託管理の確認は低い傾向が見られる。

個別の項目では、プロセスバリデーションにおいては、いずれの査察当局もよく確認しているが、CSV においては確認は少ない。分析バリデーションについては FDA が比較的確認を行っている。いずれも無菌保証の確認には関心が高く、PMDA、都道府県は高圧蒸気滅菌、培地充填についてよく確認している。製造用水、空調、防虫防鼠管理については、いずれもよく確認を行っている。無菌医薬品においては、技術移管 (製造及び分析) 及び開発レポートについては FDA 及びその他の海外当局が確認を行っている。リスクマネジメントについては EU 当局が無菌医薬品で確認しているものの全般的に低い。いずれの査察当局も前回指摘事項のフ

ローアップを行い、また、指導内容に関する説明、講評に対する製造所側からの意見・説明を聞いていた。

非無菌原薬に関しては FDA による査察件数が比較的多く、また承認前査察 (PAI) と定期査察がほぼ同数あったことから、承認前査察と定期査察の違いの有無について比較検討を行った。システム全般については定期調査は全体的に均一に確認されているが、承認前査察においては確認の度合いが低くなっている。承認前査察においては CSV の確認、製造及び分析技術移管及び開発レポート、更に申請書との齟齬確認に重点が置かれていることから、開発から生産に至る適切な品質管理業務に着目していることが分かる。また、製造用水の確認も高い傾向にあった。水や空調の設備に関して、欧米当局は設備立ち上げ時のバリデーションから見ているが、国内当局はモニタリング記録と手順書の確認のみである。また、欧米当局は、技術移管や開発レポートを確認するが、国内当局は確認しない。分析法バリデーションや CSV に関し国内は欧米に比べ確認度合いが低いことが見える。

4) 日本の査察当局へのアンケート調査 PIC/S のシステム要件を踏まえ、アンケートを 48 団体へ依頼をした。22 年度に入り集計、解析を行う。

5) PIC/S GMP ガイドラインの構造 PIC/S の GMP ガイドラインは、本文と annex に分かれているものの系統的に発行されている。我が国や米国 FDA においては、PIC/S の GMP ガイドのように、系統的なリストが存在しないため、ひと目で体系的に追うことは困難な状況である。

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 指針案の別表において、成分の物性を変更したときの変更レベルは、「レベル 2」のみとされていたが、Q&A では「品質に与える影響が小さいことを示す根拠があれば、レベル 1 の変更とすることができる。」とされていたので、別表 1、2 において成分の物性の変更レベルでレベル 1 を新たに設定し、「レベル 1：品質にほとんど影響を与えない原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」、「レベル 2：品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加

剤のグレード等の変更」とした。この改訂に伴いQ&A案も改訂した。レベル1、2の考え方として「溶出の速やかな医薬品は、原薬の粒度や添加剤のグレードが多少異なっても溶出に与える影響は少なく、明らかに溶出性に影響しないような変更は、レベル1の変更とみなされる。逆に難溶性医薬品は僅かな変化でも著しい影響を与えることがあり、レベル2の変更に相当する。一般的に、添加剤のグレード変更においては、製剤特性に影響を与えないと考えられる賦形剤、着色剤、矯味剤などのグレード変更をレベル1、製剤特性に影響を与えると考えられる崩壊剤、結合剤、滑沢剤などのグレード変更をレベル2とする。」とした。

また、Q-1で、「指針」という名称にした理由を記載した。ガイドラインは、変更水準、要求される試験、試験結果の判定基準、当局に提出すべき資料を明確に示しており、言わば遵守しなければならない“基準”である。これまでのGMPに関する指針は、すべてが必ずしも遵守しなければならない“基準”とはなっていないので、「指針」という名称が使われてきた。本指針は、他のGMPに関する指針がガイドライン化する際に、合わせてガイドライン化することとした。さらに、Q&Aの巻末に、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を添付した。これらは、例示であって個々の変更では、必ずしもこれらの例示にとらわれない。

製造場所の変更については、自社内での製造場所の変更をレベル1、他社への製造委託をレベル2とした。Q&Aで、委託製造の変更レベルは一律に「レベル2」としていたが、「装置、製造スケール、SOP、製造環境、管理が同じで、変更内容がレベル1に相当するケースでは、レベル1の試験を適用できる。」とした。また、「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移転した場合も、レベル1の試験を適用できる。」とした。その他、全体的に整合性をとるために、表記の統一・改訂、Q&Aの統廃合を行った。

本討議に基づき前年度作成した指針及び

Q&Aを改訂し、添付資料「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)を作成した。

FDAの溶出試験の機械的校正に関するCGMPガイダンスでは、USPの装置適合性試験の代わりに、FDAの機械的校正を適用するのが望ましいとしている。USPの装置適合性試験を用いる場合にも、溶存ガス、振動、ベッセルのサイズなどを更に測定しておく必要があるとしていた。

#### D.考察

##### D-1. 医薬品GMP査察手法の国際整合性確保に関する研究

PIC/S文書にある要件とEMA訪問聞き取りで得られた情報は、品質システムの構築と文書化、査察報告書の定式化など大枠で一致しているものの、報告書の交換はほとんど行われていないこと、自己点検、マネジメントレビューが単独の組織では難しいことなど一部で乖離が見られる。この情報と来年度前半にまとめられる日本国内の査察当局の実態を合わせ、効果的で、現実的な品質システムを提案することが今後の課題となった。

将来のPIC/S加盟を48の査察当局が『まだら』あるいは個別に加盟する状況は非常に考えにくいため、ドイツのZLGのような機能が必要になってくる。

査察実態調査からは、全ての査察当局で無菌医薬品>非無菌医薬品>非無菌原薬の順で査察工数が高くなっているように、資源配分の全体的傾向はいずれの査察当局で同様のようと思われる。一方で、ラボツアーと文書調査の時間振り分け、実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた。無菌操作においては、実際のヒトの動線がリスク要因になり、書面ではなかなかリスクが同定しにくいためこの差は重要だと考えられる。都道府県の査察において、あまり詳細に監査を行っていないような印象がある。これは、無菌製剤において実作業の詳細を見ていないのかもしれないが、定期的に査察を実施しているため、アンケート調査対象になった査察においては省略したかもしれない。ただ、無菌製剤の査察におい

ては、実作業の確認は重要とされる点であるので、今後のフォローが必要である。

複数の査察により総合的に製造所を評価するという観点で、査察履歴の適切な文書化と維持が重要となってくる。さらに、他者から査察手法を評価される Observed Inspection を行なう際は、査察履歴は考慮せず、模範的な査察を心がける必要がある。

#### 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 20 年度の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 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 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) について改訂を行い、それぞれの改訂案を作成した。

また、FDA の溶出試験器の CGMP における機械的校正のガイダンスが発出され、薬剤評価及び調査センター (CDER)、医薬品分析部 (DPA) の機械的校正の方法が推奨されたことを受け、今後、我が国での機械的校正への取り組みの可能性を探ることとした。

#### E. 結論

##### E-1. 医薬品 GMP 査察手法の国際整合性確保に関する研究

本年度は査察当局のシステム要件の調査を欧州医薬品庁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。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、来年度前半に出る国内の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。

##### E-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

製法変更ガイドラインの前案からの変更点は、成分の物性の変更レベルでレベル 1 を新たに設定し、「レベル 1 : 品質にほとんど影響を与えな

い原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」、「レベル 2 : 品質に影響を与える可能性のある原薬の結晶形、粒度等の変更又は添加剤のグレード等の変更」とした。

Q&A で、各変更水準の変更項目に該当する変更例を示す別表を作成した。別表において、製造場所の変更については、自社内での製造場所の変更をレベル 1、他社への製造委託をレベル 2 とした。

溶出試験器の CGMP における機械的校正のガイダンスに関しては、FDA のガイダンスのほとんどが ASTM の E 2503-07、回転バスケット法及びパドル法の溶出試験装置の適格性評価の標準的方法と同一であり、最終的には ASTM の文書をもとにして国内向けの機械的校正標準の文書を提案する必要があると思われた。

#### 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

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21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

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。米国FDAはここ数年程度で加盟が認められる状況である。このような中で、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とを目的とし研究班を組織した。

本年度は欧州医薬品庁（EMA）を訪問するとともに、PIC/S と WHO のシステム要件文書の精査により、査察当局のシステム要件の調査を行った。PIC/S 文書には、査察官の資格要件／経験等の規定、収去の権限を有している事、品質マネジメントシステムを有していること等が挙げられている。また、WHO 文書には、より詳細な推奨事項が記載されている。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た。PIC/S 文書にある要件とEMA 訪問聞き取りで得られた情報は、品質システムの構築と文書化、査察報告書の定式化など大枠で一致しているものの、報告書の交換はほとんど行われていないこと、自己点検、マネジメントレビューが単独の組織では難しいことなど一部で乖離が見られた。この情報と来年度前半にまとめられる日本の実態調査結果を合わせ、効果的で、現実的な品質システムを提案することが今後の課題となった。

企業アンケートによって、海外の査察当局による査察実態の調査を行った。全ての査察当局で無菌医薬品＞非無菌医薬品＞非無菌原薬の順で査察工数が高くなっているように、資源配分の全体的傾向はいずれの査察当局で同様のように思われる。一方で、ラボツアーと文書調査の時間振り分け、実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた。無菌操作においては、実際のヒトの動線がリスク要因になり、書面ではリスクが同定しにくいためこの差は重要と考えられる。

本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。企業アンケートによって、海外団体による査察実態の調査を行った。これらの結果、来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。

## 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

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。

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の開発・推進、そして査察官を含めた関係者の訓練が実施されている。現在米国 FDA が加盟申請中である。

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。

本年度は査察当局のシステム要件及び査察の実態の調査を主に行う。

## 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、成果の報告の確認などを行った。

B-1 欧州医薬品庁 (EMA: European Medicines Agency) を訪問し、GMP 査察業務に関する品質システムの調査を行った。

B-2 PIC/S 及び WHO が作成した査察当局の品質システム要求文書を精査し、要件を抽出した。参考日本語訳を作成した。

B-3 日本国内で行われた GMP 査察の実態調査 (製薬企業へのアンケート)

国内の製造所における欧米の査察当局と日本国内査察当局の査察手法の差異について調査を行うため、2009 年 9 月に、日本製薬団体連合会 (日薬連) 品質委員会を通じ、傘下団体である日本製薬工業協会 (製薬協) 品質委員会及び日本医薬品原薬工業会 (原薬工) GMP 委員会の会員企業の中で 2006 年 4 月以降に欧米当局から GMP 査察を受けた経験がある企業を対象とし、各企業の製造所毎にアンケート調査を実施した。

調査内容は、査察対象品目 (原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤、ワクチン等の別)、査察の種類 (承認前、定期、その他)、査察実施者 (都道府県、PMDA、海外の査察当局)、期間及び査察官数、プラントツアー・ラボツアー・書面調査の比率、実作業の確認及びデモンストレーション確認等全般事項、6 つのサブシステム (管理監督、設備構造、製品原材料等保管、製造、包装・表示、試験室管理) の個々の項目について確認の度合いの他、バリデーション、空調・製造用水の管理、防虫防鼠対策、無菌保証 (高圧蒸気滅菌、培地充填試験、グレード A の管理)、技術移管と開発レポート、リスクアセスメントの手順書、生物由来原料の確認、製造販売承認書と現状の齟齬の確認等については別途質問を設定した。

B-4 日本国内の査察当局 (都道府県、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) 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作成した。

B-5 代表的な国際団体 GMP ガイドラインと我が国の GMP 省令との差異を概観し課題を同定する。

## C. 研究結果

### C-1 欧州医薬品庁への調査

研究分担者の木納、檜山が 9 月 7 日から 10 日までロンドンの EMA を訪問し、査察官会議、査察官・審査官合同会議、審査官会議にオブザーバーとして参加するとともに、EMA の品質システム担当者、ドイツの査察担当者らと個別に聞き取り調査を行った。詳細な記録は添付資料 1 を参照されたい。以下に要約を記述する。

EMA の品質システムにおいては、Benchmarking of European Medicines Agencies (BEMA) という自己点検システムがありおおむね 2 年ごとに他国からの評価を受け、その概要が EU 内の代表者会議で報告される。EMA 内においては GMP 査察のみならずすべての業務に関し、マネジメントレビューが行わ

れる。

EMA 主導の GMP 査察の報告書を読覧した。要約部分と詳細部分に分かれ、企業の回答もふくめフォローが可能な形式となっている。総合機構の報告書と比較してより詳細なものであった。また、報告書の交換は稀であるとのことであった。

ドイツでは定期GMP査察を担当している16州の査察機関をZLG - Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten (ZLG) がまとめ、連邦政府傘下の機関が承認前と Biologics の査察を担当している。査察報告書はドイツ語で書かれ、原本コピーを他の行政機関に提供することはほとんど無く、特定の質問への回答をすることにより、情報交換の責務を果たしている。

査察官会議及び個別の会話からの情報によると、米国 FDA の PIC/S 加盟申請に対する評価訪問は 2009 年 8 月に行われた。なお、FDA の加盟は 2010 年末か 2011 年前半であろうとの見込みが PIC/S、FDA 双方から伝わってきている。

2009 年 7 月には 2 回目となる、FDA と EU の合同査察が行われた。大きな視点の差は無かったとされる。

#### C-2 品質システムの要件

査察当局としての品質システム要件を PIC/S 及び WHO の文書(添付資料 2 から 5 に原文と日本語訳を示す) から抽出した。

PIC/S に加盟するためには、GMP 査察当局は、査察官の資格要件/経験等の規定、収去の権限を有している事、品質マネジメントシステムを有していること等が挙げられている。このうち、品質システムについては、適切な査察レベルを維持するために必要とされており、また、各国 GMP 査察当局間の査察基準の均一性を達成し、これら当局間の相互認証、相互信頼を促進するために必要とされている。

査察当局の品質システムの要求事項として、具体的には以下のようなものが挙げられる。

- ・品質マニュアルの作成(上級管理者のコミットが必要)
- ・組織の公正性、公平性
- ・技術的職務を適切に実施する能力を維持することが可能な組織体制の確保(十分な資源の確保)
- ・関連する他の組織との関係の明確化(本省等との連携)
- ・マネジメントレビューの実施
- ・文書を管理するシステムの維持(最新の手順書のみが全ての査察官に利用できる)
- ・記録の適切な保管(査察計画、査察結果等の

記録だけでなく査察官の教育訓練、資格認定等にかかる記録も含む)

- ・査察官は適切な資格、経験、知識を有している事
- ・査察官の教育訓練の実施とその評価の実施
- ・自己点検の実施
- ・査察業務に係る品質指標(Quality Indicator)の確立及びCAPAの実施
- ・製造所等からの苦情を処理する手順の確立維持
- ・医薬品の品質不適合が疑われる報告があった場合の手順の確立維持(ラピッドアラートシステム等)
- ・公的試験機関との連携

WHO で要求されている査察当局の品質システムも上記 PIC/S の要求事項と同様であるが、WHO には推奨手順としてより詳細な記載内容があり、査察官の要件として、年間 10 日以上の研修を受けることや査察官の個人的資質として、誠実さ、機転、品性を有する事等も記載されている。また、査察頻度も 2 年に 1 回以上等も記載されている。

#### C-3 GMP 査察の実態調査(製薬企業へのアンケート)

原薬工から 13 製造所、製薬協から 20 製造所のデータが集まった。これらの製造所の調査結果では、原薬、バイテク原薬、固形製剤、無菌製剤、ワクチン等が混在していることから、無菌医薬品(無菌製剤、バイテク原薬、ワクチン)、非無菌医薬品(固形製剤、外用液剤等)、非無菌原薬に区分し、同一製造所の重複を避けるためにこの優先順位に基づき、1 製造所 1 区分として分類を行った。この結果、無菌医薬品 39 件、非無菌医薬品 19 件、非無菌原薬 43 件となった。また、査察当局については、米国 FDA、欧州(EU)、その他海外当局(オーストラリア、ブラジル、中国、韓国等)、PMDA 及び都道府県の 5 つに分類し集計・解析した(添付資料 6)。以下に概略を示す。

##### C-3-1) 査察当局による査察の期間及び査察官数等の実態

各医薬品に分類した製造所における査察の実態について、査察当局毎に査察の期間及び査察官数、プラントツアー/ラボツアー/書面調査の比率、実作業及びデモンストレーション確認を査察当局別に平均し集計した。

○全ての査察当局で無菌医薬品>非無菌医薬品>非無菌原薬の順で査察工数が高くなっている。

○FDA は他の査察当局に比べ、プラントツアーの割合が少なく、書面確認に時間をかけている。EU は逆にプラントツアーに時間をかける傾向が見られた。

○FDA は無菌医薬品について、90%近く、実作業の観察のほか、デモンストレーションも要請している。EU およびその他の海外査察当局も無菌医薬品については実作業確認を行っているが、デモンストレーションまで求める割合は低い。EU は非無菌医薬品についても実作業確認を行っていること、PMDA が無菌医薬品及び非無菌原薬の場合にもデモンストレーションを50%求めていることは注目すべきである。都道府県の場合は日頃の定期的な査察で確認を行っていることから、この結果では低く出たものと考えられる。

C-3-2) 6つのサブシステム及びの個々の項目に関しては、アンケート結果を重み付けの手順により、確認の度合いを含め評価し、解析を行った。

○システム全般については、EU を除き、管理監督システムについては無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬いずれにおいても関心が高く、試験室及び製造システムの確認も高い。無菌医薬品の包装表示保管についてはFDA が、非無菌原薬の包装表示保管についてはその他の当局の確認が高い反面、EU の確認が低い傾向が見られた。

○管理監督システムについては、変更管理及び逸脱管理に関心が高く、非無菌原薬については品質システム及び委受託管理の確認は低い傾向が見られる。無菌医薬品においてはFDA が委受託管理の確認が高い。非無菌原薬の場合、EU が自己点検、製品照査、委受託管理について他の項目より重点的に確認しているようである。○設備構造システムにおいては、各査察当局ともにユーティリティ、校正、洗浄、変更及び逸脱の管理は無菌医薬品、非無菌医薬品、非無菌原薬いずれの場合もよく確認しており、逆に、製品に接触する物質の適正使用、廃棄物管理については関心が低い傾向にある。

○製品原材料保管システムにおいては、各査察当局ともに原材料管理、隔離保管、出荷保管について確認を行っている。無菌医薬品の場合、FDA は供給業者、変更・逸脱管理にも着目している。供給業者の試験結果検証についての関心は低い。

○製造システムにおいては、いずれの査察当局も製造指図・記録、手順書類及び工程管理についてはよく確認しているが、ロット混合の確認は低い傾向にある。非無菌医薬品の場合は無

菌医薬品及び非無菌原薬に比較して、変更逸脱の管理の確認が低い。

○包装表示システムにおいては、EU 当局が変更・逸脱管理を重視していない。FDA が無菌医薬品のラベルの検査及び保管を重視している。その他の海外当局は非無菌原薬については平均的によく確認している。

○試験室管理システムにおいては、無菌医薬品の場合、いずれの査察当局もよく確認している。

C-3-3) 個別の項目については以下の傾向が見られた。

○バリデーションについては、プロセスバリデーションにおいては、いずれの査察当局もよく確認しているが、CSV においては確認は少ない。分析バリデーションについてはFDA が比較的確認を行っている。

○いずれの当局も無菌保証の確認には関心が高いことが伺える。PMDA、都道府県は高圧蒸気滅菌、培地充填についてよく確認している。PMDA 及び都道府県に比較し、EU 及びその他の当局はグレード A の確認をよく行っている。

○いずれの査察当局も製造用水、空調、防虫防鼠管理についてはよく確認を行っている。無菌医薬品においては、技術移管(製造及び分析)及び開発レポートについてはFDA 及びその他の海外当局が確認を行っている。リスクマネジメントについてはEU 当局が無菌医薬品で確認しているものの全般的に低い傾向にある。申請書との齟齬については、PMDA 及び都道府県がよく確認を行っている。

○いずれの査察当局も前回指摘事項のフォローアップを行い、また、指導内容に関する説明、講評に対する製造所側からの意見・説明を聞いていた。

●非無菌原薬に関してはFDA による査察件数が比較的多く、また承認前査察(PAI)と定期査察がほぼ同数あったことから、承認前査察と定期査察の違いの有無について比較検討を行った。システム全般については定期調査は全体的に均一に確認されているが、承認前査察においては確認の度合いが低くなっている。個々のシステムにおいてはほぼ同様であるが、承認前査察においてはCSV の確認、製造及び分析技術移管及び開発レポート、更に申請書との齟齬確認に重点が置かれていることから、開発から生産に至る適切な品質管理業務に着目していることが分かる。また、製造用水の確認も高い傾向にあった。

●製薬協の1社は、同じ品目で、EU、FDA、PMDA、都道府県、その他の国（ブラジル）から査察を受けた。ここでは、およそ「EU、FDA」と「PMDA、都道府県」で同じ傾向が見える。すなわち、水や空調の設備に関して、欧米当局は設備立ち上げ時のバリデーションから見ているが、国内当局はモニタリング記録と手順書の確認のみである。また、欧米当局は、技術移管や開発レポートを確認するが、国内当局は確認しない。分析法バリデーションやCSVに関し国内は欧米に比べ確認度合いが低いことが見える。1 定点・1 品目の観測であるため、一般論として結論は出来ないが、興味深いデータである。

C-4 日本の査察当局へのアンケート調査  
PIC/S のシステム要件を踏まえ、添付資料 7 のようにアンケートを 48 団体へ依頼をした。22 年度に入り集計、解析を行う。

C-5 PIC/S GMP ガイドラインの構造  
PIC/S の GMP ガイドラインは添付資料 8 のように本文と annex に分かれているものの系統的に発行されている。この構造及び内容は EU の GMP ガイドを一部を除き踏襲している。我が国においては、GMP 省令、施行通知の下に Q&A 集、指針などが事務連絡として発行されている。PIC/S の GMP ガイドのように、系統的なリストが存在しないため、ひと目で体系的に追うことは困難な状況である。米国 FDA の GMP ガイダンス文書も日本に類似した状況にある。

#### D. 考察

PIC/S 文書にある要件と EMA 訪問聞き取りで得られた情報は、品質システムの構築と文書化、査察報告書の定式化など大枠で一致しているものの、報告書の交換はほとんど行われていないこと、自己点検、マネジメントレビューが単独の組織では難しいことなど一部で乖離が見られる。この情報と来年度前半にまとめられる日本国内の査察当局の実態を合わせ、効果的で、現実的な品質システムを提案することが今後の課題となった。

将来の PIC/S 加盟を 48 の査察当局が『まだら』あるいは個別に加盟する状況は非常に考えにくいいため、ドイツの ZLG のような機能が必要になってくる。

査察実態調査からは、全ての査察当局で無菌医薬品>非無菌医薬品>非無菌原薬の順で査

察工数が高くなっているように、資源配分の全体的傾向はいずれの査察当局で同様のようと思われる。一方で、ラボツアーと文書調査の時間振り分け、実作業確認・デモンストレーション要求では無菌製剤において差が認められた。無菌操作においては、実際のヒトの動線がリスク要因になり、書面ではなかなかリスクが同定しにくいいためこの差は重要だと考えられる。都道府県の査察において、あまり詳細に監査を行っていないような印象がある。これは、無菌製剤において実作業の詳細を見ていないのかもしれないが、定期的に査察を実施しているため、アンケート調査対象になった査察においては省略したかもしれない。ただ、無菌製剤の査察においては、実作業の確認は重要とされる点であるので、今後のフォローが必要である。

複数の査察により総合的に製造所を評価するという観点で、査察履歴の適切な文書化と維持が重要となってくる。さらに、他者から査察手法を評価される Observed Inspection を行なう際は、査察履歴は考慮せず、模範的な査察を心がける必要があり、不十分な査察との誤解をさけるべきである。

今回のアンケートは査察の違いに焦点を当てたが、その違いが企業への指導にどのような（好）影響を与えたのか再度見直す必要がある。

FDA による承認前査察とルーチン査察の差は品目を中心にするか否かという切り口の差からくる自然な差ではないかと思われる。

今年度は代表的な海外当局の GMP ガイドラインと我が国の GMP 省令等との差異を詳細に検討することは行わなかったが、今後詳細に差異を洗い出し、その解析を通じ、重要度に応じ、GMP ガイダンス文書の体系的整備を行う必要があると考える。

#### E. 結論

本年度は査察当局のシステム要件の調査を欧州医薬品庁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。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、来年度前半に出る国内の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。

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

添付資料

1. 欧州医薬品庁への調査報告
2. PIC/S の品質システム要求
3. PIC/S の品質システム要求の日本語訳
4. WHO の品質システム要求
5. WHO の品質システム要求の日本語訳
6. GMP 査察に関する企業アンケート
7. GMP 査察システムに関する行政アンケート
8. PIC/S GMP ガイドのリスト

添付資料1 「GMP査察手法等の国際整合性確保に関する研究」による  
EMEA調査訪問報告

厚生科研「GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究」による EMEA 調査訪問報告

調査者：檜山行雄（国立医薬品食品衛生研究所 薬品部）、木納康博（PMDA 品質管理部）

場所：European Medicines Agency (Room2A 及び Room1E) 英国ロンドン

日程：9月7日 9:30-18:00 GMP/GDP inspectors WG

9月8日 9:00-18:00 GMP/GDP inspectors WG

9月9日 9:00-14:00 GMDP IWG and CHMP/CVMP QWP 合同会議

14:00-18:00 EMEA 担当者とのミーティング

9月10日 8:30-18:00 CHMP/CVMP QWP

調査目的：平成 21 年度厚生労働科学研究「GMP 査察手法等の国際整合性確保に関する研究」の研究計画に基づき、英国ロンドンの 欧州医薬品庁 (EMA: European Medicines Agency) を訪問し、欧州における GMP 調査手法および管理の実態を調査する。また、訪問中に行われる EU の査察官会議および査察官・審査合同会議にオブザーバとして参加し査察当局関連情報の収集を行う。

調査内容：

#### EMEA の品質システムの調査

○自己点検 (Bench Marking BEMA)

・ EMEA が、EU 内すべての当局にチェック項目 (質問票) を送る (実際の質問票及び手順書入手)。これに従い各当局で自己点検を実施 (5 段階で評価)。その後、他国の当局のアセッサーが、同じ質問票を用いて自己点検した当局を確認する。2、3 人のアセッサーで 2、3 日間アセスメントを実施すること。アセスメント実施後、改善すべき事項を当該当局に通達する。概ね 2 年に一度は他国のエージェンシーからアセスメントされるとのこと。アセスメントした結果はすべて年 4 回実施される各当局の代表 (Head of Medicines Agency) による会議の中でレビューされる。また、EMEA の中では、TrackWise システムを用いてマネージメントレビューが行なわれる。

・アセッサーの資格要件は品質マネージメントの教育を受けた人なら誰でも良い。

○マネージメントレビュー

・ Executive Director と 5 人のセクション director により年 2 回おこなわれるとのこと。インプットは、査察報告、自己点検、アニュアルレポート、リスクマネージメントなど。これは査察だけではなくすべての業務に関してである。

○苦情

・直接当局へクレームする場合と EFPIA 経由の場合の 2 つのルートで対応していると

のこと。EFPIA とは定期的にミーティングしており、この中で、苦情を取り扱っているとのこと。

### ○査察報告書

・ドイツ ZLG の 2007 年、スウェーデン MAH の 2009 年の 2 つの報告書を確認した。フォーマット、ヘッダー部分は SOP に規定されている通りだが、2 つの報告書の書きぶりはだいぶ異なっていた。

記載内容の詳細さに関して、ドイツの報告書は非常に細かく、確認した教育記録でも個人名まで記載しているが、スウェーデンは「教育記録を確認した」という程度であった。ページ数でドイツ 30 ページ程度、スウェーデン 20 ページ程度（ただし、スウェーデンは空白部分が多い）。いずれにしても PMDA の指摘事項を中心に記載するスタイルよりは詳細なものであった。

スタイルに関して、ドイツのものは各項目ごとに、知見・指摘事項・指摘に対する製造所回答、回答に対する査察官コメント、と一連で同じ個所に記載しているが、スウェーデンのものは、製造所回答は別添であり、回答に対するコメントについてもすべてをまとめて記載していた。

また、一般的に査察報告書のボリュームは、3・4 ページから 3・40 ページまでとのことで、査察の内容によって異なるとのことであった。

・実際に交換されている報告書の数は、非常に少ないとのこと。（ZLG の人もこれまでに 1 回だけとのこと。ZLG でもドイツ語で記載）

EU 内でも言語の壁があるとのこと。また、情報が必要な際には具体的な質問事項を各当局に投げて、回答を得ているとのこと。

### ※日本（PMDA）の査察報告書との違い

- ・ EMEA は改善報告まで報告書の一部であり、報告書に添付される。
- ・ PMDA の報告書には、どこに配布したかの記録がない（製販、製造所、本省等の記載が必要）。
- ・ EMEA では、サマリーレポートと通常の報告書の 2 種類が存在する。サマリレポートは CHMP/CVMP に提出用。ドクターにも見せる可能性有り。
- ・ ヘッダ部分（見るべき項目）は各エージェンシー共通で、見てなくても見ていない旨を記載している。
- ・ 報告書のドラフト（少なくとも指摘事項）を査察後 15 日以内に製造所に送付しコメントを求める（ここで内容の確認を行う）。

### ○その他

- ・ EMEA は 500 人程度。このうち他国のエージェンシーからの出向は 10 人から 15

人程度

- ・ API の GMP 査察については、実施している当局と実施していない当局がある。
  - ・ 中央審査方式の場合の GMP 査察の担当は、製造所のある当局が担当するとのこと。
- また、EU 外のサイトについては、物理的に EU に初めに入ってくる国が担当するとのこと。この他、審査官や MAH のある国等も参加する場合あり。

### ドイツ ZLG の品質システムの調査

Dr. Dagmar Kruger, Head of Marketing Authorisation and Quality of Medicinal Products, Pharmacy Operation, Federal Ministry of Health と ZLG のメンバー 1 名からヒアリングを行った。

○手順書

- ・ 品質システムにかかる手順書は、16 州の代表からなるエキスパートグループで作成しているとのこと。これをひな形として全部の州に配布している。細かな部分は各州ごとに手を入れているとのこと。エキスパートグループの会議は年 2 回開催される。この他、16 州の全査察官（100～120 名）のワークショップが年 1 回開催される。

○ZLG と各州及び国との関係

- ・ 承認前査察及びバイオリジックスについては国（federal ministry of health）の組織である BfArM（Federal Institute of Drugs and Medical Devices）か Paul-Ehrlich-Institute で実施し、ルーチンの GMP 査察は州（lender）で実施している。
- また、ZLG と州の人事交流はない。

○査察官の資格要件、教育

GMP 査察官の資格要件あり。州共通の要件であり、Internal regulation で規定されている。具体的には、実務経験 2 年等の要件がある。この実務経験には、業界経験だけでなく、当局での査察経験でもいいとのこと。なお、査察官の教育は Community procedure（EMEA）に従っているとのこと。

○マネージメントレビュー、自己点検については、州ごとに異なり、完全実施は難しいとのコメントであった。

○査察報告書

報告書には改善報告の受領等の記録は書いていないとのこと。改善報告の受領等は、報告書とは別に、製造所ごとのファイルに記録しているとのこと。

また、ドイツはこれまでにほとんど査察報告書の交換（外部への提出）をしたことがなく、2009 年 7 月が初めてとのこと。査察報告書はドイツ語で記載されている。

## MRA 関連事項

### ●GMP/GDP IWG 会議内での情報

- ・査察当局のアンニュアルレポート

MRA のメンテナンスプログラムのひとつとして、加盟国はアンニュアルレポートを提出することになっているが、これが現状ではレビューされておらず、また、提出していない当局もあるため、「アンニュアルレポートのレビューを義務付けたい」という提案が EMEA からされた。レビューを実施するのは GMP/GDP IWG にしたいとのこと。

- ・バッチ証明書の新様式（内容）に関しての意見照会が、EU 以外の関連国へ 2 週間以内に実施される予定（資料 08-3）

- ・日-EU MRA に関しては、特に進捗はない旨の報告有り。

- ・ルーマニアの pre-MRA audit について

EU カナダ MRA に関して、EU 側対象国の拡大（新規 EU メンバーへの MRA 対象国の拡大）を目的としたオブザーブドインスペクションが、ルーマニアで行われる予定。このため、EMEA はルーマニアのサポートする目的で pre-MRA audit をルーマニアに対して実施するとのこと。

→オブザーバは退席を求められたため詳細はわからず。

- ・EU-イスラエル ACAA

EU とイスラエルが ACAA という MRA と同様のアグリーメントを締結しており（2009/6/24）、近々実運用開始とのこと。すべての製剤、API、添加剤対象（ただし、血液由来製剤、ホメオパシー、ガス、治験薬は除く）で、MRA と同様に EU 内に輸入した際の試験省略や当局の査察結果の受け入れ等が実施される。ACAA 締結に際して、MRA のパートナーには影響は及ばないとのこと。例えば、EU と MRA 関係にある国、日本などとイスラエルとの関係は変わらないし、イスラエルと MRA を結んでいる国と EU の関係も変わらない。なお、ACAA 締結の際、オンサイトのアセスメント等は PIC/S 加盟と ACAA 締結の 2 つの目的で同時に行なわれた模様。

## PIC/S その他関連事項

### ●モレナス氏（現チェアマン）、Tor 氏（次期チェアマン）からの情報

- ・8月に米国の on site visit を実施した。2週間実施し、うち1週間はオフィス、1週間はジョイントオーディットを実施。アセッサーメンバーは PIC/S 側 8名の混成チーム

で実施（南アフリカ、ノルウェー、デンマーク、カナダ 2 名、UK、フランス、あと一人は不明）。

9 月末までに FDA にレポートを出し、PIC/S 側からのレコメンデーション出す予定とのこと。モレナス氏、Tor 氏の発言からは、米国加盟に関し大きな進歩があった旨の発言有り。モレナス氏「OPTIMISTIC、改善（improvement）が見られた」等の発言有り。

・Tor 氏によると、「現在加盟国で EUGMP を採用していない国は無い」とのこと。また、「US が EUGMP を採用しない最初の加盟国になりそうだね」という問いには「equivalent であれば問題ない」との答えであった。

・Tor 氏モレナス氏ともに「日本も早く申請してほしい」とのこと。

・GDP は PIC/S 加盟の要件ではないとのこと（製薬協からの質問事項）。

●その他、PIC/S、MRA 以外の国際的な当局間の協力として、以下のようなものが検討されていた。

・international API inspection pilot program についての報告（資料 10-7-1 紙のみ）  
TGA, EDQM, EMEA, FDA, AFFSAPS, MHRA, AIFA, ZLG, IMB で API 製造所の査察結果、査察予定の情報を共有するプログラムであり、実際に交換した報告書の数、ジョイントインスペクションの数等の報告があった。

・Enhance quality assurance of API manufacturers について  
EMEA, TGA, FDA で原薬の品質確保について協力する活動として、International Summit of Heads of Medicines Agencies（EMEA, TGA, FDA）という会議を開いている。これまでに 3 回開催されている（ただし、インフォーマルな会議とのこと）。次回は 11 月ワシントンで開催予定であり、これに前後して TGA と FDA のみで限定したメンバーで打ち合わせを行う予定とのこと。

本会議では、

- ・API 製造所に対しての製剤製造所の責任（audit report 等）のあり方の検討
- ・当局の joint inspection を増やす検討
- ・API 製造所が多い国の査察官の教育等

について討議している模様。

フランスのモレナス氏からは、「自身は招待を PICS の議長として受けているが今回の summit に誰が参加するのか不明であり、そのような会合には参加しづらい」との発言もあり、又、EMEA 事務局からも会議の性格を把握できていないようであった。

・EU-FDA ジョイントオーデイトプログラムについて

EU-FDA のジョイントオーデイト（同時申請された品目の承認前査察）は、これまでに 2 回実施されている。査察の同等性を確認するためには、RTR の取り扱い等複雑な手順が含まれた承認前査察よりも、ルーチン GMP、原薬等シンプルなものにすべきとの意見が挙げられていた。

この合同査察に参加した MHRA、Ian Thrussel 氏（ICH Q10 メンバー）の詳細な解説によれば、

—リード役の FDA には、事前の打ち合わせを要望したが、断られ、結局、開始直前ホテルロビーではじめて会うような状態であった。

—調査が英国内であったので、EU は承認前査察目的だけ、FDA は承認前査察と通常査察の両方が目的であった。したがって、やりにくかった。

—4 班に分かれた査察になったため、受け先には迷惑をかけたと思う。

—FDA、EU とも査察結果に大きな問題は無かった。

とのことであった。

以上