

5. 講演 Case Study 1 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (Health Canada : Reza Salehzadeh-Asl)

ヘルスカナダの査察で、国際市場において医療上必要な品目で GMP 不適となった事例。

品目は生物製品で、医療上必要であるが、単一供給源であるもので、当該製造所は大規模の専用設備で、従来の履歴では不適合は無かった。工程は無菌製造工程で 1 ロット 4 から 6 か月かかるものである。

外国当局の査察で真菌の汚染が見つかった。さらに無菌試験法の再バリデーションを行ったら酵母、カビに関してバリデーション不成立であった。

これらを受けて、ヘルスカナダは立ち入り調査を行った。ワクチン、無菌製造、菌の専門家でチームを組み、事前計画を立て、10 日間の調査を行った。その結果設備の問題、無菌操作の不適、除染頻度の問題、等が見つかり、不適合となった。

製品は回収となり、製造は停止された。ヘルスカナダは改善工事中も立ち入りその状況を確認した。改善が完了したら再査察を行う予定であったが、さらに不適合が見つかり延期された。

これにより世界的に供給不足となり患者への影響が出た。

このプレゼンテーションを聞き、供給問題を起した場合のリスクを評価項目に加えたほうが良いと思った。

6. 講演 Case Study 2 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (Irish Medicines Board : Paul Sexton)

アイルランドの LVP の事例について紹介があった。この製剤は、ヨーロッパで 70%以上の高いシェアを占めていた。この製剤を製造している製造所は、操業開始から 30 年以上経過していた。2010 年に薬液の汚染が報告された。これは、設備の老朽化によりタンクの応力がかかる部分に微細なクラックが入り、バイオフィームが形成されたものによる推定された。シェアが高く、他の品目への切り替えは現実的ではないため、他のサイトへの切り替えも検討したが、同様の設備でありリスクは同等であることから製造所の変更は認めなかった。ただし、当面の欠品を避けるために、一時的に同一製造業者のカナダで製造した製品を未承認薬として輸入することとした。原因の特定が完了した段階で、他に代替できる製品がないため、製品試験の強化、環境モニタリングの強化を行い、異常が発生した際に当局に報告することを条件に製品の製造を認めた。本件については、2010 年～2011 年の間に計 5 回（その内 2 回は MHRA との合同査察である）の査察を実施した。

最後に、欠品のリスクの高い製品については、供給が止まらないように、頻繁に査察を行い、GMP 不適合を出さないことが重要ではないかと述べていた。

7. 講演 Case Study 3 : Presentation on GMP Deficiencies and Subsequent Remedial Actions that Impacted on the Global Supply Chain (US FDA : Carmero Rosa (アメリカの予算停止により出席できなかったため、Health Canada の方が代わりにプレゼンテーションを行った。))

オーファンの製品を製造しているベルギーの製造所の事例について説明があった。FDA が 2010 年に査察を行ったところ、製造手順が不適切、バリデーション違反（工程の変更時に、工程がバリデートされていない）、使用する設備を特定しておらず変更管理も不適切であった、OOS や逸脱の処理が不適切、QC 管理が不適切、年次報告書に虚偽の記載等があり、Warning Letter 及び Import Alert が発出され

た。

この事態に対応すべく、下記の事項について検討した。

- 1) GMP 違反の重篤度
- 2) 当該品目の医療上の重要性
- 3) 製品がどこに出荷されているか
- 4) リスクの評価
- 5) 再発の確率
- 6) 健康被害の評価の必要性
- 7) 回収を考慮すべきか否か
- 8) 現地国当局に通報するか否か (アラートシステム)

当該製造所では当該製品を製造していないことを勘案した上で、上記について検討した結果、下記の通り対応することとなった。

- ① 2010年9月30日付で Warning Letter を発出
- ② 2011年1月18日付で Import Alert を発出
- ③ 一部のロットを第3者の評価結果を基に出荷することを認めた。
- ④ 代替製造所を承認した。
- ⑤ 当該製造所については、Import Alert を継続的に発出することとした。
- ⑥ FDA は当該製造所に再査察を実施しないこととした。

8. GMP Deficiency Case Study Panel Discussion and Q&A

Q : PIC/S 加盟国として他国に査察に行く場合、当該国当局に通知する必要があるか？

A : バッチの統計的リスクと患者へのリスクのバランスとなるが、判断する場合にジレンマがある。

審査部署と相談するべき。リスク管理についてはアイルランドの Dr. O'Donnell が詳しい。

その他：冒頭の挨拶から、サプライチェーンのグローバル化が進んでいる以上、PIC/S

非加盟国も含めて当局間の連携が重要であるとのコメントが相次いだ。

9. Risk Mitigation Strategies to Minimize Supply Chain Interruptions: Ms. Sharie Reece, Mr. Nick Thersidis, AstraZeneca Canada, Inc.

製造業者の立場から医薬品供給問題に対する対策の説明があった。

アストラゼネカが実施している供給問題に対する対応として、リスクアセスメントの手法について説明があった。リスクアセスメントの際に考えられる要因として、次の事項が挙げられた。

- ・ サプライチェーンの完全性
- ・ 不正な医薬品のサプライチェーンへの混入の防止
- ・ 医薬品の供給維持に関する品質システムの維持
- ・ 苦情、返品や不正の疑われる医薬品に対する適切な管理の実施
- ・ 輸送条件が守られるための輸送ルールの策定
- ・ アウトソースの適正な管理
- ・ 輸送時のセキュリティー管理 (盗難等)

医薬品の盗難と無縁な国として、カナダを事例に挙げ、盗難に関係がない国でも盗難に免疫がないため、一層の注意が必要であると説明があった。理由として、偽薬が 2010 年から 92%増加していること及び偽薬に関する犯罪が他の犯罪に比べ低リスク・高リターンであることを挙げた（他の犯罪の利益は、1,000 ドルの投資に対して、クレジットカードの偽装が 7,000 ドル、ソフトウェアのコピーが 100,000 ドル、偽薬が 500,000 ドル）。

1 0. Regulatory Perspective: Mitigation and Management of Supply Chain Interruptions through GMP Inspections EU and French Perspectives (ANSM : Jack Morenas)

医療費削減の傾向から、コスト削減策として原薬等のサプライチェーンのグローバル化が進んだ結果として、医薬品の供給問題が発生するようになり、患者への影響を生じた例も出てきている。これに対し行政側としても対策をとる必要が出ている。

製造場所が集中した他に、医薬品の供給問題が起こる原因は次の通り。

- ・原料及び医薬品の一時的な不足
- ・利益の問題による供給業者の製造中止
- ・特定の国への過剰な輸出
- ・急速な需要の増加

フランスを例に挙げても、2008 年に 44 回、2009 年に 57 回、2010 年に 89 回、2011 年に 132 回、2012 年に 173 回の欠品が発生している。

査察での GMP 違反で医療上必要な品目の供給不足に陥る可能性のある場合の対策とともに、製造側にも社会的責任を意識した生産体制を取らせることも必要である。GMP 関連以外に、行政側としては、非常時の情報提供体制（供給状況の情報、代替品の情報、等）や、緊急の配送体制の確保等が必要である。供給不足になった場合に医療上問題になる品目を洗い出しておくことが必要である。

ヨーロッパでは欧州委員会や規制当局長会議、GMDP IWG 等でこの問題の検討を始めている。また、本年 5 月に患者/消費者ワーキングパーティーと医療専門家ワーキングパーティーの合同会議も実施している。

GMP 査察で供給問題までカバーするのは難しいが、製造業者の品質マネジメントシステム、品質リスク管理システム、資材購入方針、供給業者管理体制、輸送業者管理体制等をチェックすることはこの問題への対応の一部として有用である。

1 1. Identification and Resolution of GMP Compliance Problems through Inspection before Matters Become Out of Control (UK MHRA : Mark Birse)

サプライチェーンの問題は、コントロール不可になる前に打つべき対策を日ごろから考えておくことが必要。MHRA は Compliance Management Team というのを作った。

情報の活用、早期の介入、（緊急の）変更を可能にすること、教育等を行うこと。

1 2. Counterfeit / Illegal Medicines and the Influence on Global Supply Chains during Shortages: Anton Norder, TGA

偽薬の関連の用語の定義は統一されていない。FDA は Counterfeit という用語ですべてを含んでいる。

EUはCounterfeitというのは商標を偽っている場合のみで、偽薬はFalsifiedという用語を使う。TGAもCounterfeitという用語のみである。

PIC/Sはこの関係の規定はPart IのChapter 8の8.7及び8.8項のみで、あまり具体的記載ではない。

偽薬の製造業者は規制の厳格さを見抜いている。品質試験で同じ結果が出ることがわかっているとより安い別物を混ぜる（ヘパリンの例）、低グレード品を高グレード品として販売する。（ケミカルグレードを局方品として販売）、製造所の製造実績よりも出荷量の方が多い。

原料を承認されたものより安いものを使う、登録してない製造所を勝手に追加して使う、他社のマスターファイルを買う等の事例がある。

製剤については以下の統計がある。

- ・先進国の偽薬は1%
- ・途上国の偽薬は30%
- ・世界全体では10%
- ・オンライン購入の50%

大手メーカーのQAマネージャーが自社の製品の偽薬が発見されると電話してきた翌日にその会社の幹部がその情報を取り消した（偽物が混じっているという報道がされると本物も売れなくなるため）という例があった。初めから偽物を作る場合もあるし、期限切れで廃棄する製品を買い取り再包装して販売する例もある。

原薬の場合に偽薬が出やすい理由。

- ・外観は見分けがつかない
- ・試験表の確認だけで受け入れる傾向がある
- ・QC試験にコストがかかる
- ・同じ化合物でグレードの種類が多い

1.3. Programme to rationalize international GMP inspection of API manufacturers (EMA : Mr. Piotr Krauze)

原薬の国際共同査察パイロットプログラムの結果とその後発足したプログラムの説明。情報交換とジョイントインスペクションによる重複した査察の削減とグローバルな監視体制の強化を目指したプログラムである。

パイロットプログラムでの情報交換やジョイントインスペクションの実績の説明、その後のプログラムの実施要項等の説明があった。

ジョイントインスペクションの概要は次の通り。

パイロットプログラムの参加当局：TGA、US FDA、EDQM、AFSSAPS、AIFA、IMB、MHRA、ZLG

対象：USA、オーストラリア及びEU以外の原薬製造所

方法：査察報告書の交換、査察計画書の交換、ジョイントインスペクションの実施

実績①：EUとTGAのジョイントインスペクション：インド4件、日本1件

EUとFDAのジョイントインスペクション：クロアチア1件、中国1件

FDA と TGA のジョイントインスペクション：メキシコ 1 件
EU、FDA 及び TGA のジョイントインスペクション：中国 1 件
⇒査察結果に大きな違いは観察されなかったものの、査察前後で協議する場
が必要である。

実績②：EU と TGA の査察報告書の交換：36 製造所
TGA と FDA の査察報告書の交換：28 製造所
FDA と EU の査察報告書の交換：73 製造所
EU、FDA 及び TGA の査察報告書の交換：97 製造所

1 4. Stability Considerations for Global Dossiers (ICH, Health Canada, and Other Jurisdictions) (Health Canada : Gary Condran)

輸送バリデーションで必要となる安定性試験の実施方法について、ICH の安定性ガイドラインを基に説明があった。

セミナー2日目(10月10日)

2日目はワークショップ形式でセミナーがあり、最初に10分～20分程度の説明があった後、70～80分程度ディスカッションが行われた。Workshop F、E、D、Aの順序で参加した。ワークショップの概要は3日目の参加報告に記載した。

1 5. Workshop F : Assessment of API Supply Chain Integrity during GMP Inspection. (EDQM : Florence Benoit-Guyod 及び Swissmedic : Georges Meseguer)

原薬の査察でサプライチェーンに関連してよくある問題点についてのプレゼンテーションがあったのち、以下の質問項目について3グループに分かれてグループ討議を行い、各グループからの発表を行った。これらを各ワークショップのファシリテーターがまとめて翌日に全体会議で発表した。

ディスカッションの課題

➤製剤製造業者は原薬供給業者をどのようにして選定し、認定し、フォローアップするか

◆3日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

原薬製造業者に対する現地の規制の程度

GMP 証明/当局査察を受けた実績

サンプル評価 (分析、トライアル使用)

監査の実施 (実地、書面)

契約 (特に変更条項)

フォローアップ要素 (キープレーヤーの特定、バックアップサプライヤー必要)

➤供給側とユーザー側の間に、他にどのような業者が関与するか

◆3日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

サプライヤーと原薬製造業者は同じとは限らない

輸送業者、再包装業者、通関業者、等もかわる

無菌原薬の場合照射滅菌業者が関与する場合がある

現物を扱う業者の他に書類だけを動かす業者もいる（GMP の観点からは除外しても良い？）

➤問題を起こす可能性のあるリスクはどのようなものがあるか

◆3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

トレーサビリティ、シール不十分（コンタミの可能性）、タンパーレジスタントなシール、盗難、再包装不良（不活性ガスの封入が必要であるのに再包装で省かれる、等）、
温湿度コントロール、輸送ルートが異なる

➤リスクのインパクトはどのようなものがあるか

➤リスクの軽減のためのコントロールポイントとツールは？

◆3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

バックアップサプライヤーを用意しておく、サプライチェーンを短くする、品質マネジメントシステムで管理、コンテナの ID、コンテナの完全性、全容器からのサンプリング、ラピッド試験（無菌原薬の微生物試験）、輸送・通関書類・納入書類

1 6 . Workshop E: Storage Condition Excursions and Storage/Shipping Validation Assessments during GMP Inspections (Austrian Medicines and Medical Devices Agency : Andreas Krassinigg)

医薬品のサプライチェーンの査察において、保管条件、輸送条件を保証するための安定性データ、輸送バリデーションについての調査ポイントについてのディスカッション。

◆3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

輸送バリデーションは工程バリデーションと少し異なる
温度ロガー或はその記録データは回収できない場合がある
中継点（空港等）での管理は国ごとに規制が異なる

医薬品運送業の許可制度がない国が多い。当局は直接査察してない。医薬品製造業者の査察において、ベンダー管理として間接的に見ているのみ

◆GDP ガイドラインの制定状況は次の通り。

- ・ EU : 2013 年にガイドラインを制定した。
- ・ 香港 : ガイドラインはない。しかし、監視はしている。
- ・ 台湾 : ガイドラインのドラフトは完成している。
- ・ スイス : ガイドラインはある。
- ・ トルコ : EU とハーモナイズしている。
- ・ インドネシア : ガイドラインはある。

◆GDP における問題何か？

- ・ 温度マッピングの方法が異なる
- ・ 返品の手配（温度トラッキングをせずに、返品されたものを再出荷）
- ・ 輸送中の温度逸脱が増加している
- ・ DHL や UPS 等の輸送業者で、小荷物の追跡が不十分
- ・ 契約がない場合がある。受託側が監査を受けていない場合がある
- ・ 教育の不足
- ・ 温度プローブの校正の未実施

- ・イギリスでは製造販売業者の数(3500以上)が問題である。

17. Workshop D: Regulatory Oversight of Imported Medicine (Finnish Medicines Agency: Anne Junttonen 及び Health Canada : Karen Wallace-Graner)

事前に加盟国にアンケート調査を行い、その集計表から、各国の輸入、輸出に関する規制の共通点と相違点について抽出した。

◆論点は次の通り。

- ・輸入業者の認証登録の必要はあるか？
- ・輸入業者の規制当局による調査の必要性はあるか？
- ・輸入医薬品の試験の必要性はあるか？
- ・輸入医薬品の出荷の要件は？
- ・輸入医薬品製造業者の規制的な要件は？

※1 輸入業者は、倉庫、ブローカー、輸入医薬品製造所を含む。

※2 輸入医薬品は、原料、原薬、製剤、最終製品を指す。

参加したグループ（カナダ、南アフリカ、ウクライナ、日本）では、輸入業者の調査の必要性について重点を置いて議論した。各国が懸念事項として挙げたのは、台湾当局、オーストラリア当局及びニュージーランド当局が他国の調査を受けた医薬品であれば、その証明書をもって調査を行わないこと（後にニュージーランドは解釈の間違い、オーストラリアも解釈を間違っているのではないかとの議論になった）。それ以外の事項については、MRA 締結国の特例を除いては、各国で同等との結論となった。

次に上記の論点を踏まえて下記の事項について議論した。

- ・海外の供給業者の GMP コンプライアンスを改善するために必要なことは何か？
- ・GMP の規制要件、査察技術等の観点から規制当局にできることは何か？

同じグループでは、国によっては製造業者が GMP のガイドラインを理解できていないことが問題であるという議論があった。これを改善するには、このような国の製造業者や当局に対する講習会の実施が必要ではないかとの意見も出た。

◆3 日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

アンケートの設問の詳細さが欠けていた部分があり、それが相違点に結び付いたと思われる

輸入品には製造専用とそのまま販売するものと2種ある。前者は GMP で扱われ、後者は GDP で扱われる。

輸入品の試験について、各バッチのフル試験が必要な場合、OMCL で行う場合、試験不要の場合がある。

輸入品の出荷判定もフルの出荷判定が必要な場合と、不要な場合がある

輸出品製造所の現地政府の査察結果の受け入れ：EEA/MRA パートナー間、PIC/S メンバー国間で、最初の査察のあとのフォローをどうするか？

輸出専用品の査察について

サプライチェーンマスターファイルがいる

PIC/S 加盟国間の情報交換が重要

1 8. Workshop A : Managing GMP Compliance while Minimizing Supply Interruptions (IMB : Anne Hayes 及び MHRA : David Churchward)

Case Study 1

・自国の大手受託検査機関で火災が発生した。この試験検査機関は、200以上の製造所の試験を受託しており、100品目の承認機関となっていた。火災の影響で、微生物ラボでは6ヶ月、ケミカルラボは2週間完全に使えない状況となった。自国内のラボでは、試験検査を実施できる容量がなく、他の試験検査機関には委託できない状況となっている。この試験検査機関で委託を受けている品目の中には、他の品目で代替できない品目も含まれており、他国に供給している状況である。この状況の中で、査察当局として実施すべきことは何か議論した。

<同じグループ内で議論された内容>

- ・自国の OMCL (公的試験検査機関) の利用
- ・他国の試験検査機関に対する試験技術の移管
- ・重要な品目の特定 (優先度を考慮する。)

<ファシリテーターからの報告された全体の議論内容>

- ・国際的に利用することが可能なラボの推進
- ・必須医薬品については、製造場所を国際的に分散させておく必要がある。
- ・必須医薬品を特定し、その結果に基づいてリスクベースのアプローチでサプライチェーンを積極的に管理する必要がある。
- ・必須医薬品については、変更の薬事手続きのフレキシビリティが必要
- ・他国の試験検査機関を使用する場合は、分析技術の移管と GMP 管理が必要

Case Study 2

Case Study 2 については、不備事項が次に示す順序で判明していく設定で議論が行われた。

製造所の概要 (想定①) : この製造所では年間 15,000 本という使用量の少ない製剤 (抗がん剤) を製造している。過去 2 回の査察では製造ラインはシャットダウンされており、製造ラインの詳細を確認することができなかった。

質問① : この調査で特に確認する項目は？

想定② : 査察官は PST の結果を見せるように要求した。

- ✓ 製造所は調査に非協力的であった。
- ✓ CCTV により作業エリアが写されたが、確認できるエリアは狭かった。
- ✓ 充てん作業には 17 日間を要している。
- ✓ 後に全ての充てんラインを確認することができたが、無菌充てん設備としては問題のある構造設備であった。

質問② : 次にどのような調査を行いますか？

誰にこの状況を知らせますか (内部及び外部) ?

想定③ : この製品は一部の国で必須医薬品であり、代替医薬品がない

質問③ : 新しい情報に対して規制当局が取るべき行動は？

国特有の問題として取るべき行動は何か？

必須医薬品の供給を続けるためにどのような戦略を取るべきか？

質問④：規制当局が正常な状態に戻すために取るべき行動は何か？

<同じグループ内で議論された内容>

質問①：PST

質問②：直ぐに自国の当局に連絡する。その後、回収を検討する。

この医薬品が輸出されている関係各国に連絡する。

質問③：対象製品が抗がん剤であるため、新たな患者に対する投与をやめるように医療機関に連絡する。

<ファシリテーターからの報告された全体の議論内容>

調査対象製造所が「GMP 不適合」と判断された際の対応について

- ・リスクに応じた供給継続の可否の判断の必要性
- ・他療法への切替えの可能性の検討の必要性
- ・不適合により製品を市場に出荷できない場合、既に市場に出ている製品を使用する患者を限定することを検討する（投与スケジュールを考慮し、新規患者に使用しないことも検討する。）。

◆3日目の全体発表においてファシリテーターが報告した内容

- ・供給の継続を認めるか否かの判断を行わなければならない
- ・他療法への切り替えの可能性の検討
- ・この品目を使用する患者を限定する（投与スケジュールの途中の人に限定し、新規患者への投与を開始しない）
- ・不備事項の改善に規制当局の援助を行う
- ・情報交換が重要（情報の収集－当局内部、審査チームとの協力、他当局との情報交換、承認保持者との情報交換）
- ・アラート情報を PIC/S 加盟国に流すか、さらに広範な範囲にするか判断する

19. Work Shop B : GMP/GDP Inspection – Counterfeit and Diversion (Taiwan Food and Drug Administration : Ying-Hua Chen 及び Singapore’s Health Sciences Authority : Boon Meow Hoe)

偽薬の可能性が疑われる場合の対応について、抗エイズ薬の実例を基に議論が行われた。

この医薬品は EU で製造され、南アフリカ⇒スイス⇒ベルギー⇒イギリスの順で流通していた。承認内容と供給ルートが異なっていることから偽薬と疑った。さらに、スイスからもこの偽薬はイギリスに流通しており、イギリス国内の複数の供給業者から供給され、イギリス国内に偽薬が広がった。

例題として提示された書類では、Air Way Bill から南アフリカからスイスに空輸したことを特定し、通関書類からスイス⇒ベルギーで輸送したルートを特定した。通関書類の 2 番の欄には発送者(輸出者)、8 番の欄には宛名、14 番の欄には通関告知者、16 番の欄には輸送手段が記載されている。

サプライチェーンのルートが正しいことを特定するには、下記のことに留意する必要がある。

- ・輸送ルートを特定するにはどの文書が必要か？
- ・文書からどのような情報を得る必要があるのか？

20. Packaging/Shipping Solutions for Global Product Distribution (Teva Pharmaceuticals : Ms. Linda Evans O’Conner)

Teva 社のサプライチェーン管理の紹介であった。同社は世界中に 75 以上の製造所を持っており、さらにそれらへの供給業者があるため、非常に複雑なサプライチェーンを持っている。EU の GDP ガイドラインの施行に伴い、社内でもそれに対する対応を行っている。一例として温度管理の必要な品目の輸送に使っている Temperature controlled active air container (Environainer) という液体窒素により温度を制御することが可能なコンテナの紹介があった。このコンテナの PQ として温度分布測定を行っている。コンテナ温度の追跡モニタリングは中央のオンラインシステムで行っている。また、空港でコンテナの温度管理が難しいことの説明があり、それに対しては空港のスペシャルエスコートサービスを使用している。輸送業者とは品質契約を締結し、GDP 対応のトレーニングを行っている。

コンテナ盗難のリスクについて説明があった、リスクマップが表示され、メキシコ、ブラジル、南アフリカ、USA、ロシア、インドはそのリスクが高いことが示された。盗難対策として、施設の評価、ドライバーへの情報カードの提供、運送業者の評価フローチャート等の対策を行っている旨の説明があった。

最後に、偽薬の流通が深刻化している事例として、ペルーの情勢について説明があった。ペルーでは、偽薬の製造業者が 2002 年では 200 業者であったのに対し、現在では 1,800 業者となっている。偽薬の医薬品市場に対する割合は 1985 年では 1%であったのに対し、現在では 30%となっている。ペルー政府も製薬業界と協力して、様々な対策を講じている。

サプライチェーンはグローバル化している一方で、偽薬に対する対策を取っている国は少ないとの説明であった。

III. その他

来年度のセミナーはフランス（パリ）にて開催予定である。

IV. まとめ

今年のセミナーでは、サプライチェーンのグローバル化によって市場が複雑化していることに対して、どのような問題や対策があるかについて議論がなされた。PIC/S 加盟国であっても偽薬や盗難があったり、GMP 不適合による供給不足の発生など、日本では事例の少ないことが世界では頻発しており、それぞれに苦慮していることを知った。しかし、それらへの対応については、「品質が確保された医薬品を患者に供給する」という同じ目標に向かって、ぶれることなく各国がそれぞれの環境で努力していることもよく分かった。

PIC/S 加盟にむけた日本での取り組みについては、各調査当局でそれぞれ苦労があったが、医薬品の品質確保という面では、加盟のメリットがはるかに大きいことから、そのことを理解し、GMP 調査関連業務について積極的に取り組んでいかねばならないと感じた。

各国の代表者による議論の場に参加することができ、大変貴重な経験となった。

第 73 回欧州 GMP/GDP 査察官ワーキンググループ会議参加報告 (73rd Meeting of GMP/GDP Inspectors Working Group)

参加者：独立行政法人医薬品医療機器総合機構 品質管理部 大蔵直樹、薮木真美、長嶋孝司
日程：

25 February 2014 (13:00 – 18:00), room 3A

26 February 2014 (09:00 – 18:00), room 3A

27 February 2014 (09:00 – 16:00), room 3A

議長：Mr. David Cockburn, EMA

場所：欧州医薬品庁 (European Medicines Agency)

1. 概要

3日間の会議で、初日はEU委員会の医薬関係の担当者が参加し、EUレベルでのGMP規制関連の項目の報告・質疑を行い、その他実際の業務上発生する事例の取扱いについて議論を行っていた。Falsified Medicines Directive (FMD) 関係の項目が多く、昨年このDirectiveが施行された後の実際の運用については多くの調整が必要なようである。特にEU域外での原薬査察の調整、ホワイトリストに載らなかった国における現地当局の証明書の信頼性の問題、現物の経由国と荷主の国籍がEUの内外の種々の場合の取扱い等の問題があり、これらについてはさらに確認や調整が必要なようである。

また、GMP調査で判断に迷うような項目（外箱の印字欄には印字せずラベルを貼付してロット番号と有効期限を表示した製品の適否、転用原薬の非医薬GMP証明の扱い等）についての議論も活発に行っており、EU内でのGMPの整合性確保の一端が見られた。我々の調査当局会議の参考になった。

2日目以降も引き続きGMP調査に関連する問題点の議論があったが、ガイドライン等の文書の改訂案の議論も行われた。以前のIWGに参加した際にはドラフトを提示してその場でコンピュータを操作して修正を行っていたが（最終案に近い段階のものであったためと思われる）、今回は2日目の議論に基づいて会議後に修正を行ったものを翌日提示し、さらに議論を行うという方法をとっていた。いずれにしても迅速に作業を進めており、参考とすべき点と思われた。

その他、日本においても懸案となっている項目について、欧州での状況を知り、良い判断材料となった項目（安定性モニタリングの保管条件、先行サンプルの扱い等）もあり、このような会合に出ていないと得られない情報であるため、国際整合性を確保するためには今後も継続して参加すべき会議と思われる。

2. 内容

1. Agenda of GMP/GDP IWG Meeting (議題の確認)
- 1a Draft Agenda for 73rd GMP/GDP IWG Meeting For Adoption
以前に送られてきていた議事次第案に対して一部改訂されたものが直近に送られてきた。それに特にコメントなく決定。
- 1.1 Conflicts of interest with respect to items on the agenda (議題に関連した利益相反の確認)
会議の参加者は、事前に電子署名で宣誓書を送ってあるため、今回の議題について利益相反関係にある人はいないかの確認のみ行った。
また、会議中に事務局の者が、参加者の出席のサインを集めていた。
2. Summary Records of GMP/GDP IWG Meeting (過去の会議の議事録概要の確認)
- 2a Draft Summary Record of the 72nd GMP/GDP IWG Meeting
第72回GMP/GDP IWG会議の議事録概要の確認。いくつか質疑を反映した後最終案とすることとなった。
- 2b Summary Record of the 71st GMP/GDP IWG Meeting

前回最終案となった前々回の議事録

3. Matters arising from the previous meeting (前回会議からの懸案事項)

3.1(5.1.1) TTIP: Lines to take

欧州と米国の間の関税撤廃の交渉の一環として MRA のような取決めの交渉を行っている。欧州委員会の担当者がその内容の説明を行い、質疑を行った。血液製剤を含むか否かが問題であるとのコメントがあった。米国側は欧州の国の間の同等性を問題にしているようである。交渉内容についてかなりのボリュームの文書ができているとのことであった。

3.2 (6.3) Revision of Annex 15 (Annex 15 の改訂)

パブコメの期間を 5 月末までに変更した。対象が製剤のみか、原薬を含むのか明確でないので、原薬も含むことを明確にすることとなった。

3.3 (7.2) Q&As on Annex 19 (Annex 19 の Q&A)

3.4 (7.5) Manufacture of Adjuvants: BWP input (アジュバントの製造)

フランスとデンマークが問題提起した。

3.5 (8.3) Update to Rapid Alert format (manufacturer details) ラピッドアラートの書式 (製造所情報の部分) の改訂

前回少し変更を行い、最終案として合意したが、未だパブリッシュされていない (Commission での承認を待っている状態とのこと)。

4. Work Plan (活動計画)

4.1 Rolling Work Plan

5. Legislation (法規制)

5.1 Update from European Commission (欧州委員会からの最新情報)

GDP ガイドラインが改訂され、昨年 12 月 23 日に Q&A ドキュメントが発行された。

詳細の説明はなかったが、EU の ATMP の規制に GMP を適用させるか未だ固まっていないという報告があった。

原薬の EU 圏外からの輸入に関し、ホワイトリストに収載されず、現地当局の Written Confirmation (EU の書式で、GMP 証明と共に EU と同等の原薬の規制を行っていることの証明書) により輸入することになった国の Written Confirmation に疑いがある例が発生している。複数の国の当局の証明書で実例があった。Excipients (不活性成分、賦形剤) の GMP, GDP も検討されているようである。

5.2 Implementation of the Falsified Medicines Directive (偽薬規制の施行)

別送された資料に施行上の問題点のリストがあり、その項目ごとに状況確認と対応が必要なものについて担当等を決めていた。個々の項目についてフォローできなかったが、EU 内部の問題が主で、我々に直接関係しそうな項目は無いようであった。

5.2.1 Work plan for deliverables (実施計画)

5.2.1.1 Principles of GDP for Active Substances (原薬 GDP の原則)

別送された資料にまとめられている。

GMP と重なる部分も多い。Q7A の記述も含まれている。

トレーサビリティを保証するため、取引関係の書類を含めて残しておくべき書類、記録の規定、製造工程を含めて保管条件、保管記録、輸送条件、輸送記録等が規定される予定。

2 日目に議論を行い、修正を行ったドラフトを 3 日目に再度議論して効率よく作業を進めていた。このような点は我々の当局会議の進め方として参考とすべき点と思われた。

5.3 EudraGMDP

現在の懸案事項をまとめた文書の原案を作成した。3 月末までにコメントを提出することとなった。我々もデータ入力しているので、内容を精査してコメントすべき点があれば期限までに提出する必要がある。

懸案事項：

EEA 域外で、MRA 非締結国で PIC/S 加盟国 (台湾等) との情報交換をどうするか。

特に非公開部分の査察計画、個人名、不適合情報を含めた査察結果に関する情報等。

Write Access 権について。例えば、日本は GMP Certs を Eudra に記載しているので、Non EMA/EEA でも Write Access がある。どの国がどのぐらいまでのアクセス権を与えるのかはケースバイケースで、その時には agreement 必要。

EMA 以外の参加国の GMP 証明の書式（統一されていない）。

EDQM の情報（EP 収載原薬の適合性証明とそのため査察を行っている）の EEA 域外の国との関係についてはケースバイケースで交渉することになる。

発行された GMP 証明の検索（例えば、過去 2 年に発行されたもの等）をできるようにするか？

その他入力を検討している項目；FDA の Warning Letter、EEA の国が参加している国際協力の情報等
例えば、EEA が GMP 適合で FDA が不適合を出した場合等、どの様に取り扱うのか等を明確にできればもっとよい。今後の課題としてそこは何とか手当てしていきたい。

5.4 Invoicing from Third Country

現物が EU の中にある場合、域外にある場合、荷主が EU の会社、域外の会社、それぞれの組み合わせで、輸入品として扱うのか否かという議論のようであった。我々には直接関係ないが、流通ルートが複雑な場合の取扱いの問題が現実にあるようで、このような場で取り上げ、議論を行っていた。

6. GMP and GDP Guidance (GMP 及び GDP ガイドライン)

6.1 Part II of EU GMP: Need to revise text referring to scope? (EU GMP ガイドラインパート II の適用範囲の改訂の必要性)

無菌原薬について、無菌化の前までが Part II となっている。Annex 1 でその後を扱うようになっているのか？という点について整理が必要。

6.2 Revision of GMP chapters 3 & 5 (GMP ガイドライン本文 3 章及び 5 章の改訂)

専用設備の問題と、サプライヤーのクオリフィケーションの問題があるが、専用設備の問題が重要。毒性学的アプローチが必要である。

EU GMP の Annex 16 で QP が輸入原薬の試験の保証をしなければならないようになっているが、5 章で規定する必要はないのか？

2 日目に上記のような議論を行った後、3 日目に改定案を提示してさらに議論と文面の修正等を行った。専用設備ということから、構造設備の章である 3 章で扱うべきではないかという意見があったが、クロスコンタミを防止するためには多くの手段を使わなければならないので製造管理に関する 5 章で扱う方がよいということになった。

サプライヤー管理については、副原料に関してはリスク管理に基づいて適切に行うこととしており、原薬よりも低いレベルの規定となっている。

原薬について、医薬品の場合は定期査察が Legal Obligation であるが、動物薬の場合はリスクに応じて実施。

6.3 Revision of GMP Chapter 8: Complaints and Recalls (GMP ガイドライン本文第 8 章の改訂)

ラポーターが、電話会議システムを使って説明を行った。

FPIA、医療用ガスの業界団体等と相談した。品質リスクマネジメントの考えを取り入れ、8.9 項、8.12 項に品質異常の際の究明に含むべき項目を追加した。QP の関与の記述についても少々編集を行った。

QP に関して、Annex16 との関係についてはどうなるのか質問があった。（リコールとリコール完了までのフォローに関する QP の責任に関する質問。規定されているはずで、QP と品質部門の長との共同責任のはずというコメントがあった。）

6.4 Revision of Annex 16 (GMP ガイドライン Annex16 の改訂)

EU 域外からの輸入品のサンプリング場所の問題。

コメントが大量にあり、取り上げるものと却下するものの仕分けをしている。業界からはリスクアプローチで輸出国でのサンプリングを認めるよう要求している。

世間は輸入品の品質に関心を持っている、原薬では正規のサプライチェーンからも不良品が見つかっている等のコメントがあった。

今後の予定は決まっておらず、次回の IWG に持ち越す。

6.5 Revision of Annex 17 (GMP ガイドライン Annex17 の改訂)

ドラフト作成グループから多くのコメントがあったので、次回の会議で報告する。

6.6 Biofilms reflection paper (バイオフィームに関する reflection paper)

実際の製品のエンドトキシン汚染問題から派生した。

6.7 Batch number and expiry date on extra label (ラベル上のロット番号と有効期限)

ハンガリーの委員からの整合性問題提起。

- 6.7a **Problem statement For Discussion (議題の提案)**
ハンガリーの動物薬で、製品外箱の印字すべき部分が空白で、ラベルにロット番号と有効期限を表示していたので、後付けで都合の良い表示ができるとして指摘事項としたが、製造所側から、他の国では OK と言われていると反論されたという事例。
参加委員からの意見が活発に出され、このような形で議論することは当局間の整合性をとる上で有用と思われる。
- 6.8 **GMP Part I (2.5 項の改訂)**
マイナーな改訂
7. **Harmonisation of Inspections in the EEA (EEA 圏内での査察のハーモニゼーション)**
- 7.1 **Joint Audit Programme (JAP) (IWG メンバー当局の品質システムに対する共同監査プログラム)**
監査プログラムの改訂を行っており、改定案を HMA (医薬品規制当局長会議) に送った。リスクベースの実施を強化し、実地調査の要否や監査範囲についての記載が入った。メンバー当局間の同等性の確保が目的。
Community Procedure (Maintenance program) では当局間の同等性を示すための証拠として **Annual Report** を示すことが記載されているが、記載内容については **Compliance** グループとディスカッション中である。
FDA を招待すれば良いのではとの意見があった。すでにそのことについては話し合われており、FDA にも連絡しているとのこと。PIC/S member は参加可能とのこと。
監査実施のためのコストは誰が負担するのかという議論があった。
- 7.2 **Inspection of irradiation facilities (照射施設の査察)**
受託照射施設の査察で、秘密保持契約で情報を出せないとされ、十分な査察ができない例があるという問題。GMP 証明書に確認出来なかった部分を明記するなど縛りを持たせるべきか?特に第 3 国の場合。
重要度の低いものはリスクベースの運用は可能であるが、製品供給問題が発生してはいけないという議論があった。
PIC/S の Q&A ドキュメント (INF20-11 Q1) に査察で、経理帳簿のような直接の GMP 記録でないものも見られるかという設問があり、トレーサビリティに関連するものは見られるということになっているので、その考え方が応用できるというコメントがあった。
1 次容器の受託滅菌施設について、製品の承認のために査察、GMP 証明が必要かという議論があり、それぞれの国で意見は様々であった。
その他、一般的に査察での情報提供を拒否された場合の対応について議論があった。
- 7.3 **Temporary withdrawal of GMP certificates (GMP 証明書の一時的取り消し (違反の処分の手順の作成))**
ドラフト作成グループにフランスが加わった。本年 6 月上旬にワークショップを行う。
- 7.5 **EDQM inspection report format (EDQM の査察報告書の書式)**
EDQM は、EU の査察書式と似ているが、詳細な項目分類を含む報告書の書式を用いている。
EDQM からのその書式の説明の後、IMB から EU の書式の改訂案 (前回の指摘の CAPA 状況、承認書との齟齬、調査した部分・していない部分を明確に記載 (していない部分はなぜか理由も記載)) が提示された。
既存のものがあるのに新しい書式を作るのかというコメントがあったが、既存を利用して改訂版を作るとのことであった。
- 7.6 **Restricted access to inspectors (査察官の立ち入り制限)**
- 7.7 国別承認品目で、製剤の承認に原薬の GMP 証明書が要る国と不要の国があり統一されていないと業界からの指摘があった。審査官の見解の不統一ではないかということになった。
8. **Community Procedures (共同体手順集)**
- 8.1 **Flexibility on written confirmation for atypical actives: Need for harmonisation (転用原薬の確認書に関する運用)**
製造国の食品 GMP 証明で輸入された原薬の取扱いに関する議論。運用としてどのようにするのか議論を行った。
これについては特に Q&A のような文書を出すという話はなかったようであるので、このような議論の結果 (議事録は IWG メンバーに配布される) に基づく運用で処理しているようであった。
- 8.2 無菌の放射性医薬品の放射化設備 (radio nuclide generator) の無菌性。

通常非無菌設備としているが、無菌設備として運用している施設もある。扱いについて統一するべきかという問題提起。今回の IWG にはこの点について詳しい者が参加していなかったため、詳しい方の意見を集めることとなった。

- 9. Product Defects and Inspections under the Centralised System or Referrals (中央審査品目あるいは参照品目の品質異常及び査察)
 - 9.1 Update on inspections requested by CxMP (CxMP からの依頼による査察についての現状)
 - 9.2 Product defects update (品質異常の現状)
 - 9.2a Presentation on QD, Recalls and Rapid Alerts at French Vet Agency 2000 – 2013 For Information (フランス動物薬規制当局による品質異常、ラピッドアラートの 2000 年～2013 年までの報告)

フランスの動物薬の品質異常によるラピッドアラートの件数は増え続けており、その多くは安定性モニタリングでの規格アウトが占めている。
安定性モニタリングでの規格アウトは品質異常となる、Root Cause の究明をしてその結果でラピッドアラートの要否を検討するというコメントがあった。
 - 9.2.1 Heparin (ヘパリンに関する報告)

査察で収去したサンプルについての試験の状況についての報告。
 - 9.2.2 GMP 問題のある工場の報告

FDA が強い処置をとった EU 域外の製造所について、EU でも対応を検討した。
 - 9.3 Implementation of risk-based inspection planning by EMA (EMA によるリスクベースの査察の実施)

本年 6 月 1 日以降に提出する査察報告書には EU 手順集の A model for risk based planning for inspection of pharmaceutical manufacturing の Annex 1 として添付されている書式に必要事項を記入して添付することになった。これがないと査察報告書の決裁ができない。
次回の査察計画を作成する上で必要な情報を記載する書式。
査察協力
EU 外の当局との Joint inspection や査察報告の交換の手順について、統一されていない面があったので、その整理を行った。
- 10. MRAs and other agreements on GMP (GMP に関する MRA 等の協定)
 - 10.1 MRA General (MRA の全体状況)

MRA で規定されている年次報告を昨年カナダで示したテンプレートを使って実施するとのことであった。
 - 10.2 Japan

EMA から、日本との MRA の対象拡大のアレンジメントの状況についての報告があった。
 - 10.3 Canada

カナダは EU 全加盟国の評価を行う方針で、あと何カ国が残っている。それらに対する現状の報告があった。
 - 10.4 Switzerland
 - 10.5 Australia
 - 10.6 New Zealand
 - 10.7 Israel
 - 10.8 Other international collaborations on GMP (その他の GMP に関する国際協力)
 - 10.8.1 Active substance inspections (原薬の査察)

査察計画を共有するのが協力の前提となり、EudraGMP を利用する予定であったが、協力プログラム参加国により法的規制があったりして、問題が発生している。
 - 10.8.2 Pilot project with FDA on dosage forms (製剤に関する FDA とのパイロットプログラム)
- 11. Liaison with other groups (その他団体との提携)
 - 11.1 Update from PIC/S (PIC/S の現状)

EU の PIC/S 窓口担当から、PIC/S のミーティング、セミナー、エキスパートサークル、トレーニング等の開催状況、ガイドライン改訂の状況等の報告があった。
3 月 GDP
5 月 19-21 API イタリア

- 3月10-12 QMS USA
6月25 IMB new inspector
3月18日 と19日 ICH Q7 ヨハネスバーク
10月22-24日 Dedicated Facility パリ
- 11.2 QWP (品質ワーキングパーティー)
11.2.1 ープロセスバリデーションのガイドライン (申請書に記載すべきバリデーション資料に関するガイドライン)
11.2.2 ン) : 近く最終とする。
11.2.3 ーOn-going stability monitoring 安定性モニタリング : 3月末までにコンセプトペーパーを作成し、その後パブコメにかける。
ーSterilisation decision tree 滅菌法選択手順 : ドラフト作成グループに GMP 側のメンバーとしてデンマークが入っている。
ーAPIC からのクレーム : 原薬の範囲から原薬/補助物質の混合物を除外していることへのクレームがあるとのこと。
ー合成原薬の出発物質の定義についてのガイドを作成している。
ーNIR モデルのライフサイクル管理に関する文書を作成している。
ーQWP による審査官トレーニングを 10月14, 15日に行う。
- 11.3 BWP 生物製剤ワーキングパーティー
11.3a BWP GL on Process Validation (active substance) (バイオ製品原薬のプロセスバリデーション原案作成に関する生物製剤ワーキングパーティーの状況)
申請書に記載するべきバリデーションの項目と GMP マターがある。
エンハンスドアプローチによるバリデーション、コンカレントバリデーション、on-going process verification、製造所追加の場合の site specific validation、中間製品の保存期間や搬送条件、それらの設定範囲から外れた場合のリスクアセスメント等について議論している。
- 11.3b Draft QWP comments For Discussion (品質ワーキングパーティーからのコメント原案に対する議論)
11.4 PAT Team (PAT チーム)
12月にミーティングがあった。QbD のワークショップは良かった。そのプレゼンテーション資料が今週末頃に公開される。
- 11.5 ICH
何を ICH レベルでのトピックにすればよいか、フィードバックして欲しい。
Toxicology の観点から Classification of API を作成して欲しい。(3rd Country での API の取扱いもそれぞれの国で違うので。)
- 11.5.1 ICH Q7 IWG
Q7 に関する Q&A 文書の作成を行っている。FDA と EMA との原薬査察協力パイロットプログラムに端を発しているというような状況報告。
- 11.5.2 ICH IQDG (インフォーマル品質ディスカッショングループ)
ICH が3極から拡大し、多くのトピックが候補に挙げたが、優先順位付けすべきということになり、品質システム、原薬の毒性によるクラス分け (2nd priority) 等が挙げられた。
- 11.6 HMA (医薬品規制当局長会議)
UK とスペインが担当でブローカーのデータベースを作成する。
- 11.6.1 Working Group of Enforcement Officers
11.6.2 FMD Task Force
11.6.3 Product testing working group
11.7 EDQM
査察実施状況の報告。2013年に34件実施した。アジアが大部分。再査察が多いが、不適合が多かった。これは、1回来ればしばらく来ないと踏んで GMP レベルを維持していないことを示している。
その他の情報提供として、欧州薬局方モノグラフの WFI の改訂を行っており、膜法を入れることになっている。ドラフトは5月頃とのこと。QWP と IWG が共同で行う。
- 11.7a Adopted EDQM inspection plan For Information (決定された EDQM の査察計画)
11.7.1a 品質監視

品質異常の多くはラベル不良であり、EDQM と監視の協力の可能性について話し合った。
2011 年 6 月の IWG で Problem statement を作成した。
2011 年の調査で 5 件、2012 年は 0、2013 年に 1 件、本年は現在までに 1 件見つかった。
2013 年の OMCL ネットワークの会合でこの問題が取り上げられ、さらに監視が必要な項目を見つけることとなった。

- 12. Breakout sessions
- 12.1 GMP Compliance Group Meeting
- 12.2 Annex 16 Stakeholder Workshop
- 13 Any Other Business

事 務 連 絡
平成 25 年 12 月 2 日

(別記) 御中

独立行政法人医薬品医療機器総合機構
品質管理部

医薬品等適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について

薬事法（昭和 35 年法律第 145 号）第 14 条第 6 項（同条第 9 項及び第 19 条の 2 第 5 項において準用する場合を含む。）又は第 80 条第 1 項の規定に基づいて医薬品又は医薬部外品（以下「医薬品等」という。）の承認を受けようとするとき、承認事項の一部変更について承認を受けようとするとき若しくは製造しようとするときに受ける調査（以下「新規適合性調査」という。）又は承認取得後若しくは製造開始後 5 年ごとに受ける調査（以下「定期適合性調査」という。）の申請を行うに当たり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下「総合機構」という。）に提出すべき資料については、薬事法施行規則（昭和 36 年厚生省令第 1 号。以下「施行規則」という。）第 50 条第 2 項（第 101 条において準用する場合を含む。）並びに平成 17 年 3 月 30 日付け薬食監麻発第 0330001 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「薬事法及び採血及び供血あつせん業取締法の一部を改正する法律の施行に伴う医薬品、医療機器等の製造管理及び品質管理（GMP/QMS）に係る省令及び告示の制定及び改廃について」及び平成 25 年 8 月 30 日付け薬食監麻発 0830 第 1 号厚生労働省医薬食品局監視指導・麻薬対策課長通知「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令の取扱いについて」（以下併せて「施行通知」という。）に定められたもののほか、平成 20 年 7 月 29 日付け総合機構品質管理部事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料について」並びに平成 22 年 10 月 25 日付け同事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料の一部改訂について」及び「定期調査に係る医薬品適合性調査時の提出資料について」により示してきたところです。

今般、施行通知の一部改正等を踏まえた所要の修正を行うこと、及び今後見込まれる定期適合性調査申請件数の増加を勘案し医薬品等適合性調査の一層の効率化を図ることを目的として、上記資料について下記のとおり改めることとしましたので、御了知いただくとともに、関係者に周知徹底されるよう、御協力方よろしく申し上げます。

本事務連絡については平成 26 年 1 月 1 日以降の申請に適用することとします（なお、平成 26 年 3 月 31 日までの間においては、従前の例により引き続き申請を行うことができることとします。）。この適用開始をもって、平成 20 年 7 月 29 日付け総合機構品質管理部事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料について」並びに平成 22 年 10 月 25 日付け同事務連絡「医薬品適合性調査申請において総合機構が必要とする資料の一部改訂について」及び「定期調査に係る医薬品適合性調査時の提出資料について」については廃止します。

記

1. 新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料について

- (1) 新規適合性調査申請に当たって提出すべき資料は、施行通知第 1 章第 3 の 9 (1) に示されたもののほか、別紙 1 に掲げるものとします。なお、別紙 1 に掲げる資料が全て揃っていない時点においても適合性調査申請を行うことは可能ですが、調査申請後に当部から当該資料の請求に係る照会が行われることとなりますので、速やかな提出をお願いします。

2. 定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料について

- (1) 定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料は、施行通知第 1 章第 3 の 9 (2) に示されたもののほか、別紙 2 に掲げるものとします。なお、別紙 2 に掲げる資料が全て揃っていない時点においても適合性調査申請を行うことは可能ですが、調査申請後に当部から当該資料の請求に係る照会が行われることとなりますので、速やかな提出をお願いします。
- (2) 二以上の品目に係る定期適合性調査申請を同時に行う場合においては、施行通知第 1 章第 3 の 9 (2) に従って明確な根拠をもって代表製品を選定し、施行規則第 284 条の規定に基づきフレキシブルディスク等をもって当該調査申請書に代えるときはその「備考欄」に当該代表製品がいずれの申請品目に係る製品に該当するのかについて記録した上で、別紙 2 に掲げる資料を提出するようお願いします。なお、代表製品が不相当と考えられる場合には、代表製品選定の変更を依頼することがあります。

3. その他

- (1) 医薬品等適合性調査を実地の調査とするか書面による調査とするかの判断については、施行通知において言及されている「製造管理又は品質管理に注意を要する程度（製造工程の複雑さ、製品の使用に当たってのリスク

の程度等)、過去の実地調査の結果等、過去における不適合、回収等の有無及び内容」等のほか、1. 又は2. により提出された資料の内容も勘案し、調査権者たる総合機構の責任において行うこととします。

- (2) 書面による調査と判断された申請において、1. 又は2. の資料の提出や当部からの照会事項への対応に時間を要することが見込まれる場合には、速やかにその旨を品質管理部に連絡するようお願いいたします。