

日米欧における医薬品の品質管理・製造管理 に関する調査の状況

令和 4 年度欧米の薬事制度に関する調査・整理業務
調査報告

デロイトトーマツコンサルティング合同会社

目次

1. 査察・調査に関する規定	3
2. 査察・調査の分類	12
3. 査察・調査の体制	16
4. 査察・調査の実施方法・内容	19
参考資料	38

【調査内容】

- ・ 医薬品の品質管理・製造管理の中で、特に各規制当局が行う製造所等へのGMP査察・調査の状況について整理した。

【調査対象】

- ・ 米国及び欧州（欧州連合）とし、適宜、日本国内の状況（公表情報）を交えて調査を行った。

【調査方法】

- ・ 日本及び欧米の規制当局のWebサイトや、文献・成書等の信頼性の高い公表情報を収集・整理することにより調査した。

- 弊社は、「令和4年度欧米の薬事制度に関する調査・整理業務」について、貴省と弊社との間で締結された令和4年8月10日付けの契約書に基づき、貴省と事前に合意した手続きおよび調査を実施しました。
- 本報告書に記載されている情報は、すべて公開情報、成書情報又は貴省から提供された情報に基づいて作成しております。

1. 査察・調査に関する規定

【1. 査察・調査に関する規定】

各国では、法律や規則、指令といったGMP遵守の根拠法令が存在する

日米欧におけるGMP遵守に関する根拠法令等

	日本	米国	欧州
GMP遵守に関する 根拠法令 および言及箇所	<ul style="list-style-type: none">■ 薬機法 (医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保などに関する法律) <上記における言及箇所> ⇒ 第14条 医薬品の製造販売をしようとする者は、品目ごとにその製造販売についての厚生労働大臣の承認を受けなければならない ※第14条 第2項の各号に当たる場合、この承認は与えられないとされている。 ⇒ 第2項第4号： 申請に係る医薬品（中略）が政令で定められるものであるときは、そのものの製造所における製造管理又は品質管理の方法が、厚生労働省令で定める基準（＝改正GMP省令）にて適合していると認められないとき。 <GMP基準適合を証する基準確認証の交付を受ける場合> ⇒ 第14条の2 第13条第1項の許可（＝製造業の許可）を受けようとする者（略）、第13条の3第1項の認定（後述）を受けようとする者（略）は製造所における当該医薬品等の製造管理又は品質管理の方法が厚生労働省令で定める基準に適合しているかについて、厚生労働大臣に対し、製造工程の区分ごとに確認を求めることができる	<ul style="list-style-type: none">■ USC (United States Code、現行法律集) <上記における言及箇所> ⇒ 21 USC 351 Adulterated drug and devices ※下記(a)(2)(B)に該当する場合、Adulterated drugとみなされる。 ⇒ (a)(2)(B)： 医薬品の製造、加工、包装または保管（manufacture, processing, packing, or holding）の方法等がcGMP^{*1}を遵守していない場合。■ CFR (Code of Federal Regulations、連邦規則集) <上記における言及箇所> ⇒ 21 CFR Part 210：Part210、211、225、226^{*2}は、医薬品の製造、加工、包装または保管する際の方法、施設、管理方法について最低限のcGMP要件を定めており、これらを遵守できていない場合には、501(a)(2)(B)のもと医薬品は不良品とみなされ、責任者は規制措置の対象となる ※501はUSC351を指す	<ul style="list-style-type: none">■ Directive 2001/83/EC（指令） <上記における言及箇所> ⇒ Article 40 Paragraph 1 加盟国は自国における医薬品の製造が、輸出用か否かを問わず許可の対象であること（＝製造許可を受けること）を保証するため、あらゆる適切な措置を講じるものとする ⇒ Article 46 (f) 製造許可を受けた者は少なくとも、医薬品に関してGMPの方針とガイドラインを遵守し、また、原薬のGMPガイドラインに従って製造された原薬のみを出発原料として使わなければならない

出所：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、United States Code、Code of Federal Regulations、Directive 2001/83/EC、国立国会図書館アメリカ合衆国-法令、国立国会図書館 EU（欧州連合）-EU法について、じほう「PIC/S GMPガイド 第3版」、

*1：米国では自国のGMPをcGMP（current good manufacturing practice）と呼んでいる。資料によりCGMP、CGMPs等の表記もみられるが本資料ではcGMPに統一する

4 *2：Part 225は薬用飼料、226は薬用物品に関する内容であり、いずれも動物用医薬品に関連する規則となっている

【1. 査察・調査に関する規定】加えて、根拠法令に基づいてGMPの要件を定めたガイドラインや、調査員・査察官向けマニュアルが整備されている

日米欧におけるGMP遵守に関するガイドライン・マニュアル

	日本	米国	欧州
GMPに関する要件を定めたガイドライン等	<ul style="list-style-type: none"> ■ 改正GMP省令 ■ 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一部改正について（令和3年4月28日、薬生監麻発0428第2号） （改正の経緯、逐条解説等） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Code of Federal Regulations Title 21 <ul style="list-style-type: none"> • Part 210（通則） • Part 211（最終製剤） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines
調査員・査察官向けマニュアル	<ul style="list-style-type: none"> ■ GMP 調査要領 （国内における調査権者間のGMP関連業務の標準化を図る目的で制定された、全ての調査権者に共通の調査体制、業務の根拠及び業務の要領を示し、国内における調査権者間のGMP関連業務の標準化を図るもの） 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FDA Compliance program ※FDAスタッフが特定のプログラム領域において計画を達成するのを助けるためガイダンスとインストラクションを提供 ■ INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS: A CONCEPT OF OPERATION ※医薬品に関する施設評価と査察のオペレーションモデルをまとめたもの。評価、査察に関わる複数部署がどのように機能するかを示している 	<ul style="list-style-type: none"> ■ The Compilation of Union Procedures -Conduct of inspections of Pharmaceutical manufacturers or importers ※加盟国の、GMPおよびGDP査察官の間における協働を促進するツールとしてまとめられたCompilation of Union Proceduresの一部として、GMP査察手順がまとめられている

出所：改正GMP省令（2021年）、21 CFR、EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines Part I、PIC/S Publications、厚生労働省 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一部改正について、薬生監麻発 0317 第5号 GMP 調査要領の制定について、FDA Drug Compliance Programs、FDA INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS: A CONCEPT OF OPERATION、EMA Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information

【1. 査察・調査に関する規定】GMP調査や査察を行うタイミングや目的といった、“位置づけ”に関する、法令や規制当局のHP上で言及されている

日米欧におけるGMP査察・調査*1の位置づけ

	日本	米国	欧州
GMP査察・調査の位置づけに関する言及概要	<p>■ 薬機法</p> <p>⇒ 第14条第7項 その物の製造所における製造管理又は品質管理の方法が厚生労働省令で定める基準に適合しているかどうかについて、当該承認（＝品目ごとの製造販売承認）を受けようとするとき、及び当該承認の取得後三年を下らない政令で定める期間*2を経過するごとに厚生労働大臣の書面による調査または実地の調査を受けなければならない</p> <p>⇒ 第69条 厚生労働大臣または都道府県知事は、製造販売業者等が、第14条第2項（略）の規定を遵守しているか確かめるために必要があると認めるときは、立入検査を行うことができる</p> <p>< GMP基準適合を証する基準確認証の交付を受ける場合 ></p> <p>⇒ 第14条の2</p> <p>第2項 厚生労働大臣は、前項の確認（＝製造工程の区分ごとの確認、すなわち区分適合性調査）を求められたときは、書面による調査又は実地の調査を行うものとする</p> <p>第3項 厚生労働大臣は、厚生労働省で定める基準に適合していると認められたときは、製造工程の区分ごとに、基準確認証を交付する</p> <p>第4項 前項の基準確認証の有効期間は、当該基準確認証の交付の日から起算して政令で定める期間*3とする</p> <p>⇒ 第14条第8項 第1項の承認（＝品目ごとの製造販売承認）を受けた者は、その承認等に係る医薬品等が基準確認証の交付を受けているときは、当該製造工程に係る前項（第14条第7項）の調査を受けることを要しない</p>	<p>■ FDA HP-FDA What does FDA inspect?</p> <p>⇒ FDAは、FDAが規定する製品の製造業者や加工業者が、関連規定に準拠していることを確認するため査察を行う。査察対象には医薬品の製造業者が含まれる</p> <p>※FDA HP上で査察についてまとめられているページより抜粋</p>	<p>■ Directive 2001/83/EC（指令）</p> <p>⇒ Article 111 Paragraph 1</p> <p>加盟国の規制当局は定期的な査察や、必要な場合は無通告の査察によって、法的な要件が遵守されていることを保証する。</p> <p>所管官庁はGMP不遵守を疑う根拠がある時には、出発原料の製造所や販売許可保有者の施設の無通告査察も行うことができる。</p> <p>これらの査察は加盟国や委員会（the Commission）・機関（the Agency）の要請、または製造業者自身の特定の要請（specific request）により行うこともできる</p> <p>⇒ Article 111 Paragraph 5</p> <p>GMPが遵守されている場合には製造業者に対して証明書が発行される</p>

出所：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令、FDA HP (<https://www.fda.gov/about-fda/fda-basics/what-does-fda-inspect>)、Directive 2001/83/EC

*1：日本においては「実地の調査」「立入検査」、欧米においては「査察（inspection）」の文言が使用されている。以降のページでは、これらをまとめて「査察・調査」と称する

*2：政令で定める期間は、薬機法施行令第21条において5年とされている

*3：政令で定める期間は、薬機法施行令第26条の3において3年とされている

【1. 査察・調査に関する規定】海外拠点のGMP査察・調査の”位置づけ”に関しても、法令や規制当局のHP上で言及されている

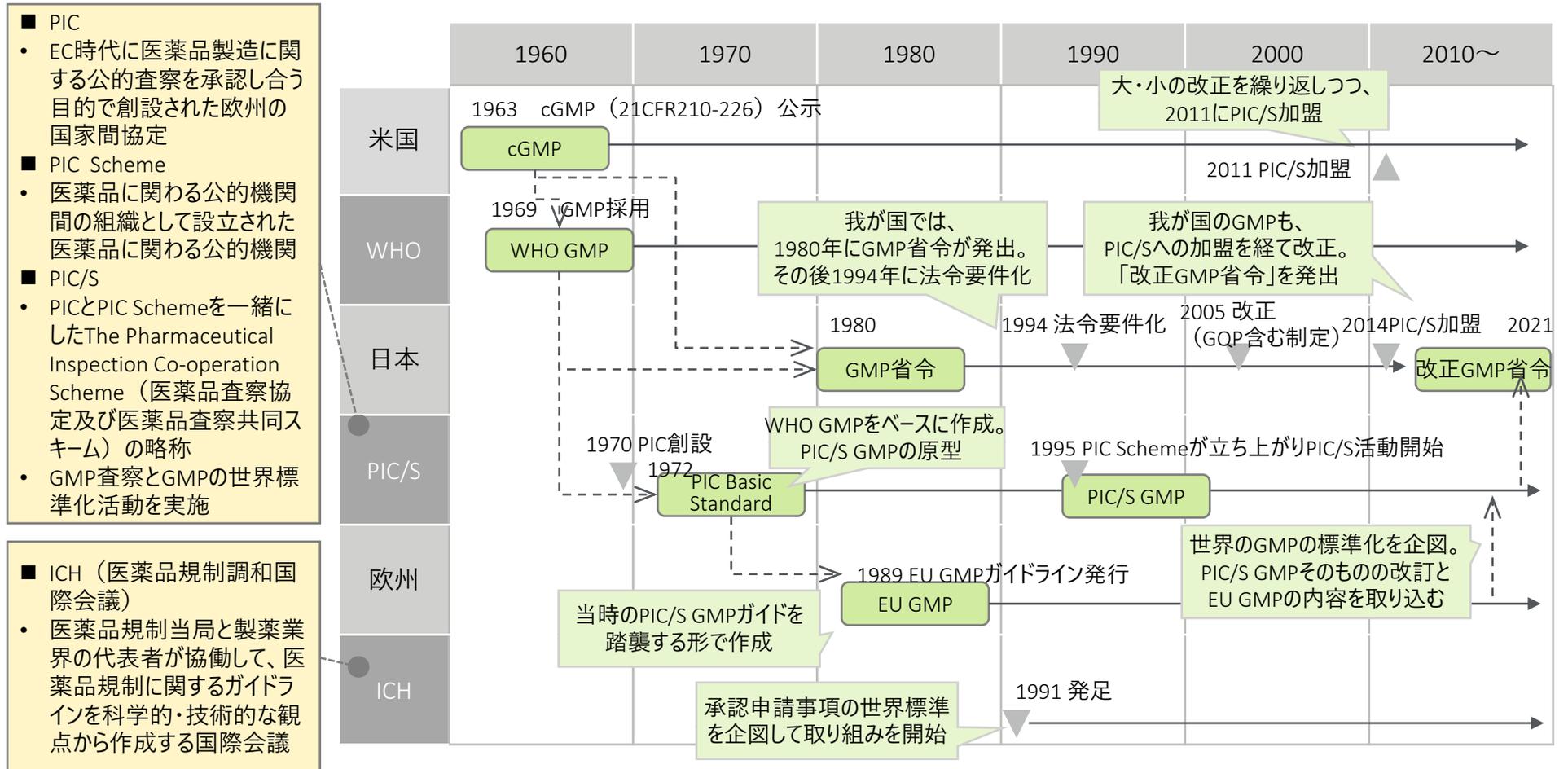
日米欧における海外拠点のGMP査察・調査の位置づけ

	日本	米国	欧州
特に、海外拠点のGMP査察・調査の位置づけに関する言及概要	<ul style="list-style-type: none"> ■ 薬機法 ⇒ 第13条の3第1項 <u>外国において本邦に輸出される医薬品を製造しようとする者は厚生労働大臣の認定を受けることができる</u> ⇒ 第14条第2項第2号 <u>申請（＝品目ごとの製造販売承認についての申請）に係る製造所が第13条の3第1項の認定を受けていないとき、製造販売の承認は与えられない</u> ※前述の第14条第7項や第14条の2第2項は海外拠点についても同様に適用される 	<ul style="list-style-type: none"> ■ FDA HP-Imported Drugs Raise Safety Concerns ⇒ 米国内で販売される医薬品はGMPを遵守している必要があり、<u>国内であるか海外であるかに関わらず、FDAに登録されている施設だけが医薬品の製造を行うことができる</u> ⇒ 新薬に関する<u>海外製造所は通常FDAが査察を行う</u> ⇒ <u>医薬品承認後も、製造業者はFDA査察の対象となり、GMPを遵守しなければならない</u> ※FDA HP上で海外製造所に対する査察についてまとめられているページより抜粋 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Directive 2001/83/EC（指令） ⇒ Article 40 Paragraph 3 <u>医薬品の製造許可は第三国から加盟国に輸入される場合にも求められる</u> ⇒ Article 111 Paragraph 4 <u>共同体と第三国との間で締結された、いかなる取り決めにも影響を与えることなく、加盟国・委員会・機関は、第三国の製造業者に対して、paragraph1に規定する査察を受けることを求めることができる</u>

出所：医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律施行令、FDA HP (<https://www.fda.gov/drugs/information-consumers-and-patients-drugs/imported-drugs-raise-safety-concerns#:~:text=If%20a%20foreign%20firm%20is%20listed%20as%20a,must%20continue%20to%20comply%20with%20good%20manufacturing%20practices>)、

【1. 査察・調査に関する規定】GMPは米国から世界に広がったが、現在はEC時代の国家間協定に端を発するPIC/Sが、世界的なGMPの標準化を進めている

グローバルでのGMPの変遷



出所：じほう「PIC/S GMPガイド 第3版」、厚生労働省 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一部改正について、PMDA ICHとは (<https://www.pmda.go.jp/int-activities/int-harmony/ich/0014.html>)、厚生労働省 PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について (平成24年2月1日事務連絡)

【1. 査察・調査に関する規定】PIC/Sは医薬品GMP査察の国際的な整合を目指しており、日本でも、GMP省令の対象となる製造所のGMP査察時に、その基準の国際整合等を図る観点から、PIC/S GMPガイドライン*を活用するための事務連絡等を発出している

PIC/Sの概要

PIC/Sとは

- 医薬品のGMP分野における、拘束力のない、非公式な規制当局間の協力の枠組み

構成メンバー

- 2022年11月時点で54の規制当局が加盟しており、日本においては厚生労働省及びPMDA、米国においてはFDA、欧州においては各国の規制当局が加盟

主な活動内容

- 標準化されたGMPの基準やガイダンスドキュメント（harmonised GMP standards and guidance documents）の開発と推進
- GMP査察官に対するトレーニングの実施
- 新たにPIC/Sに加盟する規制当局や加盟済みのメンバーが、コンプライアンスを遵守していることを確認するためのアセスメントの実施
- 各専門分野での査察官間の協議や情報交換を促進することを目的とした、専門家サークル（Expert Circles）の設置

PIC/S GMP Guide

- 各国間のGMPの標準化のための主な手段として作成されているのがPIC/GMP Guide
- 序文（Introduction）、PART I 製剤用の基本的要件（Basic Requirements for Medical Products）、Part II 原薬用の基本的要件（Basic Requirements for Active Pharmaceutical Ingredients）、追補（Annexes）で構成

日本におけるPIC/S GMPガイドラインの位置づけ

- 日本においては厚生労働省から「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」及び「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集（Q&A）について」の事務連絡が発出されており、PIC/S GMPガイドラインの位置づけが示されている

< 事務連絡の内容抜粋 > ※（）内に抜粋元を記載

- PIC/SのGMPガイドラインを示す趣旨
 - ✓ 医薬品の品質確保における国際的な整合化への対応及びGMP調査における国際的な協力や情報交換等の必要性を踏まえ、外国での品質保証の手法としてPIC/SのGMPガイドラインを参考とし活用できるようにすることが趣旨である（Q&A Q6）
- PIC/SのGMPガイドラインの法規制の枠組みの上での位置づけ
 - ✓ 日本においてはGMP省令が法令に定めるGMPの基準である。PIC/SのGMPガイドラインは通知、事務連絡等と同様、GMP省令を踏まえた上で参考となる品質保証の手法を示したものと位置付けられる（Q&A Q2）
 - ✓ PMDA及び都道府県のGMP調査に係る業務等にあたっては、PIC/SのGMPガイドラインを品質確保のための参考となる手法とし、製造業者等の自らの製造管理及び品質管理の手法によってもPIC/SのGMPガイドライン等の手法と同等以上の品質が確保されているか、科学的な知見に基づき検討すべきものである（「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」（4））
- PIC/SのGMPガイドラインの改訂に応じた対応
 - ✓ 改訂された内容については事務連絡等にて速やかに周知する（Q&A Q9）

出所：PIC/S HP（<https://picscheme.org/en/about>）、（<https://picscheme.org/en/publications>）、（<https://picscheme.org/en/activities>）、（<https://picscheme.org/en/members>）、厚生労働省 PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について（平成24年2月1日事務連絡）、「PIC/SのGMPガイドラインを活用する際の考え方について」の質疑応答集（Q&A）について（平成24年2月1日事務連絡）

*：PIC/S HPでは“PIC/S GMP Guide”、事務連絡においては「PIC/S GMPガイドライン」の記載となっているためそれぞれ原文のまま記載している

【1. 査察・調査に関する規定】各国やPIC/Sの製剤部分のGMPの章立てを比較すると一定類似性が見られ、標準化に向けて足並みをそろえようとする動きが窺える

各組織のGMPにおける、章立ての構成比較*

日本 (改正GMP省令 第一節)	米国 (21 CFR PART 211)	欧州 (GMP guidelines)	PIC/S (PIC/S GMP Guide)
<ul style="list-style-type: none"> ■ 第3条の3 医薬品品質システム ■ 第3条の4 品質リスクマネジメント ■ 第4条 製造部門及び品質部門 ■ 第5条 製造管理者 ■ 第6条 職員 ■ 第7条 医薬品製品標準書 ■ 第8条 手順書等 ■ 第8条の2 交叉汚染の防止 ■ 第9条 構造設備 ■ 第10条 製造管理 ■ 第11条 品質管理 ■ 第11条の2 安定性モニタリング ■ 第11条の3 製品品質の照査 ■ 第11条の4 原料等の供給者の管理 ■ 第11条の5 外部委託業者の管理 ■ 第12条 製造所からの出荷の管理 ■ 第13条 バリデーション ■ 第14条 変更の管理 ■ 第15条 逸脱の管理 ■ 第16条 品質情報及び品質不良等の処理 ■ 第17条 回収等の処理 ■ 第18条 自己点検 ■ 第19条 教育訓練 ■ 第20条 文書及び記録の管理 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Subpart B 組織および職員 ■ Subpart C 建物および設備 ■ Subpart D 装置 ■ Subpart E 原料、医薬容器および施栓系の管理 ■ Subpart F 製造および工程管理 ■ Subpart G 包装資材および表示材料の管理 ■ Subpart H 保管および出荷配送 ■ Subpart I 試験室管理 ■ Subpart J 記録および報告 ■ Subpart K 返品および回収された医薬品 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第1章 医薬品品質システム ■ 第2章 職員 ■ 第3章 建物と設備 ■ 第4章 文書化 ■ 第5章 製造 ■ 第6章 品質管理 ■ 第7章 外部委託作業 ■ 第8章 苦情および回収 ■ 第9章 自己点検 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 第1章 医薬品品質システム ■ 第2章 職員 ■ 第3章 建物と設備 ■ 第4章 文書化 ■ 第5章 製造 ■ 第6章 品質管理 ■ 第7章 外部委託作業 ■ 第8章 苦情および回収 ■ 第9章 自己点検

欧州のGMP guidelinesとPIC/S GMP Guideは、過去の制定経緯から、基本的には同じ内容である

日本もGMPの標準化を目指し、PIC/S GMPに規定されている「医薬品品質システム」等を盛り込んだ改正GMP省令を2021年に制定している

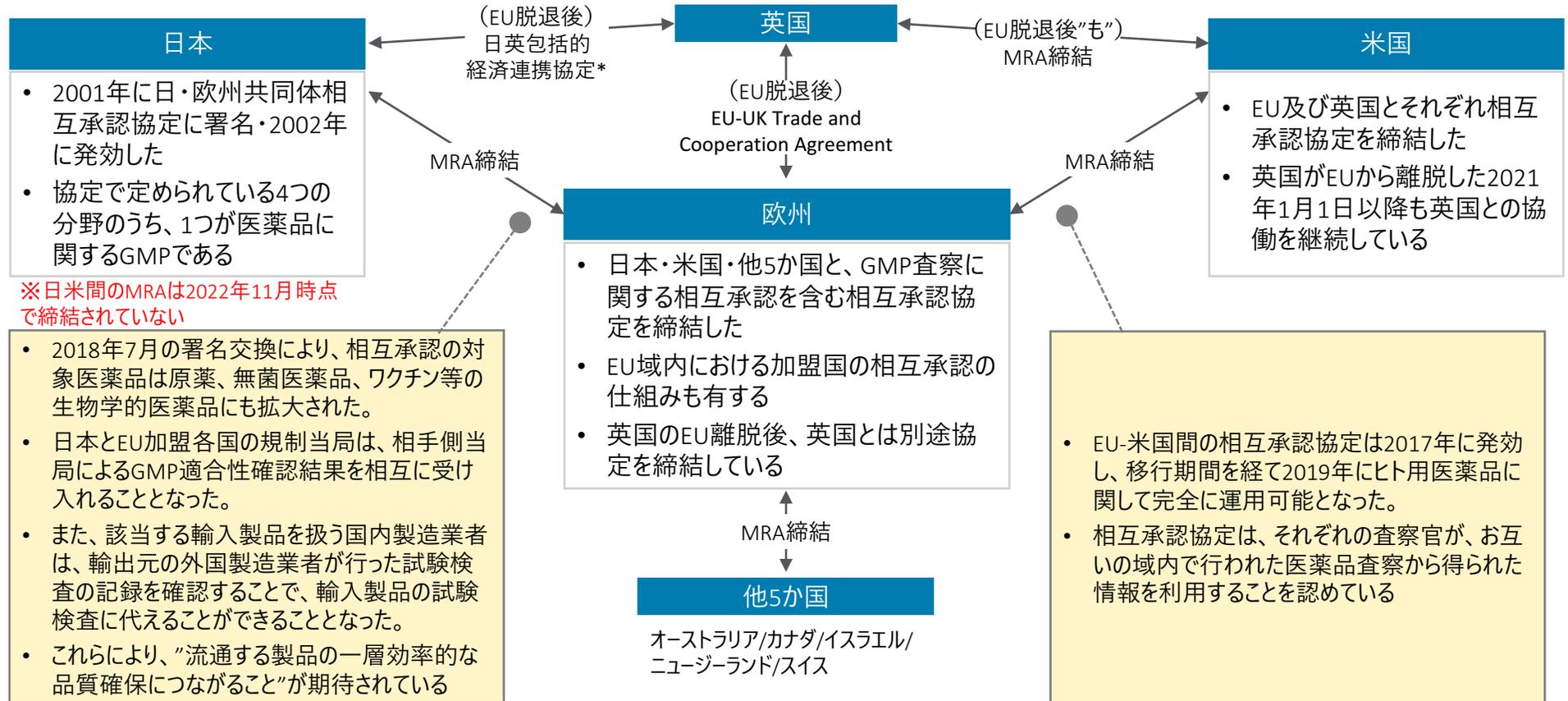
出所：じほう「PIC/S GMPガイド 第3版」、改正GMP省令（2021年）、21 CFR PART 211、EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines Part I、PIC/S Publications、厚生労働行政推進調査事業費補助金 GMP、QMS 及び GCTP のガイドラインの国際整合化に関する研究、ライフサイエンティア株式会社 米国GMP規則 (=cGMP) の対訳文

【1. 査察・調査に関する規定】

GMPの標準化が進む一方で、各国間での協定の締結による相互承認も行われている

MRA等による相互承認

相互承認協定（Mutual Recognition Agreements）とは、相互承認の参加機関が、他の参加機関の適合性評価結果を、自ら実施したものと同等であるとして相互に承認するために締結する協定である。各国は、MRAおよびそれに類する締結によって、相互承認の枠組みを整備している



出所：経済産業省 (<https://www.meti.go.jp/policy/economy/hyojun-kijun/mr/mr.html>)、(https://www.meti.go.jp/policy/trade_policy/epa/epa/en/index.html)、外務省 (https://www.mofa.go.jp/mofaj/area/eu/s_kyotei/pdfs/shonin.pdf)、(https://www.mofa.go.jp/mofaj/ecm/ie/page24_001186.html)、厚生労働省 報道資料 (https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_00364.html)、FDA Mutual Recognition Agreement (MRA)、EMA Mutual recognition agreements(MRA)、EMA Authorisation of medicines、EMA International collaboration on GMP

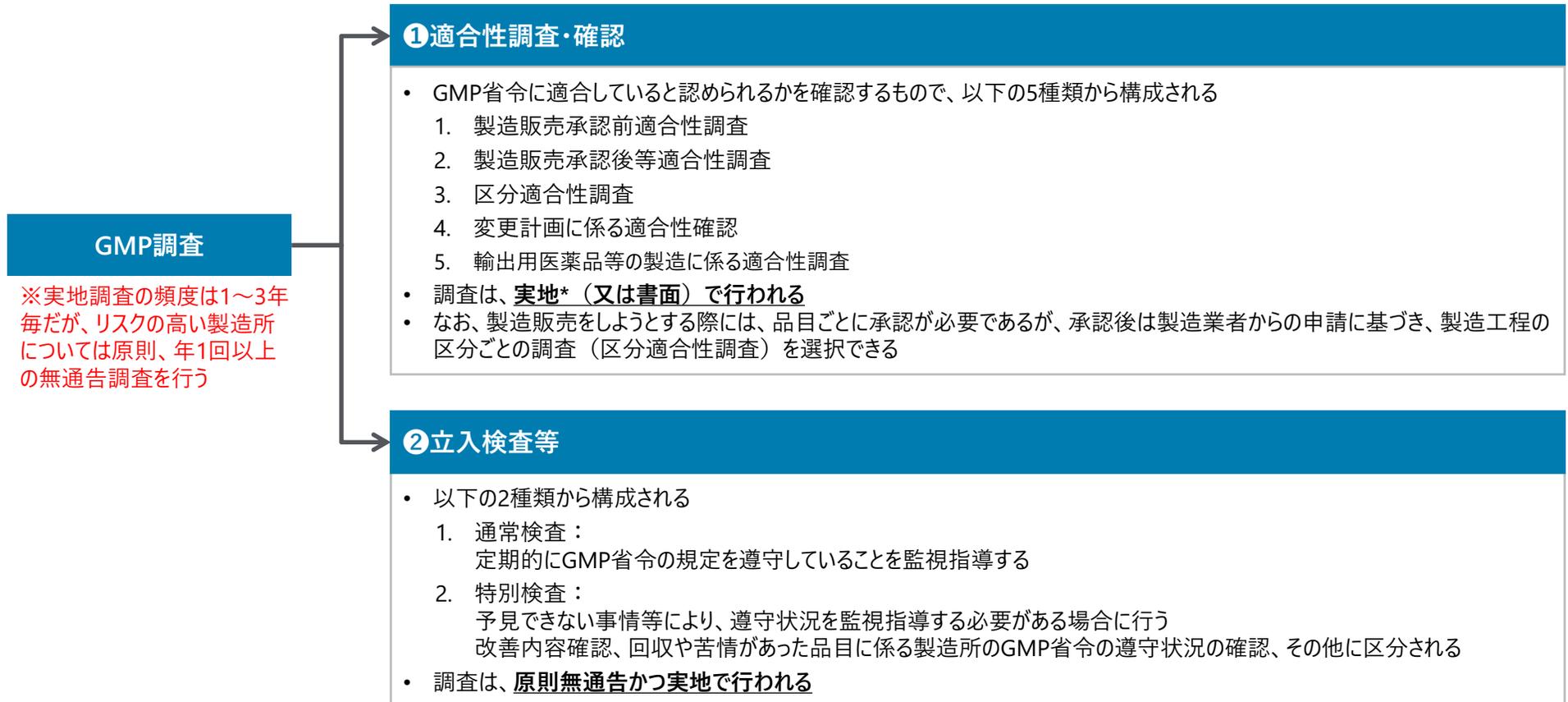
2. 査察・調査の分類

日米欧それぞれの査察・調査を、「品目ごとの査察」や「製造所ごとの査察」等、横比較可能な共通軸を設けて整理することを試みたが、以下のような状況含め、査察・調査の対象はケースバイケースで設定されるように窺え、敢えて一律に整理することはせず、各手順書等に記載されている分類で掲載することとした。

- ✓ 単一の医薬品の製造拠点が、単一拠点、または複数（原薬（API）製造・生産）拠点で行われている場合に、対象となる拠点
- ✓ 単一の拠点で複数の医薬品が製造されている場合に、対象となる医薬品

【2. 査察・調査の分類】日本では、実地で行われるGMP調査は、適合性調査・確認の一部と立入検査等の2つに大別される

日本_実施契機に応じた分類



出所：厚生労働省 GMP 調査要領の制定について、じほう「PIC/S GMPガイド 第3版」

*：適合性調査・確認申請を受けた日から過去3年の間に当該製造所において実地のGMP調査を受けていない場合は原則実地調査

【2. 査察・調査の分類】米国では、実地で行われるGMP査察は、施設の承認前査察、承認後査察、監視査察、原因究明査察の4つに大別される

米国_実施契機に応じた分類

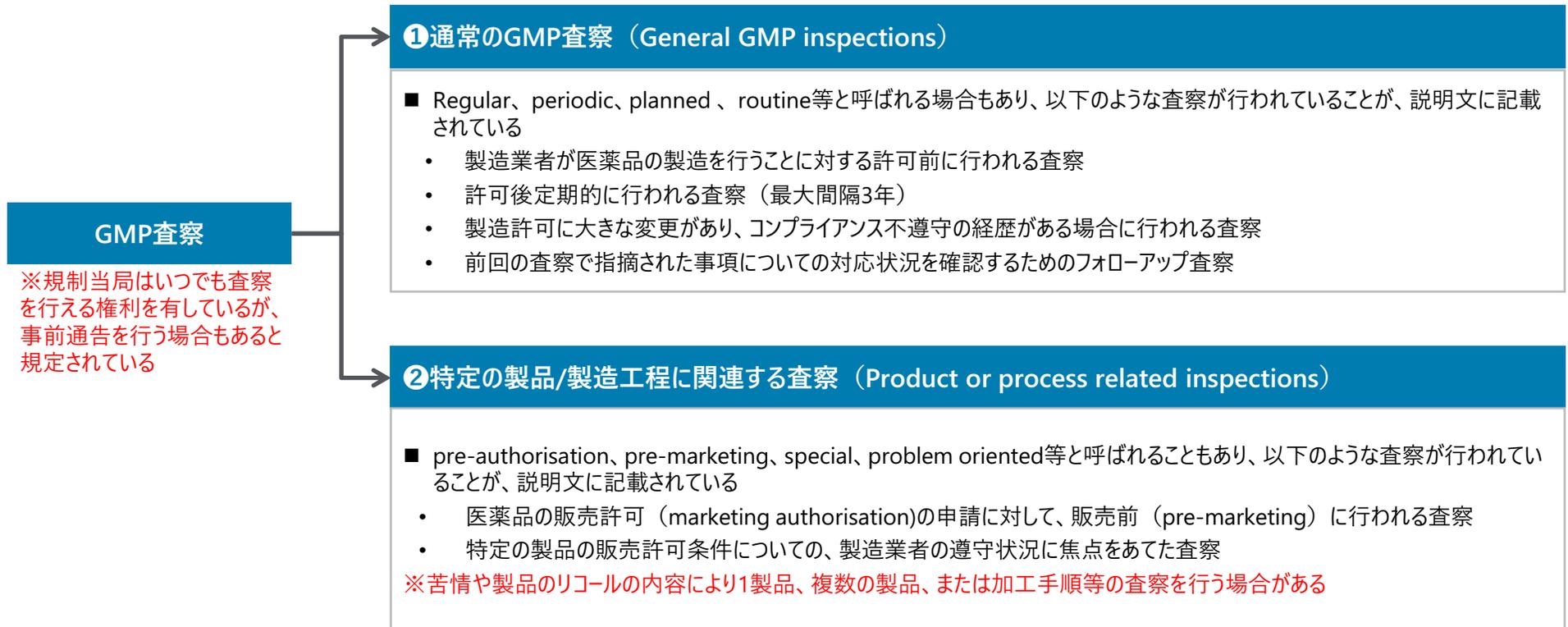


出所：FDA INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS: A CONCEPT OF OPERATION、FDA Approached to GMP inspection、じほう「世界をリードするFDAのGMP査察」、FDA Drug Compliance Programs Preapproval Inspections

14 *：SSMの内容は、後続資料「米国_リスク評価」にて述べる

【2. 査察・調査の分類】欧州では、実地で行われるGMP査察は、通常のGMP査察と特定の製品/製造工程に関連する査察に大別される

欧州_実施契機に応じた分類



3. 査察・調査の体制

【3. 査察・調査の体制】日本と欧州は査察対象ごとに実施者が決まるが、米国は評価過程で複数部署で分担して行う。なお、欧州は各加盟国の規制当局から集められた専門家チームによって、査察が行われている模様である

一回当たりの査察・調査時のチーム体制

	日本	米国	欧州
体制	<ul style="list-style-type: none"> ■ 原則として1名以上の調査員及び必要に応じて関係する分野の専門家により調査チームを編成する。 なお、専門性・経験の相互補完、調査実施者の安全確保の観点から2名以上のチームとすることが望ましい*1 ■ 調査チームにはリーダー調査員の要件を満たすものを1名確保し、難しい場合は他の調査当局から要件を満たす調査員を確保する*1 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pre-Approval inspectionにおいてはOffice of Regulatory Affairs(ORA：規制業務庁)のメンバーが査察をリードし、Center for Drug Evaluation Research(CDER:医薬品評価研究センター)のメンバーも同行する*4 ■ Post-Approval inspection、Surveillance inspection、For-cause inspectionにおいてはORAのメンバーが査察をリードし、CDERのメンバーは必要に応じて同行する*4 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1名以上*9 ※1名以上の査察官が査察を行う場合は、各メンバーの役割を決めておくことが推奨されるとの記載が手順書で示されており、詳細な役割分担についての情報は現時点で取得できていない
所掌業務	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査当局として以下組織がそれぞれの調査対象に対してGMPに係る調査を実施する*1・2 ① PMDA <ul style="list-style-type: none"> ・ 新医薬品、生物学的製剤、放射性医薬品等を製造する国内製造所及び海外製造所 ・ その他医薬品を製造する海外製造所 ② 47都道府県のGMP調査実施部局 <ul style="list-style-type: none"> ・ その他医薬品を製造する国内製造所 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 主に以下の部署が連携しながら、医薬品に関する施設評価と査察を実施する*5・6 ① Center for Drug Evaluation Research(CDER:医薬品評価研究センター) <ul style="list-style-type: none"> ・ 医薬品の審査・承認 ② Office of Regulatory Affairs(ORA：規制業務庁) <ul style="list-style-type: none"> ・ 規制対象となる米国内外の施設に対して査察を実施 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 加盟国の規制当局（Competent authorities）は査察によって、法的な要件が遵守されていることを保証する*10 ■ 規制当局が他の加盟国と共有する専門家（European experts）が、EMAのメンバーとして働き、EMAに代わって査察を実施する*11・12 ※各加盟国の、規制当局内部での所掌業務については不明
人数	<ul style="list-style-type: none"> ■ 2018年4月時点でのGMP等立入調査に従事する人数は462名であった*3 ※PMDAと47都道府県の人件合計と推定 	<ul style="list-style-type: none"> ■ CDER内の組織であるOffice of Pharmaceutical Quality (OPQ) スタッフは1,300名以上おり、ORAとともに多くの承認前査察に参加している*7・8 ※査察官の全体数は現時点で不明 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 50*注以上の各国規制当局から約4,000名のexpert（専門家）が輩出されており、EMAは専門家の一覧を公開している*13 ※GMP査察以外の担当も含まれていると推定

出所： *1厚生労働省 GMP 調査要領の制定について、 *2PMDA PIC/S加盟に向けたGMP調査当局の最近の取組について、 *3保健医療科学 第71巻第2号（2022.5） GMP 調査の国際整合性確保と教育訓練について、 *4INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS: A CONCEPT OF OPERATION、 *5FDA Overview Organization Chart、 *6じほう「世界をリードするFDAのGMP査察」、 *7FDA Center for Drug Evaluation and Research Organization Chart、 *8OPQ 2021 ANNUAL REPORT、 *9EMA Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information、 *10Directive 2001/83/EC、 *11EMA National competent authorities (human)、 *12European experts、 *13European medicines regulatory network

17 *注：欧州経済領域（EEA）加盟国のヒト用医薬品と動物用医薬品に関する規制当局の合計であり、単純な加盟国数とは異なる

【3. 査察・調査の体制】日本と欧州はGMP調査員・査察官に求められる資格として特定分野の教育や知識の取得、実務経験等が挙げられている。一方米国は、GMP査察官の要件であることの明示はされていないが、国際査察要員の要件が定められている

実施権者の保有資格

	日本	米国	欧州
保有資格	<ul style="list-style-type: none"> ■ 調査員は「調査員」「リーダー調査員」「シニア調査員」の3つに分類されており、分類ごとに、以下の6項目について、分類ごとに具備すべき人材の必須要件が設定されている*1 • 適格性基準（知識の習得、調査計画の立案等のスキル等） • 資質（理系大学卒業相当以上の教育等） • 研修（所定の教育訓練の受講） • 実務経験 • 継続評価（教育訓練の受講等） • 離職後の復職要件 	<ul style="list-style-type: none"> ■ （前述した所掌業務に記載のCDER・ORAの職員要件かは明示されていないが）FDAの国際査察要員(qualified international inspection personnel)として、調査員（Investigators）と分析官（Analysts）の基本要件、推奨要件、特定要件等が定められている。調査員の基本要件としては以下が挙げられている*2 • General Schedule（GS）*3（連邦職員の職位を示すものであり最も低い職位が1、最も高い職位が15の15分類）12以上 • 調査訓練マニュアルを使用した6カ月のOJTの完了 • 特定コースの履修 • 海外査察を検討している領域について、独立した国内査察を実施した経験 • 口頭でのコミュニケーション能力 • FDAの法律、方針、手順に関する優れた実務知識 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製造許可保有業者における有資格者と同等のレベルの資格（下記）を持っていることが望ましいとされている*4 • 薬学、医学、獣医学、化学、薬化学、技術、生物学のいずれかの分野での原則4年以上の大学又は加盟国が同等と認めるコースの履修*5 • 医薬品の製造を許可された1つ以上の事業において、医薬品の定性分析等関する少なくとも2年間の実務実績*5 ■ 査察官は国内法と、国内・EUの体制（Systems）について知識を有しておく必要があるとされている*4 <p>※各国レベルの規定有無は確認できていない</p>

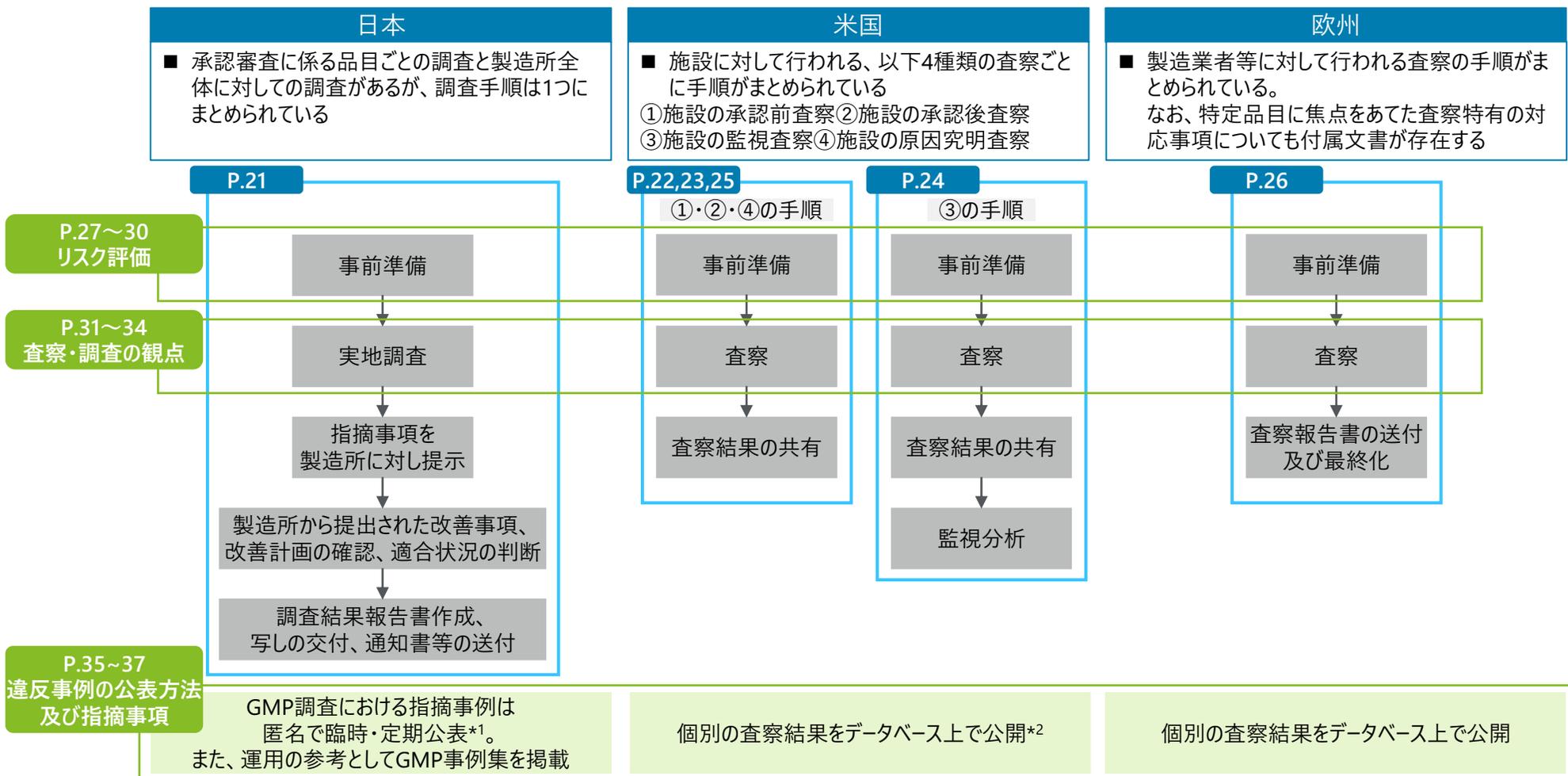
出所： *1厚生労働省 GMP 調査要領の制定について、*2FDA Criteria Required、*3OPM General Schedule Overview、*4EMA Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information *5Directive 2001/83/EC

4. 査察・調査の実施方法・内容

【4.査察・調査の実施方法・内容】

日米欧それぞれで査察官・調査員向けのマニュアルが存在し、手順がまとめられている

日米欧の査察・調査手順の概要



出所：厚生労働省 GMP 調査要領の制定について、じほう「世界をリードするFDAのGMP査察」、INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS、EMA Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information

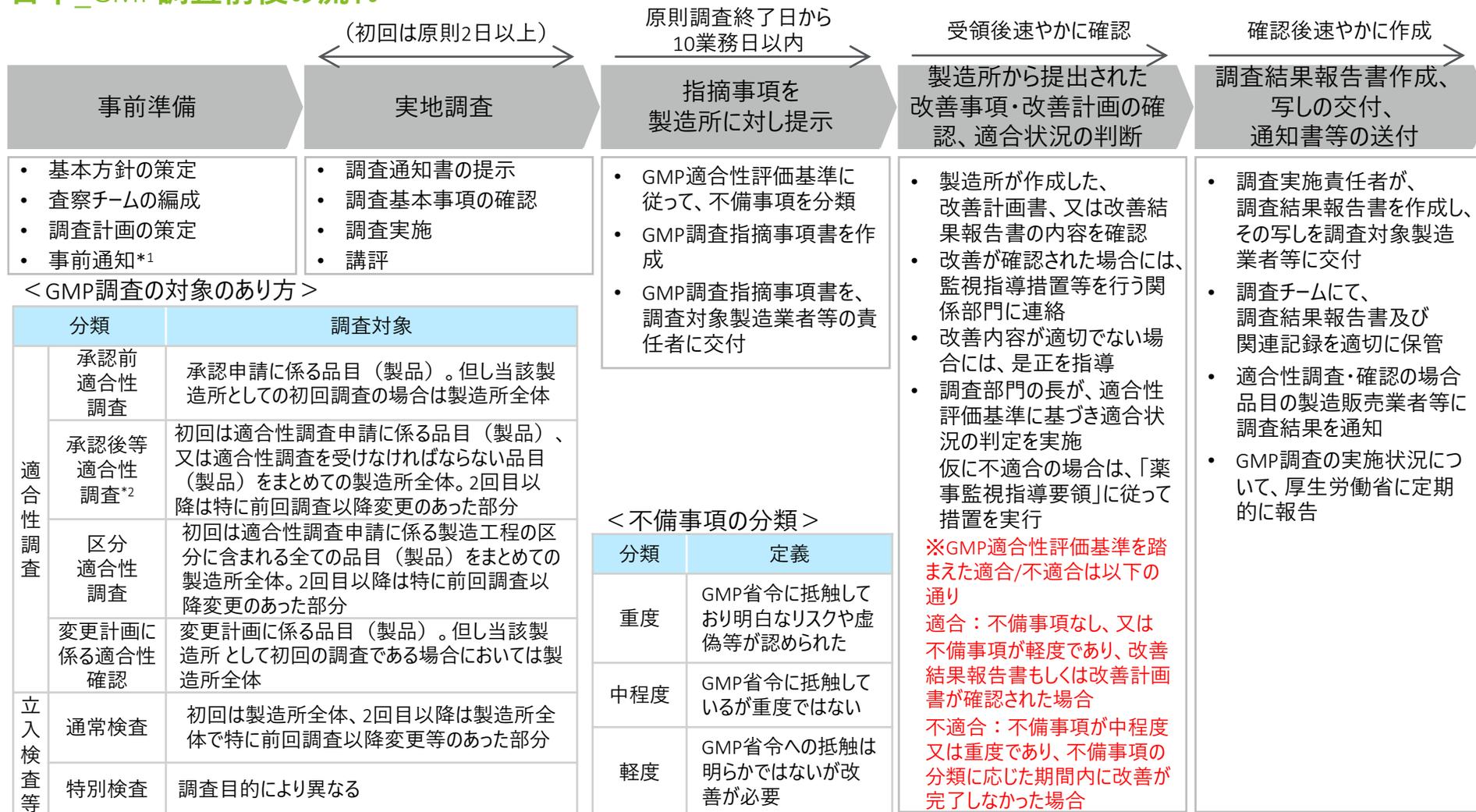
*1：臨時公表は2022年4月より随時、定期公表の初回公表は2023年6月を目標としている（PMDA（<https://www.pmda.go.jp/files/000245524.pdf>））

20 *2：承認前査察の結果は含まれていない

【4.査察・調査の実施方法・内容】日本では、GMP調査要領において適合性調査及び立入検査等を包含した調査手順が示されている

①適合性調査・確認
②立入検査等

日本_GMP調査前後の流れ



出所：厚生労働省 GMP 調査要領の制定について、じほう「リスクベースによるGMP監査実施ノウハウ 第2版」

*1：立入検査等の場合は原則無通告

*2：「輸出用医薬品等」、「既存定期」の2つにさらに分類される。「輸出用医薬品等」の場合初回で製造所全体を対象とするのは当該製造所としての初回調査の場合のみ

【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国では、医薬品の販売承認プロセスの一部として、関連施設のcGMP遵守等の確認のため必要に応じて実施される承認前査察の手順がまとめられている

米国_GMP査察前後の流れ (1/4)

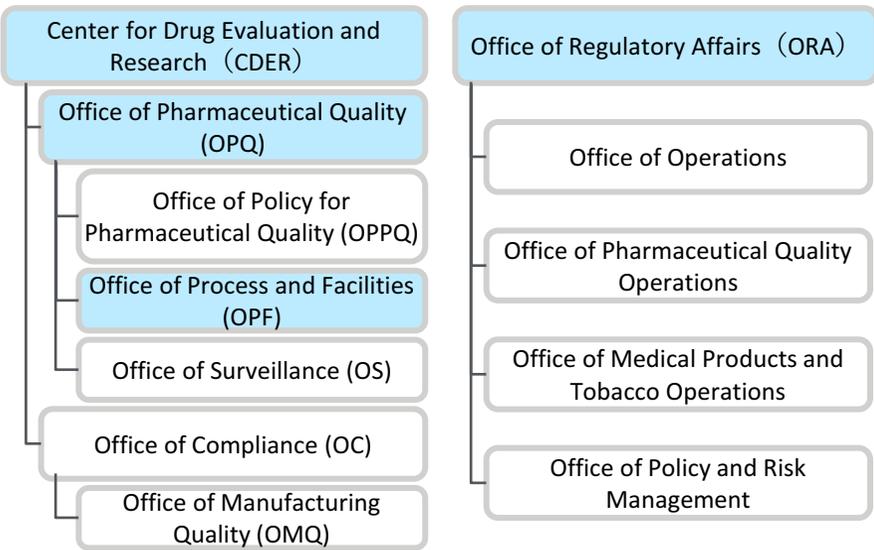


【】内に担当組織を記載

事前準備	査察	査察結果の共有
<ul style="list-style-type: none"> 医薬品の販売申請を契機としてIQA (Integrated Quality Assessment) チームを編成 申請内容と施設関連書類一式に基づく施設のリスク評価【OPF】 リスク評価に基づく査察要否の決定【CDER, ORA】 査察範囲の決定【IQA】 	<ul style="list-style-type: none"> 申請に関係する施設のcGMP遵守及び申請されたデータの正確性を確認するため査察を実施【査察チーム (ORA主導、CDER同行)】 好ましくない発見事項の文書化【ORA】 重要な問題が確認された場合にはFDA form 483*1を発行【ORA】 	<ul style="list-style-type: none"> 施設査察報告書の作成【査察チーム】 評価結果に応じた対象企業への対応及び推奨事項の提供【IQA】 施設責任者等の対応を評価【OPF】 OPFの評価を踏まえ、販売承認を行う上での全体的な推奨事項を提供【IQA】

< 査察に関連する主なFDA内組織 >

※うち上記フロー、右表中で言及している組織を色付け



< IQAチームの役割と責任 >

役割	IQAチームにおける責任
科学的内容/初回リスク評価	申請の技術的なリード/IQAチーム
プロセスとタイムライン	規制事業プロジェクトマネジャー
医薬品の成分とマスターファイルの評価	医薬品成分評価者
医薬品、ラベル、包装の評価	医薬品評価者
製造プロセスと施設の評価	プロセス/施設評価者
生物薬剤学の評価 (必要な場合)	生物薬剤学評価者
微生物学の評価 (必要な場合)	微生物学評価者
承認前査察 (必要な場合)	ORA査察官 (主導)、OPQ評価者 (同行)

< 施設に関連書類一式 (site dossier) > ※以下に限定されるものではない

- 施設の査察履歴/リコール、製品の不足/顧客の苦情/外国の規制当局による査察結果/過去のField Alert Reports*2やBiological Product Defect Reports*3/品質指標データ (利用可能な場合) /当該施設で製造される全ての製品リスト

出所：INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS: A CONCEPT OF OPERATION、じほう「世界をリードするFDAのGMP査察」、FDA Field Alert Reports、FDA Biological Product Deviations

*1：査察官が査察を通じて観察した所見 (指摘事項) を対象企業の経営陣に提示するもの、*2：出荷済医薬品の品質問題が発覚した際に医薬品の販売申請を行った者がFDAに提出する報告書、*3：生物学的製剤の製造に関する欠陥等が発覚した際に関連する製造所がFDAに提出する報告書

【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国では、医薬品や原薬を製造している施設のcGMP遵守を監視するために行われる監視査察の手順がまとめられている

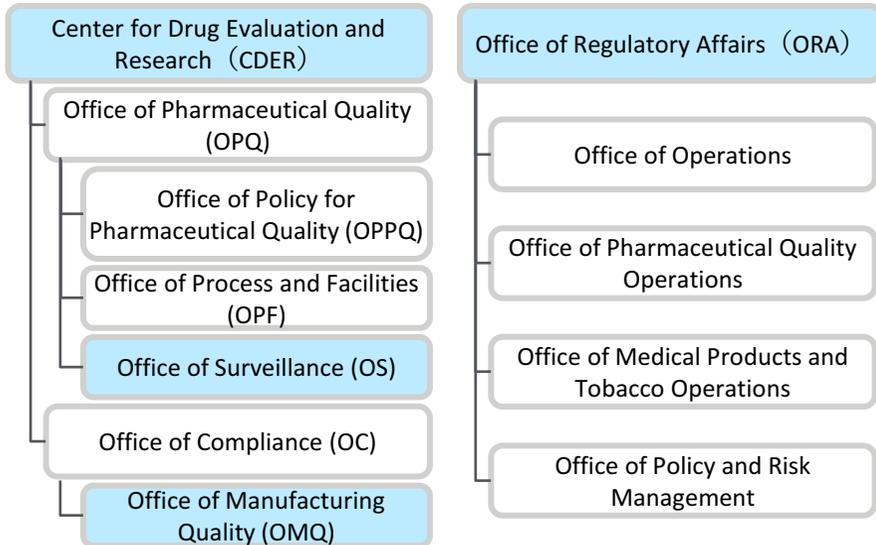


米国_GMP査察前後の流れ (3/4)

【】内に担当組織を記載

事前準備	査察	査察結果の共有	監視分析
<ul style="list-style-type: none"> リスクベースの施設選択モデル (risk-based site selection model) によるリスク評価【OS】 査察の計画策定【ORA】 更新された施設の関連書式一式を準備【OS】 	<ul style="list-style-type: none"> Surveillance Compliance Program*1と施設の関連書類一式を元に査察を実施【査察チーム (ORA主導、CDERも同行の場合有)】 重大な不備が発見された場合には査察の継続・終了の判断のため協議を実施【ORA、OMQ】 好ましくない発見事項があった場合にはFDA form 483を発行し、査察終了時に対象企業と協議を実施【査察チーム】 	<ul style="list-style-type: none"> (可能な限り速やかに) 公式措置の可能性がある場合はPanorama*2に情報を入力【ORA】 (45日以内) 施設査察報告書の作成【ORA】 	<ul style="list-style-type: none"> 傾向把握のための分析の実施【OS】 好ましくない品質傾向への対応【OS、ORA】 <p style="text-align: center;">↓</p> <ul style="list-style-type: none"> 施設の関連書類一式の更新【OS】*3

< 査察に関連する主なFDA内組織 > ※うち上記言及組織を色付け



< "査察結果の共有"を行う際の分類 >

分類 (classifications)	定義
Official Action Indicated (OAI)	公式措置指示あり (好ましくない所見が発見され、規制措置が推奨される場合、当該分類とされる)
Voluntary Action Indicated (VAI)	自発的措置指示あり (好ましくない所見が発見されたが、是正措置は対象施設の自主性に任される場合、当該分類とされる)
No Action Indicated (NAI)	対応措置指示なし

↑より重い

出所：INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS: A CONCEPT OF OPERATION、FDA Drug Compliance Programs DRUG MANUFACTURING INSPECTION、じほう「世界をリードするFDAのGMP査察」、FMD 86: Establishment Inspection Report Conclusions and Decisions

*1：FDA Drug Compliance Programs DRUG MANUFACTURING INSPECTIONでまとめられている詳細手順、*2：CDERのタイムレポートとワークフローの管理を行うシステム

*3：A CONCEPT OF OPERATIONの本文中には記載がないが、同資料中のフロー図より説明に追加。明記はされていないが、監視査察や原因究明査察の結果を踏まえ更新された施設の関連書類一式が、同施設で製造される別の医薬品承認前のリスク評価時や、次の監視査察の際に参照されるものと思料

【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国では、cGMPの遵守等について疑念を生じる特定の事象や情報を契機として行われる原因究明査察の手順がまとめられている

①施設の承認前査察

②施設の承認後査察

③施設の監視査察

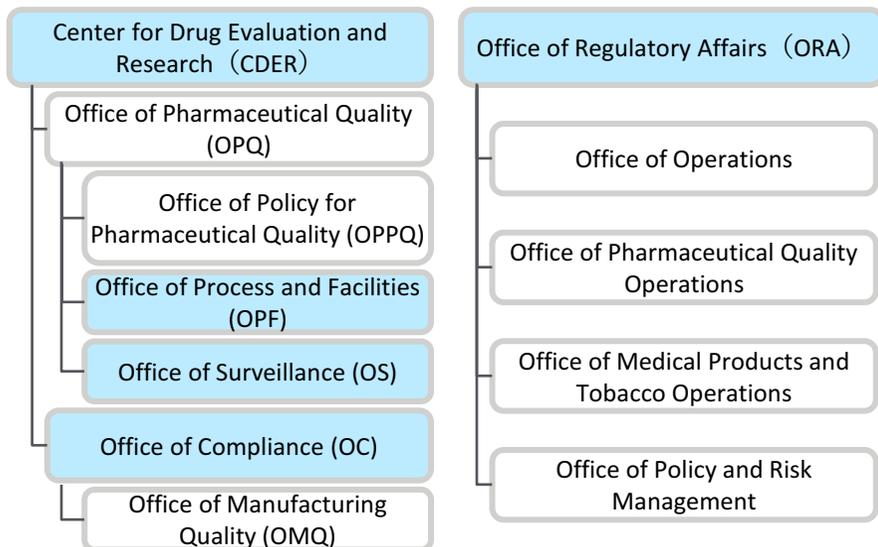
④施設の原因究明査察

米国_GMP査察前後の流れ (4/4)

【】内に担当組織を記載

事前準備	査察	査察結果の共有
<ul style="list-style-type: none"> 原因究明査察が妥当と判断した部署による任務の割り当て【ORA、OPF、OS、OC等】 査察計画の策定【ORA】 	<ul style="list-style-type: none"> 割り当てに従って査察を実施【査察チーム（ORA主導、CDERも同行の場合有）】 重大な不備が発見された場合には査察の継続・終了の判断のため協議を実施【ORA、査察が妥当と判断した部署等】 好ましくない発見事項があった場合にはFDA form 483を発行し、査察終了時に対象企業と協議を実施【査察チーム】 	<ul style="list-style-type: none"> （45日以内）施設査察報告書の作成【ORA】 （次の45日以内）最終評価又は分類の完了【査察が妥当と判断した部署等】 （査察後6カ月以内）フォローアップ活動の実施 施設の関連書類一式の更新【OS】

< 査察に関連する主なFDA内組織 > ※うち上記言及組織を色付け



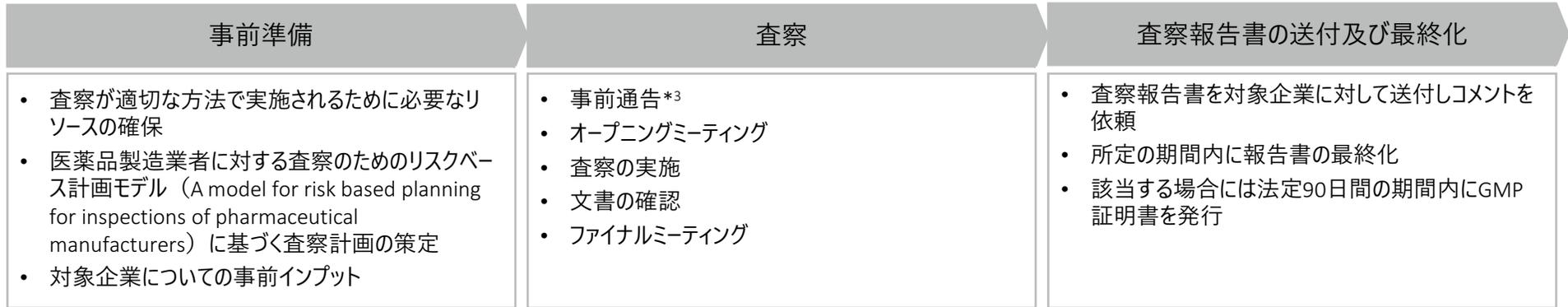
出所：INTEGRATION OF FDA FACILITY EVALUATION AND INSPECTION PROGRAM FOR HUMAN DRUGS: A CONCEPT OF OPERATION、じほう「世界をリードするFDAのGMP査察」

【4. 査察・調査の実施方法・内容】欧州では、製造業者等に対する通常のGMP査察*1及び特定の製品に関する査察*2を包含した査察手順がまとめられている

- ①通常のGMP 査察
- ②特定の製品/製造工程に関連する査察

欧州_GMP査察前後の流れ

※各加盟国がそれぞれGMPについての手順を作成するための基本として提供されている



<“査察報告書”に記載される不備の分類>

- 査察報告書はUnion Formatに従って作成すると定められており、Union Formatの中では査察中に確認された全ての不備をリストアップすることが求められている
- 不備分類は以下のとおり定義されている

<GMP証明書> ※Union Formatの一部を以下に抜粋

- GMP遵守を確認したことの証明として、Union Formatに従って発行される
- 加盟国はGMP証明書をEMAが管理するデータベース (EudraGMDP) に入力する必要がある
- GMP不遵守と判断された場合にも、当該情報がデータベースに入力される

不備 (Deficiency) 分類	定義
Critical Deficiency	患者にとって有害な製品を製造した又は製造する重大なリスクにつながる不備
Major Deficiency	販売許可を遵守していない医薬品を製造した又は製造する可能性のある不備、GMPから大きく逸脱していることを示す不備、バッチリリースの手順を十分に遵守していなかった又は有資格者が法的義務を履行しなかったことを示す不備、複数の“Other”が合わさった結果“Major”相当となる可能性がある不備
Other Deficiency	Critical又はMajorに分類できないがGMPから乖離が見られる不備

Union format for a GMP certificate (NEW)

(LETTERHEAD OF COMPETENT AUTHORITY)

Certificate No.: _____

CERTIFICATE OF GMP COMPLIANCE OF A MANUFACTURER^{1,2}

Part 1

Issued following an inspection in accordance with Art. 111(5) of Directive 2001/83/EC or Article 63(4) of Regulation (EU) No 536/2014*
 Art. 80(5) of Directive 2001/82/EC or Article 63(4) of Regulation (EU) No 536/2014*
 or
 Issued under the provisions of the Mutual Recognition Agreement between the [Member State] and [MRA Partner].*

The competent authority of [Member State] confirms that the manufacturer
 Site address:

Has been inspected under the national inspection programme in connection with manufacturing authorisation no. in accordance with Art. 40 of Directive 2001/83/EC/ Art. 44 of Directive 2001/82/EC/ Article 61(1) of Regulation (EU) No 536/2014* transposed in the following national legislation:

GMP遵守を確認した加盟国、対象となる製造業者の名称、住所、査察実施日時等の情報が記載される

出所：EMA Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information、Directive 2001/83/EC

*1：製造許可前に実施されるGMP査察及び許可後に定期的に行われる査察であり、前回の査察で必要とされた是正活動の監視を行うためのフォローアップ査察も包含

*2：特定の製品に関する製造業者の遵守状況に焦点をあてた査察。製品のリコールや通報により1製品、複数の製品、加工手順等々の査察を行う場合もある

*3：規制当局はいつでも査察を行える権利を有しているが、事前通告を行う場合もあると規定されている

【4. 査察・調査の実施方法・内容】日本では、リスク評価に基づいて1～3年毎にGMP調査を実施しており、3年間実地の調査を行っていない場合には原則実地の調査を行う

日本_リスク評価

■ 調査当局は、GMP調査*の内容、頻度、手法及び期間の決定にあたって下記の考慮すべき事項を勘案したリスク評価に基づいて1～3年毎に調査を行う。リスク評価により書面調査も活用するが、適合性調査・確認申請を受けた日から少なくとも過去3年間の間に実地のGMP調査を実施していない場合においては、原則として実地調査を行う。また、リスクの高い製造所については、原則、年1回以上の無通告調査を行う

■ 考慮すべき事項及び事前資料を踏まえ、調査の基本方針が決定される

※書面調査の場合の詳細な手順及び一度行ったリスク評価がその後どのように活用・更新されるのかの詳細については現時点で情報を収集できていない

<調査の内容、頻度、手法及び期間の決定に当たって考慮すべき事項>

考慮すべき事項	具体例
品目（製品） 種類	剤形、生物由来医薬品等か否か、無菌医薬品か否か、用量の少ないもの、治療域の狭いもの、特殊な製剤技術によるもの等
工程内容	滅菌・無菌操作の有無、作業環境管理内容、製造工程の複雑さ等
その他製造所の 状況	職員数、不正が発覚した場合の影響範囲の大きさ等
変更履歴	適合性調査を受ける必要がある製造販売承認事項一部変更のほか、交叉汚染、混同等のリスクに影響を及ぼし得る次のような変更 ・製造所所有者（製造業者等）の変更 ・製造所の変更（場所等） ・品質に影響を及ぼし得る構造設備の変更 ・品質に影響を及ぼし得る責任者等の変更 ・新たなカテゴリーの品目（製品）の追加 ・新たな教育訓練を要する新しい設備器具の導入
製造所履歴	初回調査か否か、前回調査結果、前回調査以後の回収や品質情報等の有無及び内容、基準確認証の有無、他の調査権者等の調査結果や不適合の有無、前回調査から経過した期間、外国等当局からの情報等
品目（製品） 履歴	副作用報告又は不具合報告その他市販後に得られた情報、一斉監視指導結果、外国等当局からの情報等

出所：厚生労働省 GMP 調査要領の制定について

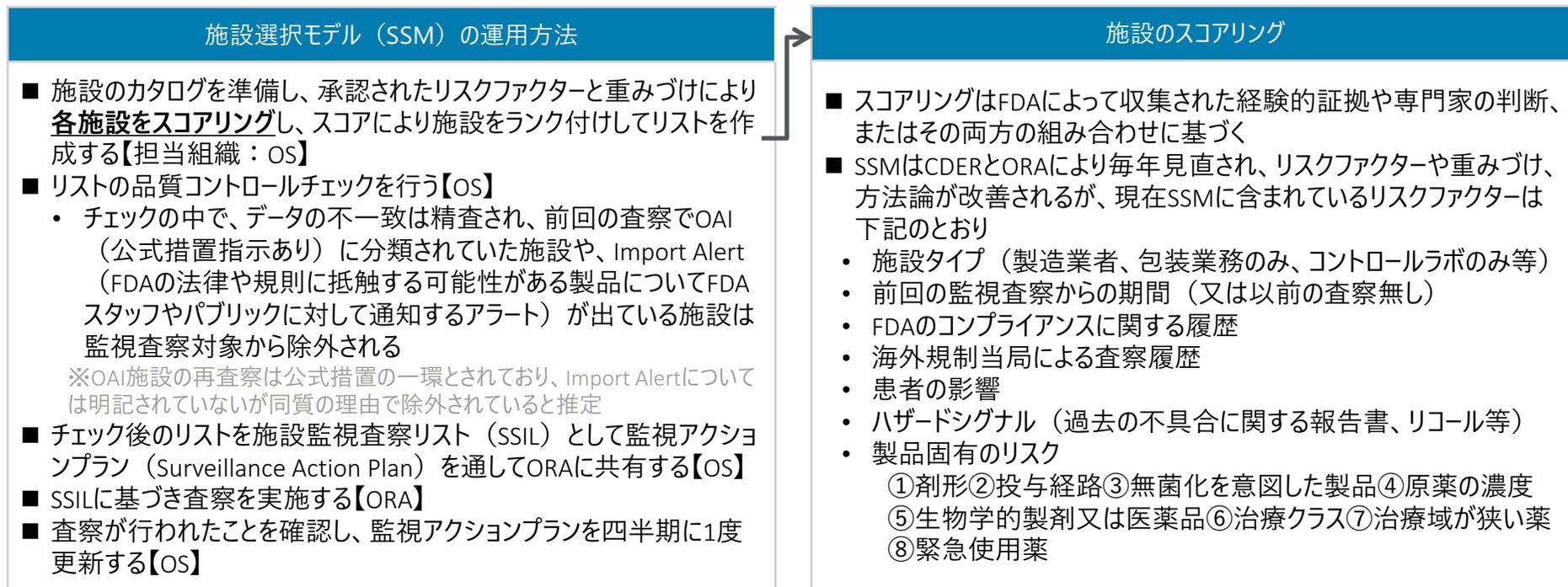
27 *：GMP調査要領においては、適合性調査及び立入検査等の総称として「GMP調査」の名称が使用されている

【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国では、監視査察においてはリスクベースの施設選択モデルが採用されており、本モデルに基づき監視査察対象及び頻度が決定される

米国_リスク評価（「③施設の監視査察」のケース）

- cGMPの監視査察の優先順位をつけるため、リスクベースの施設選択モデル（Site Selection Model（SSM））の方針と手順が整備されている
- 施設選択モデルはあくまで監視査察のため活用されるものであり、承認前査察に関しては前述のとおり医薬品の販売申請の内容や施設関連書類の一式によりリスク評価が行われる。※承認後査察及び原因究明査察についてはリスク評価に関する情報が現時点で確認できていない
- CDER内の組織OS（Office of Surveillance）が、SSMに基づき施設監視査察リスト（Site Surveillance Inspection List（SSIL））を作成する
- SSMは2年ごとの査察頻度を基準にしていた従来のアプローチに代わるものであり、国内外の全ての施設の査察頻度は各施設の既知の安全性リスクを考慮したリスクベースのスケジュールに基づき決定される

※原文では“FDA inspect domestic and foreign drug establishments “in accordance with a risk-based schedule” that considers establishments’ “known safety risks.” This defined a risk-based inspection frequency for all sites”と記載されており、SSMに基づいてリスト化された施設に対して査察を実施することを指していると推定。査察間の最大間隔についての記載は確認できていない



【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国では、監視査察対象の決定のために用いられるSSMとは別に、医薬品の製造業者が品質管理システムを発展させていくインセンティブとしてQMM評価システムの検討も進んでいる

（参考）QMM評価システムの検討

- 品質管理成熟度（Quality Management Maturity（QMM））とは、医薬品の製造業者が、品質目標を達成し、継続的な改善を促進するための、一貫性と信頼性のある堅牢なビジネスプロセスを有している際に達成される状態を指す
- 医薬品不足の根本的な原因は、製造業者が単にcGMPを遵守するだけでなく、成熟した品質管理システムを発展させていくインセンティブが無いことにあるとの連邦政府タスクフォースの指摘*を受けたことで、CDERはQMM評価システムの開発を提案した
- FDAは仕組みを開発するにあたって、アセスメントツールや方針、業界にとってのインセンティブ、透明性、及びコミュニケーション方法の標準化を検討しており、ステークホルダーと協働を進めている
- QMM評価システムは堅牢な医薬品サプライチェーンと、医薬品製造における品質へのコミットメントの強化を促進するとされており、各関係者に関してのメリットとして以下が挙げられている

各関係者	メリット
医薬品の製造業者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 積極的なパフォーマンスが認知される ・ 「良い製造業者（Good actors）」が報われる
購入者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 意思決定に際してサプライチェーンの透明性が向上する ・ FDAの知見と非公表のデータに裏付けされた品質評価を得られる
薬局	<ul style="list-style-type: none"> ・ サプライチェーンの透明性が向上する ・ 需要に応えられないリスクや医学的エラーのリスクが減少する
支払者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 意思決定に際してサプライチェーンの透明性が向上する ・ 医薬品の不足への対応が減る
供給者（医療機関）	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者に影響を与える医薬品の不足リスクが減少する ・ 処方する医薬品の供給についての不安が軽減される
患者	<ul style="list-style-type: none"> ・ 治療に影響を与える医薬品の不足リスクが減少する ・ 医薬品の利用可能性についての不安が軽減される

< QMMにおけるQuality Metrics（品質指標）データの位置づけ >

- Quality Metricsは医薬品業界全体の品質コントロールシステムとプロセスの監視のための指標として位置付けられている
- FDAは2018年から、自発的なフェーズとして医薬品や原薬の製造業者等からQuality Metricsデータの収集を開始しており、2018年の自発的なフェーズの結果を踏まえて必須のQuality Metrics報告プログラムを開発するとされている
※現時点で必須とされるQuality Metrics報告プログラムについての情報は見つかっていない
- 報告データの内容としては、報告データの収集の開始日・終了日、報告する医薬品の試行ロット数、不合格となったロット数、試験の結果規格外となった件数等が挙げられている
- QMMは、Quality Metricsとその他の要素を組み合わせたより全体的なものとなるが、Quality MetricsはQMMプログラムの開発において重要な要素になるとされている

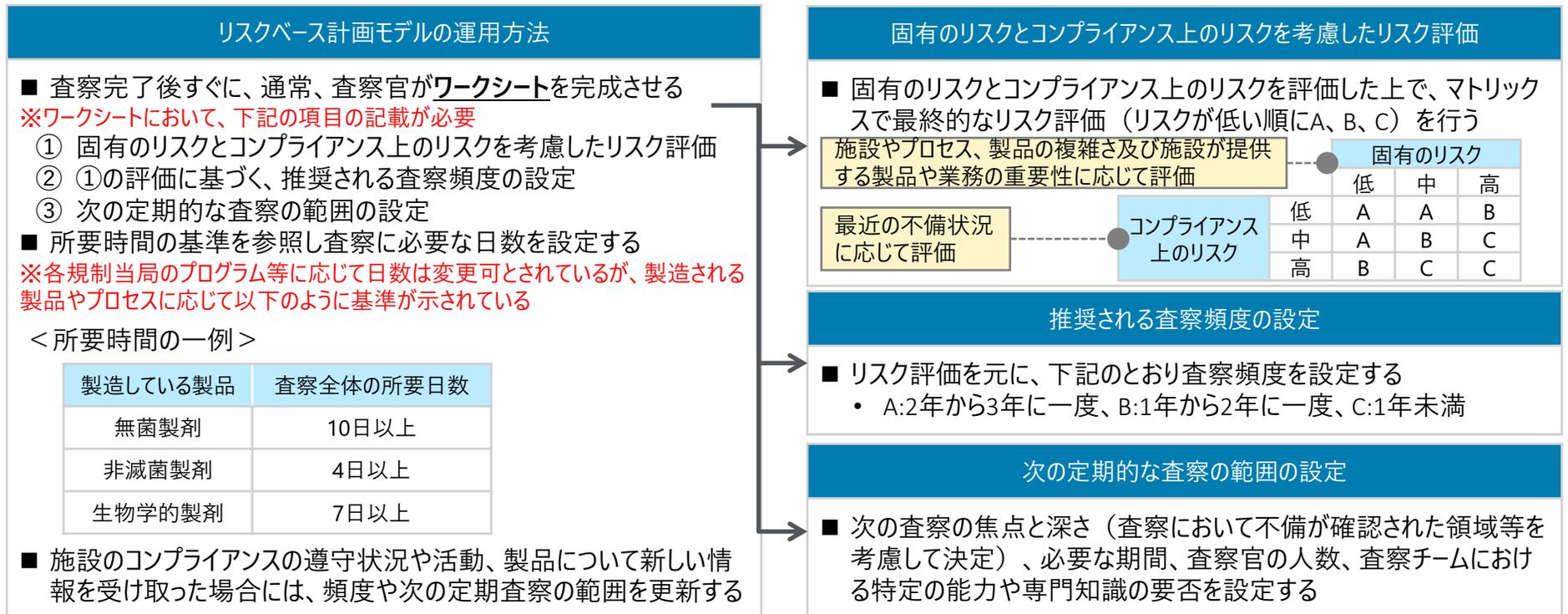
出所：FDA CDER Quality Management Maturity、FDA Drug Shortages: Root Causes and Potential Solutions 2019、FDA An Office of Pharmaceutical Quality (OPQ) White Paper、Submission of Quality Metrics Data; Draft Guidance for Industry; Availability; Request for Comments、QUALITY METRICS TECHNICAL CONFORMANCE GUID

*：米国では、2013年から2017年の間に起こった医薬品不足に関する分析レポートが発行されている。その中で、医薬品不足の根本原因の1つは医薬品の購入者が医薬品が製造される施設の品質管理状態について限られた情報しか持っておらず、品質管理の成熟度が価格に転嫁されないため、製造業者は製造品質を向上させるための投資を最小限

【4. 査察・調査の実施方法・内容】欧州では、リスクベース計画モデルに基づき定期的なGMP査察が実施されており、査察対象に対して、リスクに応じて最大間隔を3年とした査察頻度の設定、製品等に応じて査察にかかる所要日数が設定される

欧州_リスク評価

- 各規制当局は、年間の査察プログラムの準備、実現及び監督を網羅する手順を文書化し、計画どおりの範囲と頻度で査察を行う
- 医薬品製造業者に対する査察のためのリスクベース計画モデル（A model for risk based planning for inspections of pharmaceutical manufacturers）は各規制当局が年間の査察プログラムを作成・実施するために整備されたモデルであり、GMP査察の頻度と範囲を計画する際に活用できるシンプルな品質リスク管理ツールを提供することを目的としている
- ※ 定期的なGMP査察が対象。一度も査察を受けたことの無い製造業者に対する査察や、緊急の査察は対象外であり、そのような査察については公式なツールを使う必要は原則無いと記載されている
- GMPの不遵守や重大な問題の発生を防ぐ観点から、通常、査察の間隔は3年を超えてはならないとされている



【4. 査察・調査の実施方法・内容】日本では、調査の観点から6つの調査対象サブシステムとしてまとめられており、対象となるサブシステムは調査により異なる

- ①適合性調査・確認
- ②立入検査等

日本_調査の観点

- GMP調査*においては、調査計画策定時に調査対象サブシステム（構成要素）を明らかにする
- 製造所全体についてのGMP調査においては、下記の製造管理及び品質管理の主たるサブシステムを踏まえて行うことにより、GMP省令の個々の要求事項への適合性に加えて、製造所の管理が効果的に機能しているかを総合的かつ効率的に評価する。製造所全体の調査においては少なくとも4つのサブシステムを調査する
- 品質サブシステムについては、必ずその他1以上のサブシステムを調査の対象とする

※明記はされていないが、特定の品目の調査の際にも、品質サブシステムを調査するにあたってはその他1以上のサブシステムも併せて調査する必要があるとの内容であると推定

サブシステム	調査項目
品質	①組織②医薬品製品標準書、医薬部外品製品標準書③文書管理（データインテグリティ（以下「DI」）を含む）④出荷管理⑤変更管理⑥逸脱管理⑦品質情報・品質不良（苦情）⑧自己点検⑨回収処理⑩GMP教育訓練⑪製造販売業者との合意事項（承認事項を含む。）の遵守⑫品質方針・品質目標⑬品質マニュアル⑭製品品質の照査⑮是正措置・予防措置⑯原材料等の供給者管理⑰製造業者等（責任役員）の責任⑱マネジメントレビュー・内部の情報伝達・資源の配分⑲技術移転⑳品質リスクマネジメント㉑外部委託業者管理
構造設備	①手順書・記録書（DIを含む）②図面管理③建屋・施設（作業室含む）及び設備と適格性確認（製造用水・製造設備・空調設備）建物及び施設④設備・機器管理（メンテナンス）⑤コンピュータ管理⑥校正⑦製造用水管理⑧空調管理⑨遮光管理⑩出入り口管理⑪構造躯体管理⑫衛生管理⑬防虫・防そ管理⑭交叉汚染の防止⑮封じ込め措置
製品原料 資材保管等	①手順書・記録書（DIを含む）②受け入れ管理③区分保管管理④表示管理⑤出納管理⑥不合格品管理⑦施設及び設備の適格性確認⑧設備・機器管理⑨校正⑩衛生管理⑪環境管理⑫防虫・防そ管理⑬出荷作業⑭教育訓練
製造 （一般）	①手順書類②製造指図書・記録書管理（DIを含む）③作業前確認④工程管理⑤異物混入・汚染・混同防止⑥設備・機器管理⑦校正⑧動線⑨ゾーニング（区分）⑩防虫・防そ管理⑪作業着管理⑫衛生管理⑬環境管理⑭微生物学的モニタリング⑮バリデーション⑯教育訓練
包装表示	①手順書・記録書（DIを含む）②作業前確認③表示材料管理④工程管理⑤汚染・混同防止⑥施設及び設備の適格性確認⑦設備・機器管理⑧校正⑨衛生管理⑩作業着管理⑪動線⑫ゾーニング（区分）⑬防虫・防そ管理⑭環境管理⑮バリデーション⑯教育訓練
試験検査	①手順書・記録書（DIを含む）②検体採取③施設及び設備の管理④設備・機器管理⑤校正⑥試薬・試液・標準品管理⑦試験用水管理⑧試験動物管理⑨試験検査結果判定・逸脱管理⑩合格ラベル・情報管理⑪参考品・保存品管理⑫衛生管理⑬安定性モニタリング⑭バリデーション（分析法バリデーション）⑮委託試験管理⑯教育訓練⑰試験室環境管理⑱微生物試験管理⑲無菌試験管理

出所：厚生労働省 GMP調査要領の制定について

*：GMP調査要領においては、適合性調査及び立入検査等の総称として「GMP調査」の名称が使用されている

【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国の承認前査察では、商業用の製造に対する準備、申請内容に対する適合性、データインテグリティ監査が主な観点である

①施設の
承認前査察

②施設の
承認後査察

③施設の
監視査察

④施設の
原因究明査察

米国_査察の観点 (1/2)

※②施設の承認後査察の特有の観点については現時点で情報が確認できていない

- 承認前査察においては大きく以下の3つの観点で査察を実施する

観点	内容
商業用の製造に対する準備	<ul style="list-style-type: none"> ■ 施設及び商業用の製造に関するオペレーションを十分にコントロールできるよう設計された品質システムを有しているかを判断する (確認の観点) <ul style="list-style-type: none"> • 製造や試験室に関する変化や逸脱、原薬開発及び医薬品の製造に関連する傾向が十分に評価されている • 原薬や製品のリリースを目的として、成分や加工中の原薬、完成品、容器、施栓系のサンプリング、試験、および評価のための健全で適切なプログラム (サプライヤーの認定プログラムを含む) が確立されている • 申請された製品の汚染や製品による汚染を防ぐために十分な施設と装置のコントロールが行われている • バッチリリース、変化のコントロール、不具合・逸脱・苦情・有害事象の調査ための十分な手順が存在し、これらの情報についてFDAに報告するための手順も存在する • 指示、加工のパラメーター、工程管理の方法等を含むプロセスと製造バッチ記録が実行可能であり、科学的、客観的に正当である
申請内容に対する適合性	<ul style="list-style-type: none"> ■ 製剤や製造、加工方法の検証を行う ■ バッチ記録が申請におけるCMC (化学、製造、コントロール) セクションの記載と一致しているか確認を行う
データインテグリティ監査	<ul style="list-style-type: none"> ■ 施設における、製品に関連する生データの監査と検証を行う (この情報は特に、CDERの評価において、申請において提出されたデータの関連性、正確性、完全性、信頼性を確認するのに役立つ)

【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国の医薬品製造は6つのシステムから構成されており、監視査察、原因究明査察では、品質システムを必須として2システム以上の査察を行う

①施設の
承認前査察

②施設の
承認後査察

③施設の
監視査察

④施設の
原因究明査察

米国_査察の観点 (2/2)

※②施設の承認後査察の特有の観点については現時点で情報が確認できていない

- 以下の6つのうち2以上のシステムの確認を行う。システムのうち品質システム（Quality System）は必須であり、査察の目的に応じて確認するシステムの数異なる
- 各システムの項目について、企業は手順及び手順の結果生じる結果を承認されたものとして書面で残す必要がある。明文化された手順の遵守は、観察を通じて可能な限り検証すべきであり、完成品だけでなく原材料や加工中の原薬も対象となる

システム	内容
品質	<ul style="list-style-type: none"> ■ 全体を通してのcGMPの遵守、内部手順及び仕様を確保するためのシステムであり、品質コントロール部署の全ての確認・承認業務を対象とする <ul style="list-style-type: none"> ・ 変化のコントロール、再加工、バッチリリース、年間の記録確認、評価手順、製品の欠陥に関する評価、返品・回収品の評価等
施設と装置	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医薬品の製造にあたって適切な物理的環境とリソースを提供するための方法と活動を対象とする <ul style="list-style-type: none"> ・ 建物と施設の維持、装置の認証（導入とオペレーション、装置の較正と予防的なメンテナンス、清掃と適切な清掃方法の評価、製品に組み込まれることを想定していない、空気調和設備、圧縮ガスシステム、蒸気システム、水供給システム等の設備等
材料	<ul style="list-style-type: none"> ■ 完成品や、製品に組み込まれる水やガスを含む原料のコントロールのための対策と活動を対象とする <ul style="list-style-type: none"> ・ コンピューター化された在庫管理プロセスや医薬品の保管、出荷コントロール、記録等
製造	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医薬品の製造をコントロールするための方法や活動を対象とする <ul style="list-style-type: none"> ・ バッチの配合、剤形の製造、加工過程におけるサンプリングや試験、プロセスの検証、承認された製造方法の確立、遵守、及び文書化等
包装及び表示	<ul style="list-style-type: none"> ■ 医薬品の包装とラベル表示のための方法と活動を対象とする <ul style="list-style-type: none"> ・ 文書化された手順、ラベルの検査と使用、ラベルの保管と発行、包装とラベリングのオペレーションコントロール、オペレーションの検証等
試験室コントロール	<ul style="list-style-type: none"> ■ 試験室の手順、試験、分析方法の開発、検証、安定性プログラム等に関連する方法と活動を対象とする

出所：FDA Drug Compliance Programs Drug Manufacturing Inspections

【4. 査察・調査の実施方法・内容】欧州では、通常のGMP査察と特定の製品に関連する査察についてそれぞれ観点がまとめられている

①通常のGMP
査察

②特定の製品/
製造工程に
関連する査察

欧州_査察の観点（通常のGMP査察）

- 通常のGMP査察*1では、製造許可の要件を遵守しているかを評価するため、以下の確認を含む

観点

- GMPへの適合性
- 販売許可の遵守
- 品質マネジメント
- 職員
- 建物と設備
- 文書
- 製造
- 品質コントロール
- 受託製造および分析
 - ・ 外注されている業務と、関係者間の責任が明確化されている必要がある。GMPガイドライン遵守の確認のため、契約内容を確認する
- 苦情および回収
 - ・ 苦情の記録と確認のためのシステム及び加盟国内外から回収された医薬品のバッチを確認する
- 自己点検
 - ・ 自己点検を実施するための社内のシステムを確認する

欧州_査察の観点（特定の製品に関連する査察）

- 特定の製品に関連する査察*2では、医薬品の販売申請時に提供された情報が遵守されているかを確認するため、関連する施設や装置、文書の検査を行う。以下の観点が含まれる

観点

- 医薬品の材料
- 容器
- 製造方法
- 有効成分の供給元や性質
- 包装材
- コントロールテスト
- ラベル表示等
 - ※有効成分、添加剤、完成品、ラベル、箱、データシート等のサンプルの収集が行われる場合がある
 - ※通常、特定の製品1つまたは複数のバッチに関連する以下の文書化の確認を含む
 - ・ SOP（標準運用手順書）
 - ・ 製品品質レビュー
 - ・ 製造方式、記録及び指示仕様、サンプル及び成分や出発材料、中間体、完成品の分析方法

出所：EMA Compilation of Union Procedures on Inspections and Exchange of Information

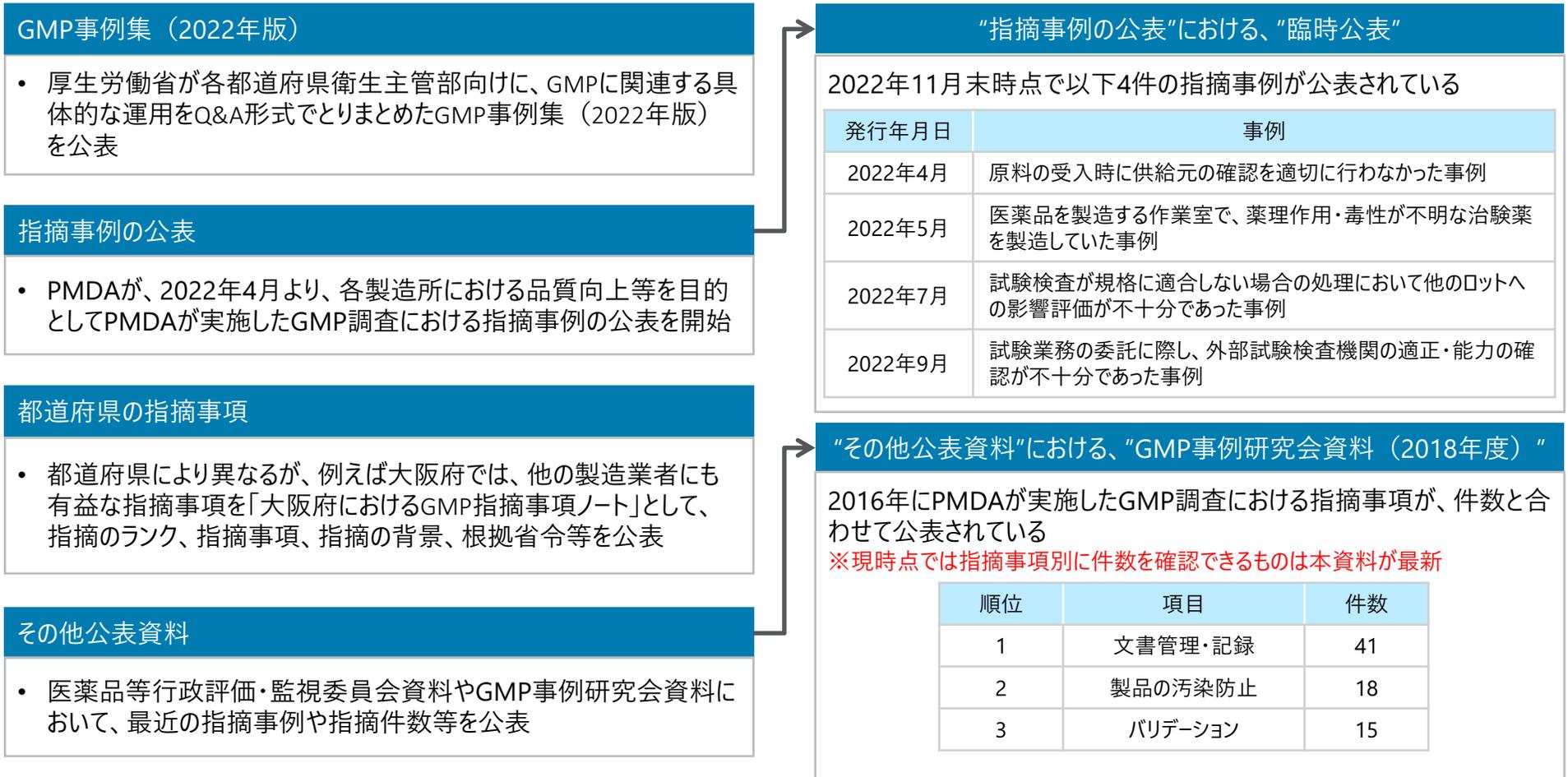
*1：製造許可前に実施されるGMP査察及び許可後に定期的に行われる査察であり、前回の査察で必要とされた是正活動の監視を行うためのフォローアップ査察も包含

*2：特定の製品に関する製造業者の遵守状況に焦点をあてた査察。製品のリコールや通報により1製品、複数の製品、加工手順等々の査察を行う場合もある。定義では“product or process related inspection（特定の製品/製造工程に関連する査察）”と記載されているが、本スライド右側に記載の観点は“product related inspection（特定の製品に関連する査察）”に関するものとしてまとめられているため原文の記載に合わせている

【4. 査察・調査の実施方法・内容】

日本では、GMP調査における指摘事例等が公表されている

日本_違反事例の公表方法及び指摘事項



出所：厚生労働省 事例集 (2022年度版) について、PMDA 医薬品品質管理部からのお知らせ (<https://www.pmda.go.jp/files/000245524.pdf>)、PMDA 品質確保に関する取り組み (<https://www.pmda.go.jp/review-services/gmp-qms-gctp/gmp/0011.html>)、大阪府健康医療部薬務課 大阪府におけるGMP指摘事項ノート、2020年度GMP事例研究会 最近の指導事例と規制の動向 (https://www.jpma.or.jp/information/quality/jirei/pdf/pdf_200909_01.pdf)、第6回 医薬品等行政評価・監視委員会資料 (<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000869784.pdf>)、2018年度GMP事例研究会 GMP省令改正案とPMDA査察の事例及び今後の方向性について (https://www.jpma.or.jp/information/quality/jirei/pdf/pdf_180925_01.pdf)

【4. 査察・調査の実施方法・内容】米国では、FDAが実施した査察結果がFDA HP上で公表されており、査察に関する記録もFDAの判断により一部公表されている

米国_違反事例の公表方法及び指摘事項

査察結果を公表するダッシュボード

- FDA HP上のページ“Inspection”上で、FDAが実施した査察について、査察ID、FDA施設識別子（FEI（FDA Establishment Identifier）Number）、企業名、査察完了日、査察の最終的な分類（OAI、VAI、NAI）、指摘事項（Citation）等を含む査察結果を公表
※但し、“States”によって実施された査察や承認前査察の結果は含まれていないと同ページ上に注意書きされている

国内の査察に関する記録の一部公表

- FDA HP上のページ“ORA Electronic Reading Room”で、ORAが実施した国内査察に関する記録（Form 483、Form 483に対する回答、施設査察報告書等）を一部公表
※FDAの裁量で積極的に公開しているものと、頻繁に要求されるため公開しているものがあり、2022年11月4日時点で2,346件が公表されている
- 公開情報には企業名、記録の日付、FDA施設識別子、記録種別、州、施設種別、公開日が含まれ、個別の記録の確認の他、Excel形式での一覧のダウンロードも可能

海外の査察を含む記録の一部公表

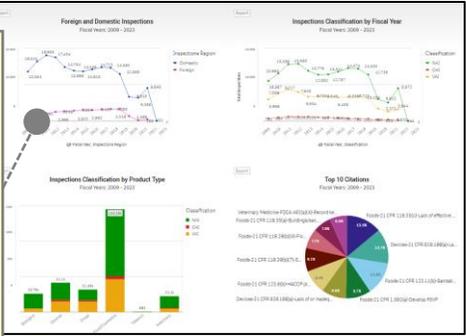
- FDA HP上のページ“Frequently requested or proactively posted compliance records”で、海外の企業を中心として Form 483、施設査察報告書等の記録を一部公表
- 公開情報には記録の日付、FDA施設識別子、企業名、記録種別、国、公開日が含まれ、個別の記録の確認の他、Excel形式での一覧のダウンロードも可能
※2022年11月4日時点で164件が公開されており、日本企業3社の記録も含まれている

“査察結果を公表するダッシュボード”の詳細

- ダッシュボード上では言及が多かった関連規則及び指摘事項のTOP10や、査察件数も可視化されている。データにはGMP査察以外の査察結果も含まれているが、査察年度*や「医薬品」のカテゴリでデータを抽出し、言及が多かった指摘事項や査察件数等を確認することが可能である※監視査察等の分類別での抽出は出来ないものと推定

<ダッシュボードイメージ>

- 下記4点がグラフ表示されている
- 国内外の査察件数
 - 査察分類別件数
 - 製品タイプ別の査察分類件数
 - 言及が多かった関連規則及び指摘事項TOP10



- 2021年度*の医薬品に関する査察において、言及が多かった関連規則及び指摘事項TOP10のうち、CFR211に関連するTOP3を抽出すると下記のとおりとなる**※査察終了時に発行されるFDA Form 483で言及されたものを含むため必ずしも査察の最終的な分類とは紐づいていない**

順位	項目	件数
1	手順の文書化・遵守に関する指摘	52
2	不一致の調査に関する指摘	35
3	科学的に健全な試験室コントロールに関する指摘	30

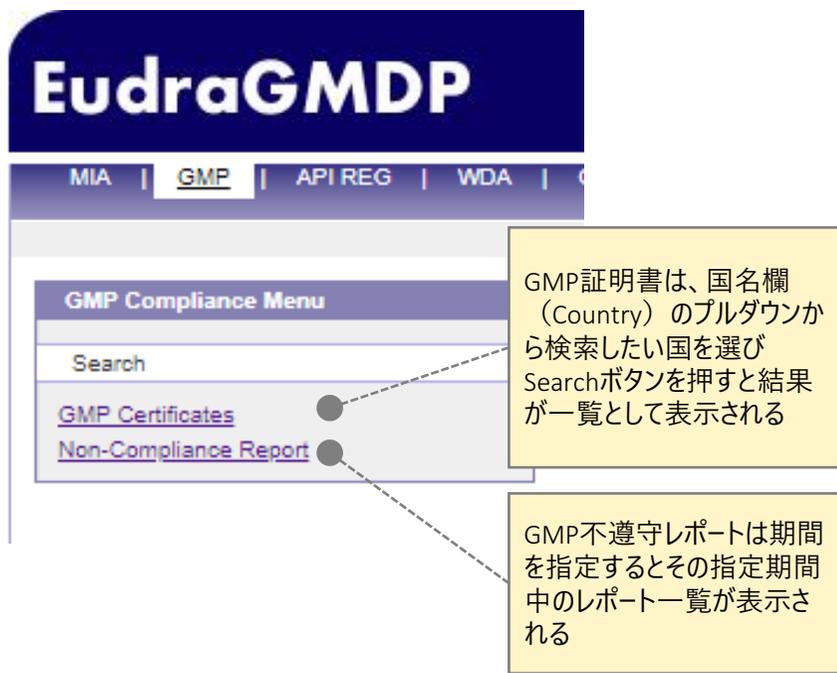
【4. 査察・調査の実施方法・内容】欧州では、EMAのデータベース上で各製造業者のGMP証明書、GMP不遵守レポートのいずれも公表されている

欧州_違反事例の公表方法及び指摘事項

GMP証明書又はGMP不遵守の旨を公表

- EMAがHP上でデータベース“EudraGMDP”を公表しており、各製造業者のGMP証明書、GMP不遵守レポートのいずれも確認可能
※査察分類や事前通告有無での区別はされていない

< EudraGMDP画面イメージ >



“GMP不遵守レポート”のうち、2021年に査察が実施された5件に対する具体的な指摘事項

いずれの事例でも下記のとおり複数の指摘がなされている

※③～⑤は同企業の別々の製造所に対して行われたものであるが、いずれの製造所においても同様にGMPが遵守できていなかった状況が見て取れる

No.	対象	指摘事項
①	A社	過去の交差汚染問題に加え、査察の際に製造プロセスが十分にコントロールされていることを示せなかった
②	B社	重大な指摘事項が3点確認された <ul style="list-style-type: none"> バイオハザードリスクがあるため処分されることとなった血漿ユニットの取り扱いが安全でなかった 血漿管理のために使用されていたITソフトウェアがシステムの複雑性に応じて検証されていなかった 紙ベースの記録が、管理された専用の場所に保管されていなかった
③	C社-施設a	保管と製造のための部屋が適切に分けられていない、ペストコントロールがなされていない、衛生環境が悪い、水供給システムが適切にメンテナンスされていない等多数の不備が発見された
④	C社-施設b	ペストコントロールがなされていない、衛生環境が悪い、適切な温度管理がされていない等多数の不備が発見された
⑤	C社-施設c	保管と製造のための部屋が適切に分けられていない、ペストコントロールがなされていない、衛生環境が悪い、水供給システムが適切にメンテナンスされていない等多数の不備が発見された

出所：EudraGMDP (<http://eudragmdp.ema.europa.eu/inspections/gmpc/index.do>)

參考資料

【参考資料①】

医薬品製造業者等に対する許可等の主体（国内）

（参考） 医薬品製造業者等に対する許可等の主体（国内）

	許可権者	管理基準	管理基準の調査権者
医薬品製造販売業者	都道府県知事	GVP、GQP	都道府県知事
医薬品製造業者 （下記以外）	都道府県知事	GMP	都道府県知事 （新医薬品の承認前及び 承認後初回の定期適合性調査 まではPMDA）
医薬品製造業者 （生物学的製剤、放射性医薬品、細胞培養医薬品等）	厚生労働大臣	GMP	PMDA

出所：厚生労働省 第6回 医薬品等行政評価・監視委員会資料（<https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000869784.pdf>）

【参考資料②】 区分適合性調査のメリット（国内）

