

# 製薬業界の意見 (GMP調査制度)

検討会構成員 柏谷祐司

日本製薬工業協会 薬事委員会 委員長

# 本検討会において議論したい 課題に対する解決の方向性

## 1. 製造方法（規格及び試験方法等を含む）を変更する手続き制度

- ✓ 欧米を参考に3段階様の変更手続き制度の導入
- ✓ 届出後短期間で手続区分及び変更内容の妥当性が確認される制度へ
- ✓ 承認時に将来の変更手続き区分を決めるのではなく、欧米と同様に蓄積された製造実績や知識に拠るリスクベースの考え方を取り入れた変更時に手続区分が選択できる仕組みの導入

## 2. GMP適合性調査制度

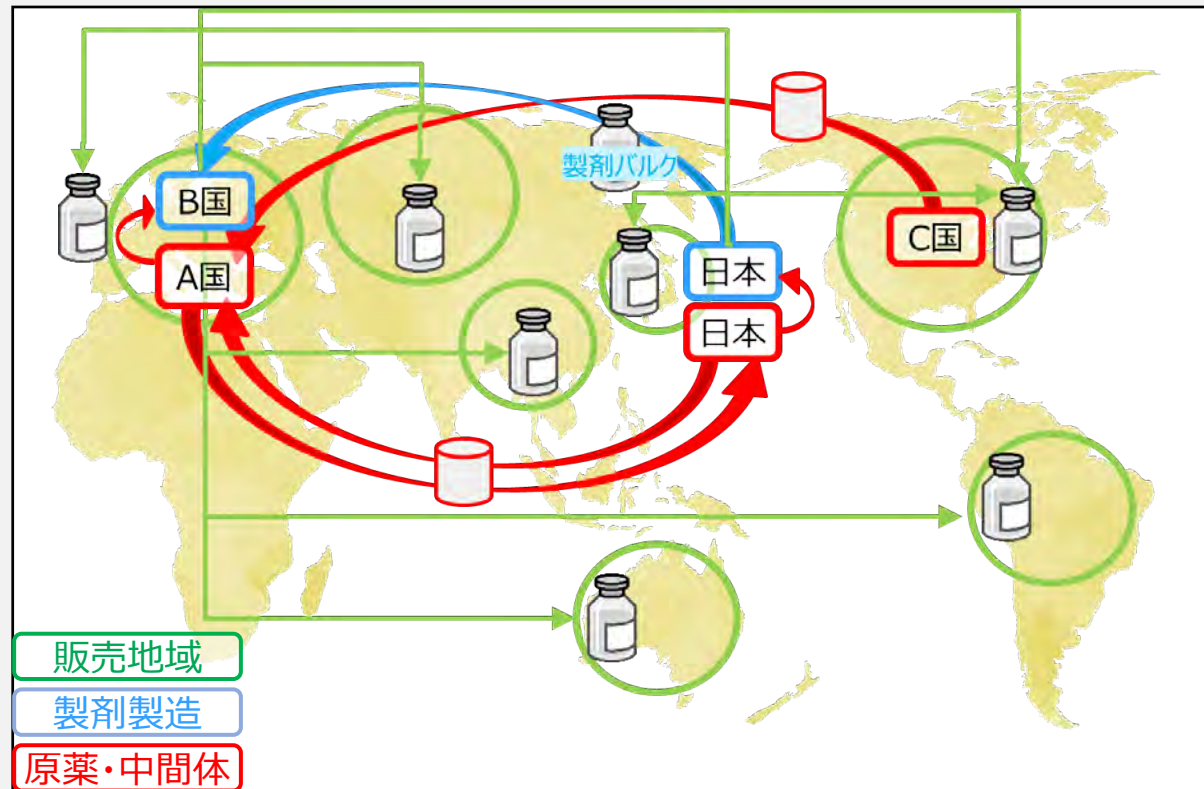
- ✓ 承認申請時（一変申請を含む）は調査要否を当局がリスク（製造所、品目や製造工程等）に基づいて判断し決定した製造所を調査する方式へ
- ✓ 5年毎の定期調査を廃止し、製造所のリスクに応じた頻度で実地による調査へ
- ✓ 品目の承認申請や変更手続きのタイムラインへ影響しない製造所単位の調査制度へ

## 3. 局方

- ✓ 欧米局方（USP、Ph.Eur.）を日局と同等の局方として受入れ

**障壁となり得る他国との法・制度の違いを解消  
更なる品質確保のための制度を総合的に整理**

# サプライチェーンのグローバル化



第13回レギュラトリーサイエンス学会学術大会：眞鍋淳氏 特別講演の資料より

- 2002年薬事法改正以降、日本に供給される原薬、製剤の製造は、内資/外資、先発/後発ともに委託化が進み、医薬品製造はグローバルへ展開
- 各製造所の設備を用いて製造される製品の製造方法は一つ。出来上がる製品も一つ。
  - ✓ 日本では承認取得には、その物の製造所は国内外問わず全てGMP調査を受けなければならない、また承認後5年毎に調査を受けなければならないと薬機法で規定。
  - ✓ PIC/S等によりGMP基準・調査手法は世界共通化の方向へ。

# GMP適合性調査

## —日本と欧米の制度の比較—

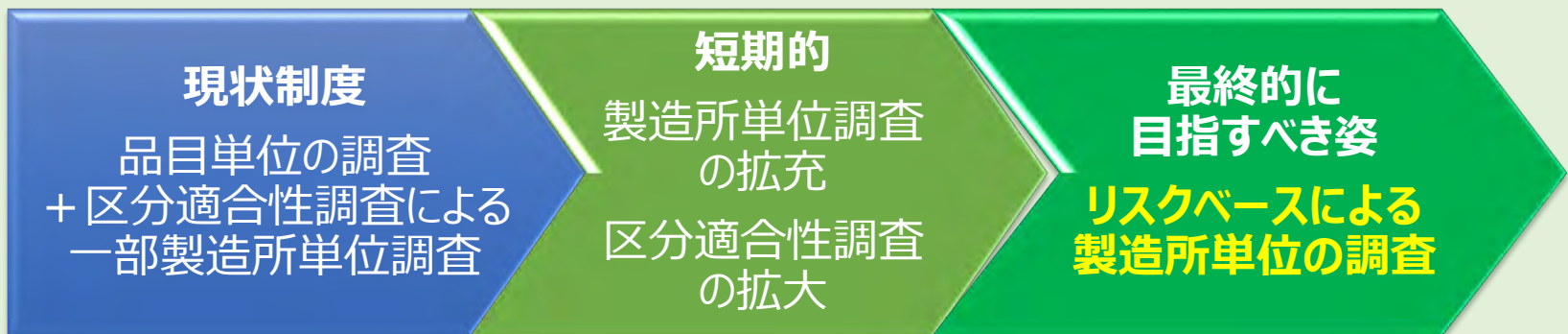
	日本（品目単位）	欧米（製造所単位）
調査機会	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認前（品目関連の全製造所）</li> <li>5年毎（品目関連の全製造所）</li> <li>69条立入検査（当局判断）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>承認前（品目関連当局選定製造所）</li> <li>定期（製造所毎当局判断による頻度）</li> <li>For-cause（当局判断）</li> </ul>
調査申請制度	<ul style="list-style-type: none"> <li>製造販売業者：承認前並びに定期GMP調査でも調査申請が必要</li> <li>製造業者：任意で行う区分適合性調査も申請が必要</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>欧米には「調査申請」する制度はない。</li> </ul>
調査方式	<ul style="list-style-type: none"> <li>PMDAは書面調査が大多数</li> <li>地方庁は実地調査が多数と考えられる</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>実地調査が基本。</li> <li>書面調査はほとんど行われていない。</li> </ul>
事前通告の有無	<ul style="list-style-type: none"> <li>申請に基づく調査が中心のため事前通告があるケースがほとんど。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>米国は国内製造所に対して事前通告なしでの調査が多い。</li> </ul>

### ● 日本式の品目単位の調査

- 1つの承認申請品目に係る全ての製造所に対する調査が実施される（承認申請時(一変含む)/5年毎）。
- 「書面による調査又は実地の調査を受けなければならない」ことが要求のため実地だけでなく書面調査も活用される。PMDAは外国製造所の調査も上記基準で行うため書面調査が多くなる。
- 各品目の承認申請書に頻繁に記載される製造所（例えば多品目を製造している製造所）が、高頻度で調査を受けることになる（短期間に繰り返し調査が行われることもある）。一方、取扱い品目が少なく、承認申請書に記載される機会が少ない製造所は調査機会が少なくなる制度である。
- リスクベースによる製造所単位の欧米の調査制度と異なり、日本の品目単位の調査制度では、製造所が調査を受けた経験や製造工程リスクまた品目リスクなどが調査実施の要否判断に反映されにくい。

# GMP調査制度の課題解決に対する提案

- 国内製造所に対する調査を強化するとともに、PIC/S等の規制当局間国際協調を推し進め、国内外を問わず、リスクが低い製造所への調査頻度を適正化し、リスクが高いと考えられる製造所に高頻度の実地による調査が出来る制度を目指すべきではないか。
  - ✓ リスクの高い製造所に対して当局判断により高頻度で実地の調査が出来る制度とする事は、品質事案の再発防止ひいては安定供給の課題解決につながるのではないかと。
  - ✓ 変更内容に応じて製造所のGMP調査の要否判断をすることが可能となるため、変更申請の審査期間短縮にも寄与する。



品目単位の調査からリスクベースの製造所単位の調査へ

# 參考資料

# まとめ：本邦の品質に係る薬事制度

## 【背景】

- 医薬品産業のサプライチェーンは、国内にとどまらず世界中に広がっている。
- 品質に関して他国と異なる日本に特化した薬事制度があり、市販後の変更管理や製品品質の確保における複数の課題の原因となっている。

## 【日本の現状：課題】

- 承認事項：日本だけ最初に変更区分が決まっている。
- 変更手続き：手続き区分が2段階（一部変更承認申請/軽微変更届出）のみ。
- GMP調査：調査頻度が製造所の調査実績やリスクに依存しない（無通告査察を除く）。
- 欧米局方収載品の取扱い：他国の局方収載品であっても、試験の手順を詳細に書き下す記載形式

## 【目指すべき姿】

- 現状の制度（他国との違い：過剰/過小）に、新たな制度を上乗せするのではなく、根本から見直し、究極に目指すべき姿を検討して適切な制度とする。

## 【目指すべき姿に近づけるために日本で出来ること】

- 承認事項：承認時に変更区分を決めるのではなく、変更時のリスク評価で変更区分を決める  
欧米方式へ
- 変更手続き：国際整合性を踏まえた変更手続き制度を導入する。
- GMP調査：承認申請時は調査要否を当局がリスクに基づいて判断し決定した対象を調査する方式へ  
5年の定期調査を廃止し、製造所のリスクに応じた頻度での実地による調査へ
- 欧米局方収載品の取扱い：欧米局方の受入れ

# 日本の独自制度から生じる問題-詳細-

## 1. 製造方法（規格及び試験方法等を含む）を変更する手続き制度

- 変更届出制度は、届出直後に変更の妥当性確認が行われなため、手続き間違いによる品質事案の発生を防ぐことが出来ない。また、変更届時と数年後に行われる変更の妥当性確認時で科学の進歩や見解の変化により、届出が不適切と判断されてしまう場合がある。

参考) 欧米は、高中低リスクの4区分

日本の変更届出制度と同等制度とされている欧米の中低リスク変更のための届出手続きには、その手続きを行った際に手続きカテゴリと変更内容の妥当性を当局が短時間で判断・審査が完了する仕組みがある。

### 承認事項（特に製造方法）

- 助詞を含め一言一句が承認事項となっている。ヒューマンエラーによる「誤記」も承認書の齟齬と扱われ、修正するためにも薬事手続きを経る必要がある。（日本と欧米の製造方法の記載量・内容に特徴的な差はない）
- 承認申請時のリスク評価に基づき設定された、将来変更時の手続き区分を示す独特の記号を付すため、変更時点のリスク評価により変更レベルが判断される欧米の変更手続きと異なる場合がある。
- 同じ変更でも日本の方が時間と手間がかかる対応が発生することがあり、出荷時期の予見性が低くなり、安定供給に影響がでる

## 2. GMP適合性調査制度

- 製造所のリスクに応じた調査要否判断や調査頻度を設定できる制度ではない。
- 承認前の調査は、承認申請品目に関係する全ての製造所について調査が行われるため、品目が異なれば低リスクであっても同じ製造所に短期間に繰返し調査が行われる場合がある。また、PMDAの实地調査率が低い。
- 製品の承認要件であることが製造所評価（实地調査）の妨げになっているのではないか。

参考) 欧米では製造所のリスクに応じて調査頻度を変える制度が構築され、当局側が品目の承認前でも調査を不要とする場合がある。米国では無通告による調査も多く行われる。一方、日本では品目の承認・維持のためGMP調査が必要な制度のため、企業からの申請による調査が主である。このため無通告の調査が成立しにくい。製造所に対して適切な頻度で調査を行える制度とは言い難い。

## 3. 欧米薬局方（USP、Ph.Eur.）収載品の取扱い

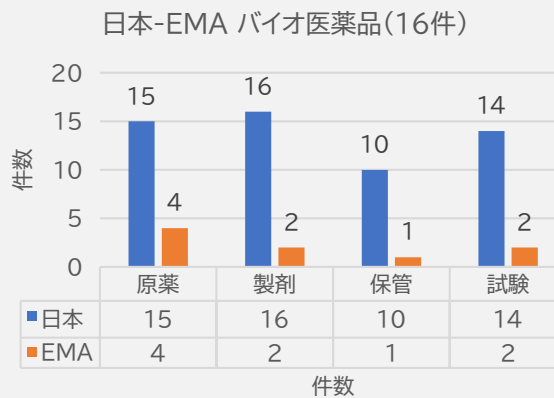
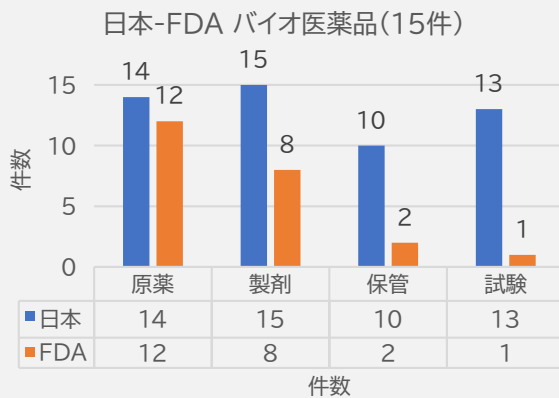
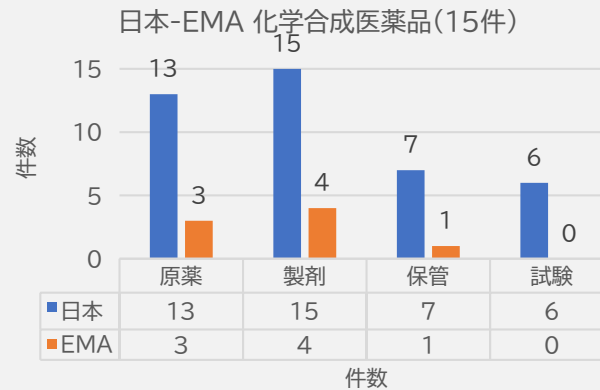
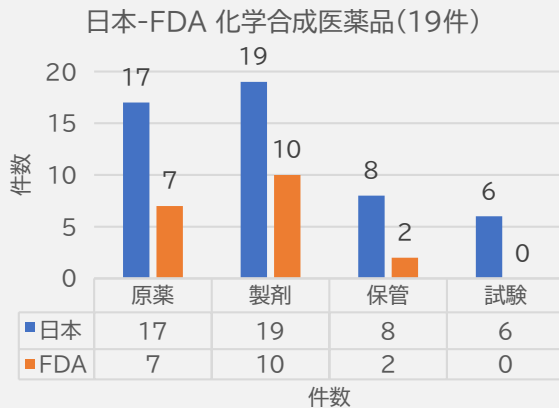
- 各国で流通する欧米薬局方収載品であっても、日本で個別に審査・承認を経ないと製品出荷できないため、安定供給に支障が生じる場合がある。



# 新医薬品の新規承認申請時の承認前GMP調査の実施状況

Q：日本で過去5年に承認された新医薬品の承認申請においてGMP調査が行われた製造所について、同品目の欧米での新薬の承認申請を行った時のGMP調査経験について。

- 審査期間中に当局からGMP調査を受けたか？
- 原薬、製剤、保管及び試験のどの工程の製造所が調査を受けたか？



新薬申請時であっても、欧米当局は関連する全ての製造所に対してGMP調査を行っているわけではない。

⇒承認前調査も工程、品目や製造所の調査経験に基づくリスクベースでの調査対象の選定

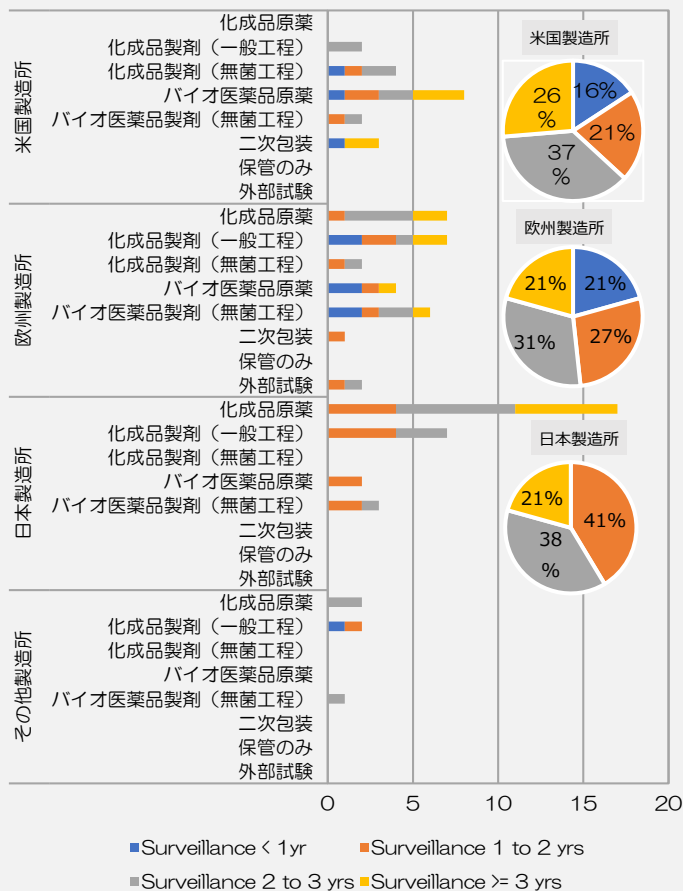
参考：

- [Compliance program 7346.832--Preapproval Inspections \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/oc/inspections-and-audits/compliance-program/7346.832--Preapproval-Inspections)
- [Understanding CDER's Risk-Based Site Selection Model \(fda.gov\)](https://www.fda.gov/oc/inspections-and-audits/compliance-program/understanding-cder-s-risk-based-site-selection-model)

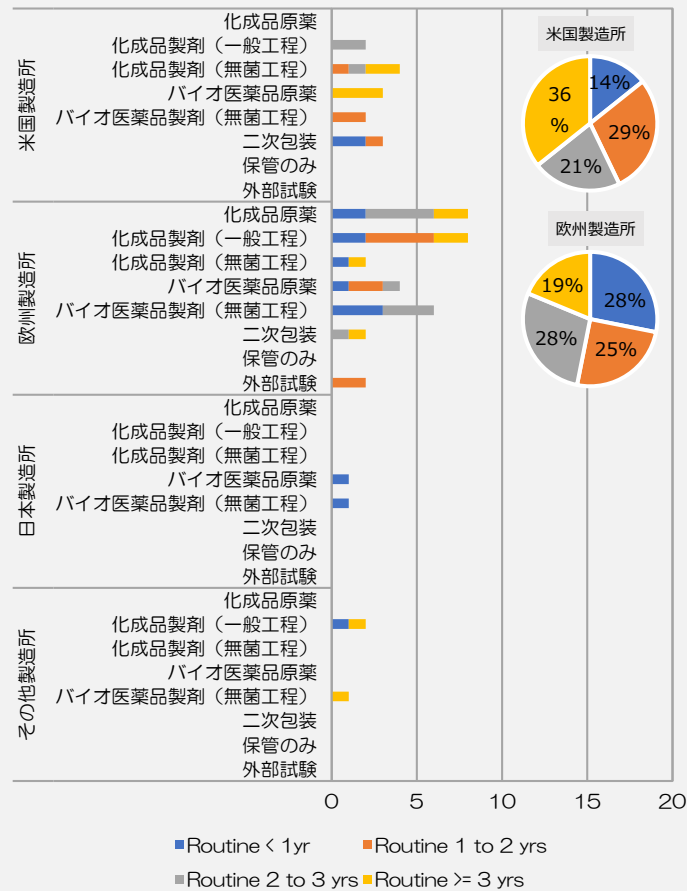
# 定期的GMP調査のリスクベース調査頻度決定 —FDA、EMA定期査察の頻度—

- FDA、EU当局は自国・地域以外の製造所に対しても、3年以内に定期査察を行っている事例が多い。
  - 1年以内に調査を行っている事例も多い。
- ⇒欧米ではリスクベースでの調査対象の選定は確実に行われている。

FDA surveillance 頻度



EMA routine 頻度



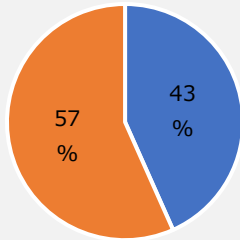
# 無通告調査

## — 定期査察、PAI及びFor-Cause調査の連絡 —

- FDA米国内の製造所で半数以上無通告調査。バイオ医薬品等の工程リスクの高い製造所で事例が多い。
- 欧州の製造所に対してEU当局による無通告査察が行われた事例あり。
- FDAもEU当局も、国外・地域外の製造所に対しては、無通告の調査を行っている事例は見られなかった。
- 承認前の調査については、FDA、EU当局共に事前連絡をしたうえでの査察が多く行われていたが、For-Causeでは無通告の傾向高い。

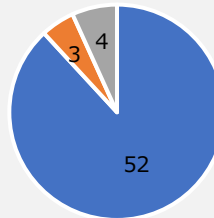
⇒特に米国では無通告の調査は珍しいことではない。

FDA Surveillance in US



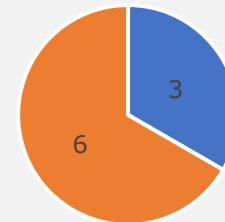
- 事前通告がある
- 無通告

FDA PAI



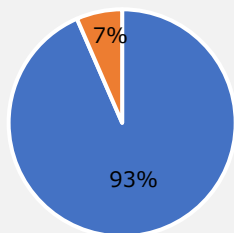
- 事前連絡がある
- 無通告
- 事前通知・無通告どちらも経験がある

FDA For cause



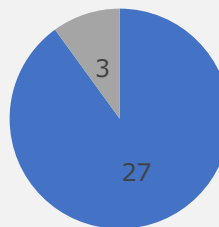
- 事前連絡がある
- 無通告
- 事前通知・無通告どちらも経験がある

EMA Routine in EU



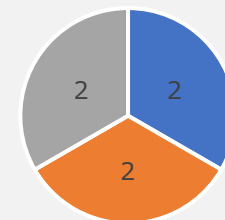
- 事前通告がある
- 無通告

EMA Pre-authorization



- 事前連絡がある
- 無通告
- 事前通知・無通告どちらも経験がある

EMA For cause



- 事前連絡がある
- 無通告
- 事前通知・無通告どちらも経験がある

# 書面調査

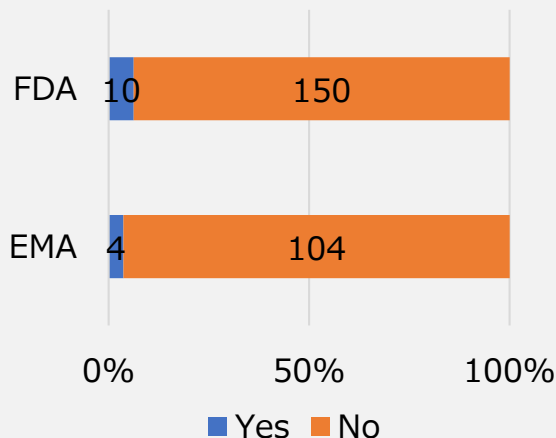
## —書面調査の実施/実効性、整合性確認状況—

- 米国、EU当局は、ガイドラインどおり、原則実地による査察を実施していた。（書面調査事例はCovid-19パンデミック等の特殊な状況）  
⇒欧米では書面調査は基本的に行わない

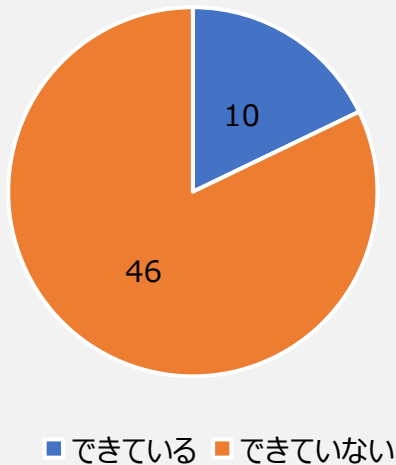
- 多くの製造所は、書面調査は品質システムや製造所の管理状況を確認するには不十分との見解。
- 書面調査でも、最低限の品目の管理状況や承認事項とMBR等の整合性確認は出来る。  
⇒製造所から見ても書面調査は効果低い。限られたことしかできない。

- FDA、EU当局による査察において、承認事項とMBR等の整合性の確認が行われている事例が半数を占めた。
- 整合性確認は重要工程のパラメータについて行うなど、日本ほど緻密・厳格には製造性を確認していない様子が窺えた。  
⇒整合性確認にもリスクベース

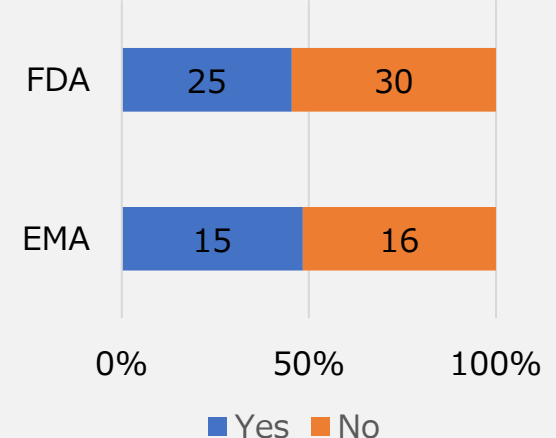
書面調査



書面調査の実効性



承認事項とMBR等の整合性確認



# 課題解決に向けた目指すべき姿

検討の方向性：高い品質の医薬品をグローバルで継続して提供するために目指すべき姿を検討。品質データは、気候の影響を受けるが、人種差はなく、最近のICMRAやICHによる国際整合の流れを考慮し、共通の資料とすることはできないか。

		目指すべき姿
承認事項	管理文書	各国共通
	変更手続き	各国共通
審査・相談		国際機関（共通Body）
GMP適合性調査	調査権者	国際機関（共通Body）
	手法	調査権者主導型＋リスクベース型
	データベース	共通データベース
言語		英語
提出先		当局共通クラウド
局方		局方の統合
製造所		国際機関へ登録
Master File		国際機関へ登録

# 課 題

## 日本の独自制度の実態

## 生じている問題

### 1. 製造方法（規格及び試験方法等含む）を変更する手続き制度

- ✓ 一部変更承認申請（一変申請）が行われる場合の変更後製品への切替えタイミングが承認日（又は6か月以内の企業が希望した日）のみ
- ✓ 品質関係の変更は様々あるが、薬事手続きの区分は2区分（一変申請/軽微変更届出）
- ✓ 軽微変更届出後、内容の妥当性については、後に行われる一変審査において確認される。
- ✓ 承認事項の特定の仕方  
日本は承認書に記載された文章一言一句すべて、かつ、変更手続きの区分を判別する指標は、文章や各パラメーターにつけられた変更の区分を示す記号（承認時に特定）

- ✓ 切替日に向けた生産調整の難易度の高さ（欧米は新旧並行出荷可能）。
- ✓ 同じ変更でも日本は、欧米より時間（特にバイオ医薬品）と手間がかかる（出荷時期の予見性低下）。
- ✓ 手続き間違いによる品質事案の発生が防止できない。（欧米は提出直後に確認）
- ✓ 欧米の薬事手続きと異なる場合がある（欧米は、変更時点のリスク評価によってリスクレベルを判断、保管のみの製造所）。

### 2. GMP適合性調査制度

- ✓ 承認前の調査は、承認申請品目に関係する全ての製造所について調査が行われ、承認後は5年毎に調査を受けなければならない。
- ✓ いずれも企業が調査申請をする制度

- ✓ 低リスクの製造所でも調査頻度が高くなる（GMP調査経験や製造所のリスクを考慮していないため）。
- ✓ PMDAによる実地調査率が低い。

### 3. 欧米薬局方（USP、Ph.Eur.）収載品の取扱い

- ✓ 他国の局方収載品は、試験の手順を詳細に書き下す形式
- ✓ 日本独自の局方に基づいた原料調達が必要

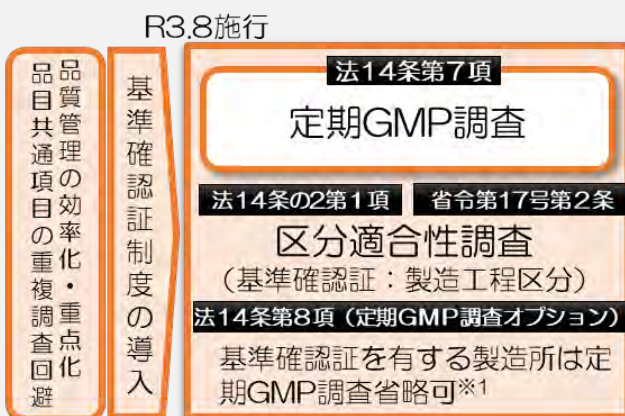
- ✓ 日本で個別に審査・承認を経ないと製品出荷できない。
- ✓ 独自原料調達によるコスト増・納期遅延

# GMP調査制度の課題解決に対する提案（一例）

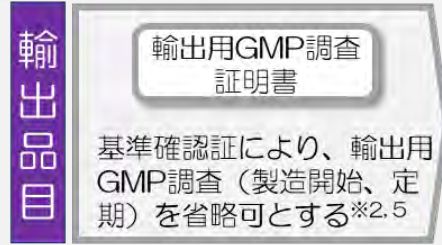
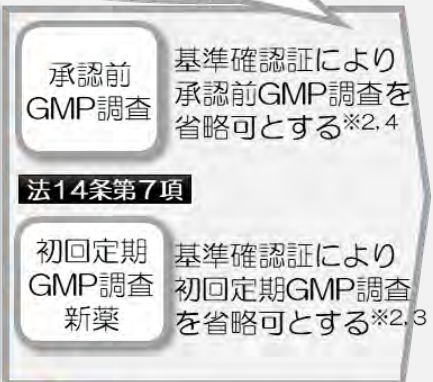
医薬品を製造する製造所が、「品目毎にGMP調査を受ける（品目単位の調査）」から、「GMPの基準に適合していることを確認される（製造所単位の調査）」にすることによって、必要な製造所に適切な頻度で調査を行うことが出来るようになるため、品質強化につながるのではないか。



法14条第2項  
製造販売品目



本制度のコンセプトを発展



- ※1 外国製造所に対する本制度の認知度向上・定期GMP調査の合理化を進めるために、PMDAからの情報発信（英語）・EudraGMDPのように基準確認証を取得した製造所（少なくとも希望者）の公表が有効である
- ※2 製造所が基準確認証を取得している場合、省略可とする
- ※3 区分適合性調査の代表品目に新薬を選定することで省略可とする
- ※4 申請品目に関する承認前GMP調査の要否は審査で決定する
- ※5 製造販売品目と輸出品目の重複するGMP調査申請（調査権者）を解消する