

# 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

技術の進展等に対応した医薬品医療機器等の製造所の  
効率的監査手法のあり方等に関する研究  
(H18-医薬-一般-013)

### 平成19年度分担研究報告書

規制管轄当局のGMP査察に関わる研究：  
GMP査察メモの最終案提案とシステム査察導入への  
課題と提案について

分担研究者 檜山 行雄

平成20年(2008) 4月

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 査察方針・手法の研究

平成 19 年度 分担研究報告書

規制管轄当局のGMP 査察に関わる研究：GMP 査察メモの最終案提案とシステム査察導入への  
課題と提案について

分担研究者 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部 檜山 行雄

行政（規制管轄）当局が行う医薬品GMP 査察（薬事法上のGMP 適合性調査）においては、国際調和を踏まえ、製造所における医薬品品質確保に係わる責任遂行システムを含めた具体的なGMP 査察方法が必要となる。しかし、現在の課題として、調査権者毎に様々なGMP 査察方法が運用されている。そこで、GMP 査察方法の統一化を行い、且つ、平準化・効率化・省力化を目的として本分担研究班は活動した。平成 15 年度と平成 16 年度の研究は、GMP システム査察手法の導入と製造所の評価基準及びGMP 査察（6 サブシステム）の標準化を提案した。平成 17 年度は、GMP 査察運用の効率化のためのシステム査察チェックリスト（以下チェックリスト）の活用を提案した。チェックリストのメリットとしては、関係する規制（政省令・通知等）が明示されており指摘の根拠が明確になったことがあげられる。しかし、一方で、GMP 査察での確認項目が多いなどのデメリットがあった。そこで、平成 18 年度と平成 19 年度の研究は、“実際の調査対象は何か”に視点を置き、チェックリストの“小項目”をグルーピングし纏めて“調査対象”を明確にした、6 サブシステム毎のGMP 査察メモ（以下査察メモ）を作成した。

平成 15 年度からの提案を纏めると、本分担研究班が提案する「システム査察手法」とは、“医薬品のライフサイクルマネジメントの一環として、品質保証システムであるGMP、あるいはこれらを含むQMS（品質マネジメントシステム）について、その妥当性を適格に調査し評価できる”ことを意図しており、その結果として、査察の効率化・省力化を達成するものである。効率化により、リスクの高い事業所への査察資源の適正配分が可能となると考える。また、システム査察においてはチェックリスト使用による妥当性の確保と、査察メモ使用による平準化が達成でき、GMP 査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考える。

一方、本分担研究班が提案するシステム査察手法は、保健医療科学院の薬事衛生管理研修の教材として提供し活用されているが、未だ実践の場で活用されているという調査権者からの情報は少ない。査察担当者からは、システム査察の定義、従来の査察との違いが明確でなく、チェックリストや査察メモの使用方法が解りづらい、限られた時間の中でリストアップされた項目をカバーしきれない等の意見があった。また、行政がおかれている背景もシステム査察導入が進まない要因ではないかと考えた。こうした課題を明確にするため、国内のGMP 査察方法と既にシステム査察手法を導入している海外事例(FDA)等から、システム査察導入への課題を明確にした。

上記、調査した情報等を整理し、システム査察導入に向け、既に通知されている平成 17 年 11 月 30 日（薬食監麻発第 1130002 号）「GMP/QMS 調査要領」と本研究班成果物（チェックリスト・査察メモ）との連携に焦点をあてた研究とした。今後は、GMP/QMS 調査・監視指導整合性検討会（都道府県・機構の調査担当者で構成される）へ、その連携の提案を通じて現れた課題の解決と、査察メモの有効性を確認しながら、システム査察手法導入の推進に寄与したいと考えている。

研究協力者

西畑利明（研究リーダー：参天製薬）、坂本知昭（国立衛研薬品部）、四方田千佳子（国立衛研薬品部）、

柳原義彦（医薬品医療機器総合機構）、長嶋孝司（医薬品医療機器総合機構）

石井勇司（静岡県）、嶋田慎一（大阪府）、栗木雅洋（愛知県）、伊井義則（小野薬品）

原 芳明（ザルリクス）、稲津邦平（ファーマサービスイコマ）、三宅正一（株式会社ベネクス）

竹谷浩一（参天製薬）

## A. 研究目的

医薬品GMP査察（薬事法上のGMP適合性調査）の目的は、“製造所が有効性・安全性・品質を保証するために設計され、承認を取得した製品を恒常的に製造するための構造設備・管理体制を備えていることを確認すると同時に、リスク管理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”ことにある。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、製品の品質確保を図ることができる。更に、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、国際的動向を考慮した手法によるGMP査察が推奨される。

製造物責任法の適用以降、製造供給する製品の品質確保に係わる企業の責任の重大性は一層認識され、現在では製品の品質に係わるリスク管理が必要条件とさえ認識されるようになってきている。ICHにおいてもリスク管理の手法研究・ガイドライン化がなされ、製造業者・製造販売業者にリスク管理の必要性を喚起している。即ち、製品を製造販売する企業はリスク管理に係わるシステムを設定・運用することで、供給する製品の品質を社会に向かって具体的に保証できる。

医薬品の品質保証を産官で達成するためには、適切なGMP査察の遂行は必要であり、GMP査察はリスク管理手法を含め実施することが必要である。リスク管理手法を含めたGMP査察は、製造業者・製造販売業者が自ら構築し、運用しているシステムを調査対象としてGMP査察を遂行することで達成できると考える。

一方で、科学技術の進歩に基づく、製品、製造環境、製造設備、製造工程の多様化した現状においては、製造業者もリスク管理を含めた管理手法をシステム化することなしには、製品の品質保証に対する恒常的な活動を迅速且つ適切に実行することは困難である。

GMP査察へのシステム査察の導入は、産官の相互理解を促進し、“国民に対し定められた品質の医薬品を供給できていることの認識を促し、利益を保証する”という主目的を達成すると考えられる。

本分担研究班は、平成15年度厚生労働科学研究「GMP査察方針・手法の研究」において規制管轄当局（行政）による“GMP査察の方針（GMP査察基本方針と11項目GMP査察方針）”を提案し、改正薬事法に対応すべく“GMP査察の分類と査察プログラム”の提案を行って以降、GMP査察のシステム制度導入に係わるGMP査察チェックリストの研究及びチェックリストに基づく査察メモの研究を行ってきた。

チェックリストはGMP運用システムに組み込むべく省令要求事項（承認要件）及び推奨事項とその根拠を提示し、現存するGMP運用体系の再整理を促すこと、及び適合性調査実施者の査察根拠の確認を促すことを目的とし、昨年度までに作成した。査察メモは実際に査察する上での道具（Tool）としてシステム査察を効率的に実施するために継続して作成を実行してきた。

平成19年度は査察メモの最終案の提案に加え、“システム査察導入の課題”と“従来の査察からの相違点と海外事例を参考に、システム査察実施の提案”の検討を実施した。

## B. 研究方法（研究細目と方法）

### 1. 査察メモの提案（GMP査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”のグルーピング）

GMP査察の道具としての査察メモ作成は“GMPシステム査察制度における構成各システムの定義の提案”と“GMP査察実践に関わるチェックリスト提案”からの継続研究であり、研究方法は、前年度と同じである。

平成17年度の成果であるチェックリストは、

GMP査察項目の根拠としての規制（政省令・通知等）及びその他関連する推奨事項の漏れをなくすことを目的に作成した。その結果として、GMP査察項目の表現方法に違いはあるが、各小項目に類似（重複）した内容がある。更に、チェックリストを用いて記載されている“小項目”の全てを査察で確認することは効率的ではないとの意見が多くあることから、実際のGMP査察で確認する“調査対象”に視点をあて、6サブシステムにおいて中項目毎の小項目につき、互いに類似した内容をグルーピングすることを検討した。

次に、“調査対象”に基づいてグルーピングした項目を査察実施時の“調査項目と確認文書”とした。即ち“調査項目と確認文書”にはチェックリストの複数小項目を含むようにし、査察実施時（査察前のスケジュール作成、査察後の評価・確認）に役立てることを念頭に査察メモを作成した。

一方、チェックリストは要求項目の根拠及びシステム査察での関連性を確認する上で機能を果たし、査察メモと相互に補完しあうことを期待する。

## 2. システム査察導入への課題と提案

研究班として、平成14年よりシステム査察の提案を行い、査察結果の評価方法やチェックリスト及び、査察メモを作成してきた。これら研究成果にも基づき、平成17年11月30日の薬食監麻発第1130002号“GMP/QMS調査要領について”において、システム査察に係る通知も発令されている。

以上のことから、本来GMP査察は、システム査察を導入するべきと考えられるが、現在もシステム査察の導入があまり進んでいないということが聞かれる。

そこで、何故、システム査察が導入されていないのかについて、現在の薬事法・規制の比較整理と、査察担当者からの意見の調査を行い、

その問題点や課題を明らかにして整理する。

また、ベンチマークとして、既にシステム査察が行われている海外事例（FDA）を収集し、今後の研究活動の参考にする。

## C. 研究結果

### 1. 査察メモの提案

#### 1-1. GMP査察時の実際の調査対象を基準としたチェックリストの“小項目”のグルーピング

平成17年度の研究で提案したチェックリストの構成を表1のとおり整理した。この中で、チェックリストの“小項目”は、関連規制及びその他関連する要求事項(推奨事項含む)の漏れをなくすように作成したもので、表現方法は違うが互いに類似した“小項目”内容(要求事項)の重複がある。

表1 チェックリスト(平成17年度)の構成

大項目	中項目	小項目
GMPシステム査察制度で提案した6サブシステム	各サブシステムが包括しなければならない項目	実際のGMP適合性調査での査察事項

実際のGMP査察での“査察対象”に基づき、表1の“小項目”で互いに類似した内容（要求事項）をグルーピングした。チェックリストの小項目から、本研究でのGMP査察対象項目への検討のプロセスを表2に示す。本研究では表2に示したプロセスにより設定したGMP査察対象項目に基づき、実際のGMP査察用として、査察メモを提案した。

表2 GMP査察対象項目とチェックリストの小項目との関係

査察対象項目 ←	グループिंग ←	小項目
実際に GMP 適合性調査で確認する“調査項目”を明確にする	互いに類似した内容(要求事項)をグループिंगし纏める	実際の GMP 適合性調査の調査事項

※6 サブシステムの中項目ごとにまとめる。

※大項目と中項目記載内容は変更しない。

## 1-2. 査察メモ (6 サブシステム毎)

本研究結果として、6 サブシステム毎の査察メモ (平成 18 年度に提案した管理監督システム(品質システム)の再検討含む) の検討・作成を行い、査察メモを提案する(添付資料 6)。グループング手法を用いて作成した査察メモには、根拠条項に基づいて作成したチェックリストの小項目との関連を纏め、GMP 適合性調査で確認する“調査項目”ごとに明確にした。その内容の確認を容易にするため、GMP 査察対象毎に、関連するチェックリストの小項目番号を記載した。査察メモには、調査上で確認すべき重要な“確認文書”についても記載した。

欄外には、GMP 査察で確認すべき特記事項があると判断した中項目については、特記事項の内容を注釈として記載し、GMP 査察の整合性を図った。

システム毎の査察メモの編集においては、表紙目次下の注に以下の点を掲載し利便性を図った。

1) GMP 省令など要件である項目と製剤 GMP 指針その他ガイダンスによる推奨事項の区別が容易になるように説明を加えた。

2) チェックリストとの関係の説明を加えた。すなわち、各サブシステムの各中項目についての査察メモの表の右欄に設けた「小項目」の番号は、該当中項目のチェックリストの表の左欄に設けた「小項目」の番号を表している旨の説明を加えた。これにより、小項目を介してチェックリストを参照することにより査察メモで

示した「確認項目」を調査する根拠の確認を容易にすることを図った。

3) 査察メモの狙いを記載した。

## 3. システム査察導入への課題と提案

1) 海外事例 (FDA) の調査整理 :

FDA (CDER Compliance) 査察管理部門への訪問 (2007 年 10 月 1 日 訪問者 檜山行雄 : Office of Compliance - Director: Deborah Autor, 人員約 130 名、メリーランド州、ロックビル地区-) で得られたルーチン (Surveillance) GMP 査察、承認前 GMP 査察 (PAI: Pre-Approval Inspection)、リスクマネジメントに基づく査察計画についての概略情報 (添付資料 1、2、3 のスライド参照) は次の通りである。

ルーチン (Surveillance) GMP 査察においては GMP への適合を“システム”により査察を行う。システム査察は、GMP 規制からの要件を自然な整理・グループ分けをする利点があり、製造所へ対するアクションの基礎となる。又、システム査察下では簡略査察が可能となり、又、一つのシステムでの欠陥は他のシステムの欠陥を示唆するので、他のシステムの査察の程度を調整することが可能となる。ルーチン査察のシステム査察においては、実際の査察は品目を選んだ上で行われる。品目の選択は事業所の担当査察官に任されている。どのような品目が選択されたかは集計し解析され、一般に、高度技術を用いた複雑な品目か、無菌製剤など製造工程におけるリスクの高いものが選ばれる傾向が強い。

承認前 GMP 査察 (PAI) は品目の承認は GMP の遵守が適切であることが確認できたときのみ与えられるとの米国薬事法 (FD&CA) の規定に基づくものである。PAI における査察担当の役割は GMP 遵守の確認、申請データの確認、承認に影響を与えかねないその他の情報の報告である。2003 年までのルールでは、新薬 (NCE)

後発トップ 200 品目などの条件に基づき、自動的に行ってきたが、現在は、当該事業所の最新の状況・GMP 遵守の成績などに基づき PAI の必要性が決められる弾力性のあるルールへ変更された。PAI であってもシステム査察を適用する。品目を通じ査察を実施するが結果はシステムの評価に帰結させる。

『品目を通じ査察を実施するが、事業所の評価はシステムの評価に帰結させる。』という原則は、今回の訪問中に FDA の応対者が一貫し強調していた。

ICH Q9 のラポーターも務めた Gregg Claycamp 氏から、『リスクマネジメントに基づく査察業務計画』について（添付資料 3）説明を受けた。この業務体系はルーチン査察の実施先選定に 2005 年から用いられている。リスクスコアの高い順に選定される。事業所のリスク要因には、Facility, Outdated Information, Product, Process の 4 つを採用し、点数化（リスクスコア）する。その結果、点数の高い順に、必ず査察を実施する製造所（Tier 1）を CDER が選択し査察担当部署（ORA）に実施を指示する。それに続くリスクが相対的に低いとされた事業所（Tier2）への実施は査察担当部署に判断を任せる。製造所に割り付けた点数に対し査察結果を定期的に照査することにより査察の実効性を評価するとともに、リスクアセスメント手法を調整し、業務体系の改善に役立てている。

2) 現在行われている、以下の GMP 査察について比較：

①薬事法（第 14 条第 1 項及び第 6 項）と GMP 省令第 3 条

②GMP 等運用通知

薬食監麻発第 0330001 号（H17 年 3 月 30 日）

③GMP 等調査要領

薬食監麻発第 1130002 号（H17 年 11 月 30 日）

④システム査察（研究班）

⑤海外事例（FDA）

※比較項目は、“査察目的・査察方法・評価目的・

評価方法・纏め方・課題／その他など”である。

※比較結果は前記①～⑤比較調査結果を、添付資料 4 に纏めた。

3) 査察担当者への調査結果からの課題—地方庁（GMP 査察権者）の立場からの問題点：

【意見】システム査察を実施する場合には、GMP/QMS 調査要領の記載内容だけでは、具体性に欠け、より効率的で整合性のとれた査察を実施することが困難と感じている。以下に上記通知および研究班の成果物に関連する懸念をリストする。

- ・ サブシステム毎の適合性評価基準がないこと。
- ・ 各サブシステムの内容が GMP 省令要求事項の条項の羅列のみであること。
- ・ 「管理監督システム」について、省令及び調査要領に定義の記載がないこと。
- ・ 厚生労働科学研究の報告書そのまま読んでも理解しにくいこと。
- ・ 研究班作成のチェックリストに省令要求事項（承認要件）と推奨事項が含まれていること。
- ・ 査察メモ（チェックリスト）を用いた査察手法が記載されていないこと。

4) 課題解決のための提案：

【提案】全国の GMP 査察内容の整合化を図る観点から、システム査察の評価基準の明確化および実施へ向けてのガイドが求められている。対策としては、システム査察に関する解説の作成や通知発出（調査要領の改訂等）が必要であると考えられる。

- ・ GMP 調査権者（全国 47 都道府県及び総合機構）が実施する GMP 調査の質、透明性、合理性の向上を図るためには、GMP 調査権者を対象とした解説の作成や調査要領の改正が必要と考える。GMP 調査権者を対象とした解説を調査権者の意見を取り入れながら作成する必要がある。
- ・ 整合性検討会（厚生労働省監視指導麻薬対

策課) から研究班の成果物に対する意見を求めることも有益と考える。

- ・ システム査察の導入を助けるために、システム査察手法を用いたシミュレーションによる確認を行う。最終的には合同模擬査察(「システム査察バージョン」(厚生労働省監視指導麻薬対策課))の実施も有効である。
- ・ 査察での観察項目に関する品質へのリスクについての評価能力を高めるような研修が重要と考える。

## D. 考察

### 1. 査察メモの提案

本研究では、サブシステム毎に査察メモを提案しており、GMP査察に際しては、平成17年度提案したチェックリストの使用により妥当性の確保と、査察メモの使用により平準化が得られると考える。

### 2. システム査察の導入への課題と提案

今回の調査の結果から、システム査察の移導入に際して関係する制度の整備(業務フロー)が必要と考える。今後の活動として、整合性検討会に対し、本研究の提案を示し、共通意識のもとその課題を達成し、システム査察導入の推進に寄与したいと考える。

今後は、サブシステム毎の査察メモの検討・作成後、試用及び実際の使用による経験を積み、チェックリストと査察メモの調整を行う必要がある。それらを通して、査察メモの精度の確認と修正による向上を図る予定である。

## E. 結論

本年度(平成19年度)は、査察メモの作成とシステム査察導入への課題と提案の研究を行った。

平成20年度はシステム査察の解説・手引き書を作成した上で、シミュレーションを実施し、チェックリスト/査察メモ等の実効性と有効性を確認する予定である。また、システム査察導

入への課題と提案については、整合性検討会へ提案し、支持を受けながらシステム査察導入へ検討を続け、来年度も継続研究とする。

本分担研究班が、平成15年度から平成19年度の班研究を通し提案してきた「システム査察方法」とは、“医薬品のライフサイクルマネジメントの一環として、品質保証システムであるGMP、あるいはこれらを包含するQMS(品質マネジメントシステム)について、その妥当性を適格に調査し評価できる”ことを意図しており、査察の効率化・省力化を達成するものである。この効率化により、リスクの高い事業所(前回の査察から年月が経っている、査察結果がおもわしくない、製品が複雑である、製造プロセスが複雑であるなど)へ重点的に査察資源が配分できるものとする。

また、システム査察によれば、チェックリストおよび査察メモの相互補完的使用により平準化が達成でき、査察本来の目的である企業における品質システムの向上に貢献できると考えられる。

## F. 健康被害情報

なし

## G. 研究発表

1. 三宅正一, 稲津邦平, 伊井義則, 竹谷浩一, 西畑利明, 檜山行雄: GMP適合性調査のシステム査察に基づくチェックリストの解説. PHARM TECH JAPAN 23(5), 773-785 (2007)
2. 伊井義則: システム査察について, PHARM TECH JAPAN .23 (11) 37-43 (2007)

## H. 知的財産件の出願・登録状況

なし

## 添付資料

1. FDA情報(添付資料1, 2, 3)

2. 比較調査結果 (添付資料4)
3. 添付資料 5
  1. GMP査察メモ：管理監督システム (品質システム) バージョン3.1
  2. GMP査察メモ：構造設備システム バージョン2.1
  3. GMP査察メモ：製品原料材料保管等システム バージョン2.1
  4. GMP査察メモ：包装・表示システム バージョン2.1
  5. GMP査察メモ：試験検査システム バージョン2.1
  6. GMP査察メモ：製造システム(一般) バージョン2.1
  7. GMP査察メモ：製造システム(無菌) バージョン2.1
  8. GMP査察メモ：製造システム(生物由来) バージョン2.1
  9. GMP査察メモ：製造システム(放射性) バージョン2.1

#### 参考文献

厚生労働省令第 179 号 (平成 16 年 12 月 24 日)：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  
改正薬事法施行令及び施行規則(案)の要点について (平成 16 年 2 月 20 日 「改正薬事法の施行に関する説明会—政省令の内容を中心として—」 日本製薬団体連合会薬事法改正プロジェクト説明会資料)  
厚生労働科学研究 “医薬品の最新の品質管理システムのあり方・手法に関する研究”、平成 14 年度  
厚生労働科学研究 “品質保証システムに関わる研究” (平成 14 年度)  
厚生労働科学研究 「GMP 査察方針・手法の研究：規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究」 (平成 15 年度)  
厚生労働科学研究 「GMP 査察方針・手法の研

究：規制管轄当局の GMP 査察ガイドライン案の研究—GMP 査察のシステム制度と書面調査基準」 (平成 16 年度)

厚生労働科学研究 「医薬品の最新の品質システムのあり方・手法に関する研究：医薬品製剤 GMP ガイドライン」 (平成 16 年度)

厚生労働科学研究 「GMP 査察に関わる研究：システム査察制度の実施基準と GMP 査察のチェックリスト提案」 (平成 17 年度)

厚生労働科学研究 「GMP 査察に関わる研究：査察プロセスを簡便にするための GMP 査察メモの検討」 (平成 18 年度)

薬食監麻発第 0330001 号 “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”、厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課、平成 17 年 3 月 30 日

薬食監麻発第 1130002 号 “GMP/QMS 調査要領について”、厚生労働省医薬品食品局監視指導・麻薬対策課、平成 17 年 11 月 30 日

21 CFR Part 210-211 Current Good Manufacturing Practice Final Rule 1978 Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7536.002 “Drug Manufacturing Inspections” Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7346.832 “Pre-Approval Inspections/Investigations” Food and Drug Administration

Compliance Program Guidance Manual Program 7346.843 “Post-Approval Audit Inspections” Food and Drug Administration

Compliance Policy Guides 7151.01 “Inspectional Authority; Refusal to Permit Inspection”

Compliance Policy Guides 7153.01



“Inspection of Firms when Legal Action is Pending”

Compliance Policy Guides 7151.02 “FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections”

Compliance Policy Guides 7150.13 “Use of Microfiche and/or Microfilm for Method of Records Retention”

FDA/ORR Compliance Policy Guides Chapter 1 Subchapter 130 Inspections(上記 7151.01、7153.01、7151.02、及び 7150.13 に相当)  
Office of Regulatory Affairs, Food and Drug Administration


Investigational Operations Manual Chapter 5 “Establishment Inspection” Food and Drug Administration

EudraLex Volume 4 Medicinal Products for Human and Veterinary Use: Good Manufacturing Practices (EU-GMP)


ISO9000:2000 “Quality management systems - Fundamentals and vocabulary”

ISO9001:2000 “Quality management systems - Requirements”

**Overview of the Pre-Approval Inspection (PAI) Process**



Alicia M. Mozzachio, Consumer Safety Officer  
International Compliance Team (ICT)  
Division of Manufacturing & Product Quality  
Office of Compliance  
Center for Drug Evaluation & Research (CDER)



1

---

---

---


---

---

---


---

---



**Agenda**

- Overview of the Pre-Approval Inspection (PAI) Program
- Roles of reviewers, field offices and CDER's Office of Compliance
- Past, Present and Future PAI Inspection Strategies



2

---

---

---


---

---

---

---

---



**PAI Program Overview**

- The Food, Drug and Cosmetic (FD&C) Act provides that FDA may approve a New Drug Application (NDA) or an Abbreviated New Drug Application (ANDA) only if the method used in, and the facilities and controls used for, the manufacture, processing, packaging, and testing of the drug are found adequate to ensure and preserve its identity, strength, quality and purity.

3

---

---

---


---

---

---

---

---



### Objectives of Pre-Approval Inspection Program

- Assure applications are not approved if the applicant has not demonstrated ability to operate with integrity and in compliance with current GMPs
- Assure adherence to application commitments (facilities, equipment and controls)
- Assure the authenticity and accuracy of data submitted in applications

4

---

---

---


---

---

---


---

---



### CDER Reviewer's Role

- Reviews data submitted in application
- Assists in establishing specifications for manufacture and control based on submitted data



5

---

---

---


---

---

---


---

---



### District's Role

- Conducts inspections of manufacturing sites referenced in applications to
  - Assure CGMP compliance
  - Verify authenticity/accuracy of data in applications
  - Report other data which may impact approval of applications



6

---

---

---


---

---


---

---

---



### Office of Compliance's Role



- Serves as liaison between field offices and review offices
  - Receives and processes inspection requests
  - Monitors status of inspections
  - Reviews reports/recommendations
  - Forwards final recommendations to review offices

7

---

---

---


---

---

---

---

---



### New and Generic Drug Manufacturing Team HFD-323

- Serves as liaison between CDER review divisions and ORA field offices
- Conducts CGMP evaluations of domestic establishments listed in applications
- Issues assignments and monitors inspections
- Monitors PDUFA timeframes and generic goal dates

8

---

---

---


---

---

---

---

---



### International Compliance Team HFD-325

- Serves as compliance branch for overseas inspections of human drug product and API manufacturers
- Reviews inspection reports and conducts CGMP evaluations of foreign establishments listed in applications
- Initiates regulatory actions in the foreign arena
- Assists in developing cooperation agreements with foreign governments

9

---

---

---


---


---

---

---

---

 Pre-Approval Inspection  
Strategies



10

---

---

---


---

---

---

---

---

 Pre-Approval Inspection  
Strategy- Past

- Were assigned in every instance for:
  - Narrow therapeutic drugs
  - New chemical entities
  - Generic version of top 200 drugs
  - CGMP status is greater than 2 years
  - First application for applicant holder
  - First generic version
  - HQ review finds discrepancies that warrant inspection

11

2003年以前の検査対象

---

---

---


---

---

---

---

---

 Pre-Approval Inspection Strategy  
- Present

- PAI program changes effective September 2003
  - Eliminated mandatory inspection categories for
    - Generic versions of the top 200 prescription drugs
    - Narrow therapeutic drugs

12

---

---

---

---


---

---

---

---

2003 changes

 **Pre-Approval Inspection Strategy**  
- Present

- PAI program changes (continued)
  - Divides inspection requests into 2 categories:
    - "Regularly Prompt a Request from CDER"
    - "Potential Inspection Categories for District Decision"

13

---

---

---


---

---

---

---

---

 **Pre-Approval Inspection Strategy**  
- Present

- Regularly Prompt a Request from CDER:
  - New molecular entities (includes drug product/API)
  - Priority NDAs
  - First application filed by an applicant
  - For cause inspection

14

---

---

---


---

---

---

---

---

 **Pre-Approval Inspection Strategy**  
- Present

- Regularly Prompt a Request from CDER:
  - For original applications, if current CGMP status is unacceptable or greater than 2 years
  - Certain pre-approval supplements (site change or major construction) if CGMP status is unacceptable
  - Treatment Investigational New Drugs (INDs)
  - Clinical supplies manufacturer if warranted to protect patients or public health

15

---

---

---

---

---


---

---

---

特別な New 8 子場合

□ New ?



**Pre-Approval Inspection Strategy  
- Present**

- Potential Inspection Categories for District Decision
  - Other standard NDAs and supplements beyond those assigned by CDER
  - Inspectional audits above and beyond those which are specifically assigned by headquarters

16

---

---

---


---

---

---

---

---



**Pre-Approval Inspection Strategy  
- Present**

- Reasons for changes:
  - Provide FDA field offices with greater flexibility in determining if a PAI is necessary, based on most current knowledge and CGMP status of an establishment
  - Encourage more field involvement with selection of firms and applications for inspection
  - Leverage our inspectional resources, where practical, for post approval and/or CGMP coverage

17

---

---

---


---

---

---

---

---



**Pre-Approval Inspection Strategy -  
Present**

- Decrease of PAI's allows resources to be used for
  - Systematic CGMP inspections
  - Examination of post approval experiences (change control, filed supplements etc) as well as other district priorities

18

---

---

---


---

---

---

---

---

 **Pre-Approval Inspection Strategy**  
- Future

- Reflect recommendations of Agency's CGMPs for the 21<sup>st</sup> Century Initiative
- Enhance communications between CDER review divisions, CDER Office of Compliance, and ORA District Offices on application specific issues
- Address the roles of the Pharmaceutical Inspectorate and center specialists on inspections
- Incorporating risk-based concepts in inspections and sample collections

19

---

---

---


---

---


---

---

---

 **Pre-Approval Inspection Strategy**  
- Future

- Other changes under consideration:
  - Customize scope and depth of pre-approval inspection based on the specific circumstances or reasons for PAI
  - Clarify roles and responsibilities of CDER and ORA in the drug approval process



20

---

---

---

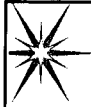
---

---

---

---

---

 **Summary**

- PAI program has evolved to meet 21<sup>st</sup> century needs
- Latest revisions should help reduce the number of pre-approval inspections
- Additional changes planned to incorporate more risk-based approaches to the assignment and conduct of pre-approval inspections

21

---

---

---

---

---

---

---

---





References/Acknowledgements

- Title 21 Code of Federal Regulations  
210/211
- Pre-Approval Inspections – C.P. 7346.832
- Edwin Rivera Martinez, Chief,  
Investigations and Pre-Approval Compliance  
Branch
- Sharon Thoma, National Expert,  
Division of Field Investigations

22

---

---

---

---

---

---

---

---

## 比較調査結果

査察方法 比較項目	薬事法 第14条第1項及 び第6項 と、GMP省令 第3条	GMP等 運用通知 薬食監麻発第 0330001号 H17年3月30日	GMP等 調査要領 薬食監麻発第 1130002号 H17年11月30日	システム査察 (研究班)	海外事例 FDA (システム査察)
査察目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムの確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムの確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムの確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムの確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムの確認</li> </ul>
査察方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>品目毎</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>品目毎</li> <li>品目を纏めてもよい</li> <li>6システム毎</li> <li>許可期間内に複数の部分の調査をあわせてサブシステム一通りをカバーしてもよい</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>6システム毎</li> <li>調査権者が品目を選定する</li> <li>査察メモ使用、チェックリスト使用を推奨</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>システム査察</li> <li>6システム毎(フル査察と簡略査察がある)</li> <li>品目を通じ査察を実施し、評価はシステムに帰結させる</li> </ul>	
評価目的	<ul style="list-style-type: none"> <li>条項別適合状況进行评估する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>条項別適合状況进行评估する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムのパフォーマンス进行评估する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムのパフォーマンス进行评估する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GMPシステムのパフォーマンス进行评估する</li> </ul>
評価方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>適合性評価基準に従う</li> <li>GMP省令等の条項毎に従う</li> </ul>			<ul style="list-style-type: none"> <li>システム毎の基準を提案している</li> </ul>	システムの評価を通じ当該査察結果の判断を行う
纏め方	<ul style="list-style-type: none"> <li>個別の指摘事項による</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>個別の指摘事項による</li> <li>各不備の程度ごとにサブシステムの順に記載する</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>システム毎</li> <li>事業所の格付けが出来る</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>システム毎</li> <li>事業所の格付けが出来る</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>個別の指摘事項をシステム毎に纏める</li> <li>結果のデータベース化</li> </ul>
課題／その他など	<ol style="list-style-type: none"> <li>薬事法では、査察は品目毎となっている</li> <li>査察方法(全国)は統一化されているが、調査対象の確認文書等の詳細は規定されていない</li> <li>定期調査等で調査対象品目が多い場合に品目全ての査察実施は難しい</li> <li>品目毎の査察が要求されているが、定期調査等では代表品目で行っていることが多い</li> </ol>	<ul style="list-style-type: none"> <li>評価方法、評価基準の記載は特に無い</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>システム査察の導入が進まない</li> <li>GMPには管理監督の文言は無い</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>システム査察用に適合性評価基準を作成すると、現行の適合性評価基準との整合性を図る必要がある</li> <li>査察メモで確認文書等が明確になり、統一した査察方法ができる</li> <li>医薬品のライフサイクルにおける品質保証システムの妥当性が確認できる</li> <li>効率化ができる</li> </ol> 例えば事業所の格付けができ、資源配分が明確になる	<ol style="list-style-type: none"> <li>システム査察用に適合性評価基準を作成すると、現行の適合性評価基準との整合性を図る必要がある</li> <li>査察メモで確認文書等が明確になり、統一した査察方法ができる</li> <li>医薬品のライフサイクルにおける品質保証システムの妥当性が確認できる</li> <li>効率化ができる</li> <li>査察実施者の教育訓練とセットでないと実効は上がらない</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>システム査察(事業所・品目など)は、専門家による、リスクマネジメントで運用管理されている</li> <li>リスクマネジメントを行っており、全てのPAI査察が自動的に実施されるわけではない</li> </ol> 特記事項: FDAは1回の査察にかかる時間が長い