

FDA 査察

FDA 査察への対応(1)

1. 査察の目的

FDA は製造所への査察によって CGMP への適合性を評価します。証拠に基づき CGMP に不適合と判断すれば、その医薬品は不良医薬品と見なされ、米国民の健康を守るため、米国市場への入荷停止、製品の排除、責任者の告訴等の強制執行措置が取られます。査察の対象は、国内・国外の原薬及び製剤です。

承認前査察 (PAI) においては、CGMP 適合性への評価、FDA に提出された承認申請書のデータについての信ぴょう性と正確さ、ならびに企業が承認申請書において約束している事項等について調査されます。

2. 査察の流れ

FDA が海外企業を査察する場合、1 回の旅程で複数の製造所を訪問するため、日程の調整が難しいこともあります。1 回の標準的旅程は 3 週間であり、1 回の査察期間として、通常、非無菌原薬で 2～3 日、非無菌製剤原薬で 2～3 日、非無菌製剤や無菌原薬で 2～4 日、無菌製剤で 1～2 週間程度です。

1) 査察の打診

査察は FDA から直接に、又は、米国内の販売会社か米国代理人から打診があります。通常 1 カ月前に打診があります。

2) 査察の実行及び結果の報告

査察の最終日には、査察官からその工場長等に報告があります。この報告会において、査察所見 (Inspection observation) があれば、内容の確認及び重大性の説明が行われ、工場長等が同意すれば、FDA Form 483 に記載されます。

3) 査察所見 (FDA Form 483)

査察官は FDA Form 483 に記載した査察所見（指摘事項）に対して、是正措置に係る文書による回答を求めます。

是正措置には、個々の指摘事項についての具体的な改善内容、改善終了予定時期、及び是正済みの事項についてはその証拠を含めます。是正措置文書は、可及的速やか（最大 30 日以内）に FDA に到着する必要があります。これにより警告書（Warning letter）を回避できる可能性があります。

4) 警告書（Warning letter）

FDA は、指摘事項に基づき、明確な CGMP 違反に対して査察最終日から 30 日以内に警告書を作成します。警告書の作成期間中に届いた指摘事項に対する回答書は評価され、FDA の最終的な判断（警告書の発行、法的措置）がなされ、査察報告書（FIR: Establishment Inspection Report）が発行されます。

5) 改善措置

警告書に対して、受領後、通常 15 日以内に、改善警告（実施済及び進行中分を含む）、再発防止策、達成期限、改善措置の証拠等について文書で回答しなければなりません。

6) 法的措置

速やかに是正措置を取らない場合や、警告書に対する回答書を FDA が許諾しない場合には、輸入停止、米国内市場製品の差し押さえ、申請中の保留等の法的措置が、事前通告なしに執行されることがあります。

3. 査察の進め方

システム査察

査察対象を6つのシステムに定義しており、1回の定期査察での対象システム数が「フル査察」と「簡略査察」とで異なります。

システム査察の対象

1. 品質システム 必須
 2. 施設及び設備システム
 3. 原材料システム
 4. 製造システム
 5. 包装・表示システム
 6. 試験室管理システム
- 

選択

簡略査察：1システム

フル査察：3システム以上

- ◇ 「フル査察」:「品質システム」及び他のシステムから少なくとも3つを選択する対象は、CGMP 適合状況が不明な工場(例:承認前査察等初めての FDA 査察、新工場)、CGMP 遵守の継続性に疑いがある工場、又は、警告書/法的措置を受けた工場のフォローアップです。
- ◇ 「簡略査察」:「品質システム」及び他のシステムのうち少なくとも1つを選択します。対象は CGMP を継続的に遵守し、回収等の品質問題を起こしていない工場です。

品質システムの評価

品質システムの評価には2つの段階があります。

【第一段階】

品質部門がその責任を果たしているかの確認です。ここで注意すべきは、記録保管システムです。

- ・ データや実施結果を記録したものでなく、各種記録様式、及びすべての SOP(原料/資材の規格及び試験方法や逸脱の管理手順書等)が対象になります。
- ・ 「マスターバッチレコード」と「バッチ製造管理記録」は対象になります。
- ・ 最新版の管理もポイントになります。最新版の原本は文書管理責任者が管理し、使用部門では常に最新版のコピーのみ存在します。
- ・ SOP 類のコピーは、通常、使用部門ごとに1部であり、添付されている記録様式も1部です。コピーは使用部門で最新版のみ存在するような管理が必要です。

【第二段階】

- ・ 医薬品の製造及び管理において規定される標準の状態からの「変化」に焦点を当て、管理された状態であるかどうかを確認します。
- ・ 「変化」には、バッチ不適合、逸脱、OOS、苦情等の「予期しなかった変化」と、「計画的な変化」と、すなわち「変更管理」が該当します。

査察官への回答の仕方

- ◇ 質問を確実に理解すること。
- ◇ 回答する場合には、論理的に、簡潔に整理して回答すること。
- ◇ 聞かれたことのみで回答することが鉄則。
- ◇ 不確実なことを推測で答えない。速やかに確認後、回答すること。
- ◇ 質問されたことに、まず、Yes or No を基本に回答する。質問されない限り、自ら言う必要はない。
- ◇ 事実とデータに基づいて回答する。
- ◇ 査察官が事実を誤認していると考えられる場合は、その都度、質問を再確認し、正確な理解をさせるようにする。
- ◇ 質問の内容が理解できない場合は、再確認する。理解できても回答できない場合は、副回答者に回答を委ねるか、確認後の回答とする。
- ◇ 査察官の質問が聞き取れても、査察官に直接（英語）で回答しない。

書類審査時の対応

- ◇ 書類審査の部屋には必要最小限の人が入ること。
- ◇ 迅速な資料を提出するため、資料準備室を分離し、文書監査の部屋と隣接させる。
- ◇ 連絡係りは資料取り出し係りに該当する資料を取り出し係りに該当する資料を指示するため、並びにコーディネーターは査察の進捗具合を見て、次の展開を予測し、関係者に準備等の指示を伝えるために、席をはずすことがあるため、両者は互いに近い配置とする。通訳は回答者の隣に位置してもよい。

査察日ごとの社内ミーティング

- ◇ 査察官の同意が得られた場合には、1日終了ごとに簡単なミーティングを行い、その日の問題点を確認する。
- ◇ その日の査察終了後、指摘事項になるもしくはなりそうな事項を特定し、纏める。そして、速やかな是正が可能な事項については、直ちに着手し、翌日、査察官に是正措置を示せるようにする。
- ◇ 査察官が事実誤認している事項については、極力、査察中にその都度、正確な理解をさせるようにする。