

FDA Form 483 観察事項への対応

医薬品 CGMP 査察終了時の対応 — 業界向けガイダンス（ドラフト）

I. 序論

本ガイダンスは、FDA による査察を受ける国内および海外のヒト用および動物用医薬品製造施設を対象としています。対象となる医薬品は CDER、CBER、CVM の管轄にあります。また、CDER または CBER が主導するコンビネーション製品メーカーにも適用されます。

本ガイダンスの目的は、査察終了時に FDA Form 483（査察観察事項）を受領した製造業者が FDA に回答する際の参考情報を提供することです。

施設は CGMP に適合する必要があるが、観察事項に対して書面回答を提出するかどうかに関わらず、必要な是正措置を実施しなければなりません。FDA は規制措置を検討する際、是正措置やその他の要因を考慮しますが、部分的な是正措置や将来計画のみでは規制措置を回避できるとは限りません。

FDA483 への回答の構造および内容に関する推奨事項は、FDA と施設の間の明確なコミュニケーションを支援することを目的としています。一般に、FDA のガイダンス文書は法的拘束力を持つ義務を定めるものではなく、推奨事項として扱われます。

II. 背景

FDA が、調査官の判断で FD&C 法違反を構成する可能性があるとは判断される、FDA 規制対象製品に関する異議のある状態または慣行を特定した場合、通常、査察の完了時に査察対象施設の所有者、運営者、または責任代理人に対して FDA 483 を発行します。FDA 483 には、査察中に FDA 代表者によって行われた査察観察事項が含まれていますが、FD&C 法に基づく CGMP 要件またはその他の適用要件への施設の準拠に関する当局の最終的な所見や結論を表すものではありません。FDA 483 に回答することは、施設にとって、とりわけ以下を提供する機会となります。

観察事項に基づいて、流通した医薬品の品質に懸念があるかどうかの評価 短期および長期のアクションを含む、施設がどのように観察事項に対処したか、および／または対処する予定であるかに関する詳細 観察事項を招いた状態またはシステム的な問題に関する情報 問題の範囲、他の医薬品への影響、および観察事項が限定的な事象であるかシステム的な性質のものであるかといった、観察事項に関連する追加情報 FDA 483 への回答は、FDA 483 には記載されていないものの、査察中に FDA 代表者が議論した口頭による観察事項（報告対象外の観察事項や議論事項を含む）についても言及することができます。

通常、FDA が FDA 規制対象製品に関して、調査官の判断で FD&C 法違反を構成する可能性があるとは判断される異議のある状態または慣行を特定した場合、査察の完了時に査察対象施設の所有者、運営者、または責任代理人に対して FDA 483 を発行します。FDA 483 には、査察中に FDA 代表者によって行われた査察観察事項が含まれていますが、FD&C 法

に基づく CGMP 要件またはその他の適用要件への施設の準拠に関する当局の最終的な所見や結論を表すものではありません。

- ・FDA 483 に回答することは、施設にとって、とりわけ以下を提供する機会となります。
- ・ 観察事項に基づいて、流通した医薬品の品質に懸念があるかどうかの評価
- ・ 短期および長期のアクションを含む、施設がどのように観察事項に対処したか、および／または対処する予定であるかに関する詳細
- ・ 観察事項を招いた状態またはシステム的な問題に関する情報
- ・ 問題の範囲、他の医薬品への影響、および観察事項が限定的な事象であるかシステム的な性質のものであるかといった、観察事項に関連する追加情報

FDA 483 への回答は、FDA 483 には記載されていないものの、査察中に FDA 代表者が議論した口頭による観察事項（報告対象外の観察事項や議論事項を含む）についても言及することができます。

III. FDA への回答提出

施設が FDA483 に対して回答する場合、その回答は FDA がその後の措置を検討する際の重要資料となる可能性があります。回答は正確・明確・簡潔・適切に整理されている必要があります。FDA は施設が自主的に回答することを推奨しています。

A. 回答の形式と内容

FDA 483 への回答は、施設が FDA 483 で特定された観察事項および根本的な問題に対処したこと、あるいは積極的に対処していることを示すものであるべきです。施設は、FDA 483 への回答を起草する際、すべての関連情報（例：調査、是正措置および予防措置（CAPA）、またはその他のアクションから得られたもの）を考慮したことを確実にするために、包括的なアプローチをとるべきです。

FDA 483 への回答には、目次と少なくとも以下の要素を含めるべきです：

(1) 21 CFR 3.2(e)(1)。コンビネーション製品に含まれる医薬品、デバイス、およびバイオ医薬品は、コンビネーション製品の構成部品（構成パーツ）と呼ばれます。

(2) 拘束力のない推奨事項を含みます

ドラフト - 実施用ではありません

現行の適正製造基準（CGMP）に。 6.7

(3) 他の要件の中でも特に、施設は、連邦食品・医薬品・化粧品法（FD&C 法）に基づく適用可能な CGMP 要件への準拠を確保しなければなりません。例えば、施設が FDA の観察事項に書面で回答するかどうか、あるいは FDA がそのような書面回答に対してフィードバックを提供するかどうかにかかわらず、観察事項に対処するために必要な是正措置を実施することなどを通じて行います。

(4) FDA は通常、規制措置を追求するかどうかを決定する際には是正措置やその他の要因を考慮しますが、部分的に実施された、あるいは約束された是正措置は、FDA がいかなる時点においても規制措置を講じることを妨げるものではありません。

(5) 483 査察観察事項 (FDA 483) を査察の終了時に発行し、現行の適正製造基準 (CGMP) への適合性を評価します。 6.7

(6) FDA 483 への回答の構成と内容に関する推奨事項は、明確なコミュニケーションをサポートすることを目的としています。

一般に、FDA のガイダンス文書は、法的に強制力のある責任を確立するものではありません。

代わりに、ガイダンスは特定のトピックに関する局の現在の考えを説明するものであり、特定の規制上または法律上の要件が引用されない限り、推奨事項としてのみ見なされるべきです。

局のガイダンスにおける「should (～すべき)」という言葉の使用は、何かが示唆または推奨されていることを意味しますが、必須ではありません。

(7) II. 背景

通常、FDA が FDA 規制対象製品に関して、調査官の判断で FD&C 法違反を構成する可能性があるとは判断される異議のある状態または慣行を特定した場合、査察の完了時に査察対象施設の所有者、運営者、または責任代理人に対して FDA 483 を発行します。

FDA 483 には、査察中に FDA 代表者によって行われた査察観察事項が含まれていますが、FD&C 法に基づく CGMP 要件またはその他の適用要件への施設の準拠に関する局の最終的な所見や結論を表すものではありません。

これは、定期監視、原因調査、承認前、およびライセンス前査察を含むすべての CGMP 査察に適用されます。

FDA は、FDA 483 の発行から 15 営業日以内に回答を提出することを推奨します。追加情報については、セクション III.D 「回答提出のタイムフレーム」を参照してください。

(8) FD&C 法セクション 501(a)(2)(B) (21 USC 351(a)(2)(B))に基づき、医薬品 (原薬を含む) は、その製造、加工、梱包、または保持に使用される方法、あるいは施設または管理が CGMP 要件に適合していない場合、または CGMP 要件に準拠して運営または管理されていない場合、不純物混入 (adulterated) と見なされます。

CGMP 要件については、21 CFR part 210、21 CFR part 211、および 21 CFR part 212、ならびにコンビネーション製品については 21 CFR part 4、Type A メディケートド・アーティクルについては 21 CFR part 226 を参照してください。

バイオ医薬品については、21 CFR parts 600-680 に基づく追加の適用要件も参照してください。

FDA が FDA 483 への回答を完全に評価できるように、施設はすべての通信を英語で提

出すべきです。文書の英訳が提供される場合は、外国語による元の文書のコピーを FDA に提出し、翻訳者の氏名、住所、および資格に関する簡潔な声明を添えて、内容が完全かつ正確であることを確認（証明）する必要があります。外国語による文書の英訳が提供されない場合、FDA は通常、回答または裏付け証拠の審査にそれらの文書を含めることは意図していません。

B. 中間報告

完了していないすべての是正活動について、施設は、回答およびフォローアップ回答の一部として、完了までのタイムラインを伴う暫定的な結果を、CAPA が完了するまで実施している暫定措置とともに提出することを検討すべきです。

FDA は、施設が進行中のすべての是正活動に対してコミュニケーション計画を策定することを推奨します。コミュニケーション計画には、マイルストーンとなる成果物や FDA への書面によるフォローアップ報告を組み込むべきであり、これには施設が当初の回答で行ったコミットメントに関して、いつフォローアップ報告を提出する予定であるか、またそれらの報告にどのような情報が含まれるかを含める必要があります。

C. 提出先

一般に、施設は FDA 483 に記載されたメールアドレス宛に回答を電子的に提出すべきです。100 メガバイトを超えるファイルは、より小さなファイルに分割して別々のメールで提出するか、あるいは代替の電子ゲートウェイを通じて提出することができます。電子的に提出できない添付資料（例：大容量の動画ファイルなど）がある場合は、追加のオプションについて FDA 483 に記載されているメールアドレスまで FDA に連絡してください。

D. 提出期限

施設は FDA 483 に記載された FDA の観察事項に対して回答することを義務付けられてはいませんが、回答することを選択した施設は、FDA 483 が発行されてから 15 営業日以内に回答を提出することを FDA は推奨します。一般に、FDA 483 の発行から 15 営業日以内に回答を受領した場合、FDA はその後の措置を講じるかどうかを決定する前に、回答の詳細な審査を行う予定です。FDA は、施設が個別の観察事項に対して複数の回答を行うのではなく、単一の回答を提出することによって、15 日間の期間内にすべての観察事項に対処することを推奨します。15 営業日以内に完全に対処できない複雑な観察事項の場合、FDA は施設が 15 営業日以内に、CAPA 計画および観察事項に対する実質的な回答の提案された時間枠を提出することを推奨します。FDA は通常、FDA 483 の発行から 15 営業日より後に受領した回答を審査するために、警告書の発行などの規制措置を遅らせることはありません。

IV. FDA483 観察事項への対応に関する推奨事項

施設は各観察事項の重大性を考慮し、それに応じて是正措置の優先順位を付けるべきです。これには、問題のグループ化や、是正措置への体系的なアプローチをとることが含まれる場合があります。いくつかの観察事項は、一般的なカテゴリー（例：調査、クリーンルーム、従業員の能力）またはシステム（品質、製造、施設および設備、包装および表示、原材料、および試験室管理）などのようにクラスター化（群管理）される場合があります。施設はまた、繰り返しの観察事項や同様の観察傾向がないか、過去の査察や内部監査を調査すべきです。カテゴリーや傾向を特定することは、施設内または組織内における体系的な問題を浮き彫りにする可能性があります。観察事項のクラスター化や優先順位付けを支援するのに有用な品質リスクマネジメントツール（例：特性要因分析）が存在します。

施設は、観察事項に記載された不備が他の医薬品、プロセス、または関連施設や受託組織に影響を与えるかどうかを判断し、それに応じて調査を拡大すべきです。調査が進むにつれて、収集または入手された追加情報により、当初のリスク評価や調査計画に変更を加えるべきであることが示される場合があります。（セクション IV.C「調査計画の作成と調査の実施」を参照）。

FDA 483 の観察事項は、施設に存在する可能性のあるすべての不備を網羅したリストではありません。発行された FDA 483 の観察事項に対する施設の調査の当初の範囲外で、施設が追加のフォローアップが必要な問題を特定した場合、施設は、存在する可能性のある指摘されていない不適切な状態に対処するために、自らの品質マネジメントシステム内で適切な是正措置を講じるべきです。

査察の観察事項を理解・評価し、適切な CAPA 計画を策定するために、コンサルタントが追加の洞察を得るのに有用な場合があります。例えば、観察事項にデータインテグリティの所見が含まれる場合、FDA は施設が CGMP コンサルタントを雇用することを推奨します。

施設は、調査や CAPA 計画に対するアクション、所見、およびその結果としてのいかなる変更も、徹底的に文書化しなければなりません。提案された CAPA 計画とコミットメントは、現実的で、測定可能で、達成可能なものであるべきです。FDA は、それらが実施され、有効であることを確認するために、次回の査察時にこれらの活動を評価することがあります。

A. 観察事項の理解と評価

FDA 483 の観察事項を理解することは、問題を修正し、その再発を防止するために重要です。終了会議（クロージング・ミーティング）を含む FDA の査察プロセス全体を通じて、施設は所見に関する必要な説明を引き出すために FDA 代表者と対話すべきです。査察中および終了直後、施設の経営層はすべての観察事項を完全に理解し、製品品質および患者の

安全に関連するリスクを評価すべきです。施設は、このリスク評価に基づいて、タイムリーかつ適切なアクションを講じるべきです。アクションには、顧客への通知、医薬品の回収、追加試験の実施、安定性試験プログラムへのロットの追加、設計の改善（例：プロセス、設備、または施設）、医薬品承認申請書またはマスターファイルの修正や補足、苦情監視の強化、およびラベルの改訂などが含まれますが、これらに限定されません。該当する場合、動物用医薬品を製造する施設は、薬を投与される動物だけでなく、その薬を扱う人、または食用動物の産品を消費する人間についてもリスク評価を行うべきです。

観察事項を完全に理解し、範囲および製品品質と患者の安全へのリスクを評価するには、以下の要素が役立ちます：

(1) 確認済みか未確認かにかかわらず、その医薬品に関する関連する苦情、および必要に応じた関連する健康危害評価

(2) 査察官の観察事項を理解するのに役立つ、査察中に FDA 代表者から口頭で伝えられた情報、または査察中に施設の従業員が取ったメモ

(3) 観察事項に関連する役割を担う従業員へのインタビュー

(4) 標準作業手順書 (SOP)、バッチ記録、試験室記録、ログブック、またはその他の内部文書などの関連文書のレビュー

(5) そのトピックに関する適用される法律、規制、および関連する FDA の業界向けガイダンス、ならびに適切に認識されている規格の検討

B. 経営層の責任

観察事項が最初に伝えられる際に責任ある役員が議論の場にはいない場合、FDA は、査察中に潜在的な査察観察事項を責任ある役員に通知し、また FDA によって発行された査察観察事項の報告を彼らに書面で通知することを推奨します。FDA は、施設の経営層が施設レベルで、また該当する場合は企業（コーポレート）レベルで FDA 483 をレビューすることを期待しています。このレビューは、査察中に提起された問題を全員が認識し、理解していることを確実にするものであるべきです。

査察観察事項を理解することに加えて、施設の経営層は、適切なリソースが投入されているか（例：複雑な活動のための専用チームやコンサルタントの使用、施設のアップグレード、および必要に応じた規制当局への届出など）、および患者の安全と製品品質へのリスクに対処するために暫定的な CAPA が必要かどうかを検討すべきです。

施設の経営層は、観察事項を理解し、強固な調査の基盤を築くために、明確な役割と責任を持つ多角的な調査チームを編成すべきです。チームは、根本原因に対する客観的かつ効果的な調査を実施するために、エグゼクティブ・マネジメント（経営陣）からの定期的なコミュニケーションを含む全面的なサポートを受けるべきです。また、施設の経営層は、会社のすべての関連レベルにおける製造および品質ガバナンス全体の文脈の中で、観察事項を検討すべきです。

施設の経営層は、品質システムが成功裏に機能するために必要なリーダーシップを発揮すべきです。当局は、マネージャーが、品質システムによって問題の体系的な評価が促進されることを確実にすることを推奨します。最終的に、CGMP 要件を満たすこと（例：すべての観察事項が適切に改善されることを確実にすること）は、施設の責任です。

C. 調査計画の作成と実施

ご指定いただいた箇所の行番号を削除した直訳は以下の通りです。

FDA は、施設が調査計画を作成し、詳細なプロトコルと方法論を含めることを推奨します。作成された調査計画を用いた包括的な調査は、施設が観察事項および根本的な問題に対処していることを FDA に示します。この計画には、科学的に正当化されたリスクベースの範囲を含めるべきであり、調査から除外された施設の運営の一部に対する正当な理由も含まれます。

完成医薬品については、21 CFR 211.192 により、説明のつかない不一致、またはバッチもしくはその構成成分のいずれかが規格に適合しなかった場合（および、その特定の失敗または不一致に関連した可能性がある同じ医薬品の他のバッチや他の医薬品の調査）の徹底的な調査が求められます。結論とフォローアップを含む、調査の書面による記録も必要です。この目的のために、FDA 483 の観察事項に対処する包括的な調査計画には、一般に関連する傾向の特定、関連する FDA 483 観察事項の紐付け、リスクの評価、および根本原因の分析も含まれます。FDA は、他の医薬品に対しても同じアプローチを使用することを推奨します。

リスク評価は、観察事項が患者の安全、製造された医薬品（流通しているか否かを問わない）、および将来の医薬品の品質に及ぼす潜在的な影響を、施設が特定し理解するのに役立ちます。

例えば、ある特定の設備が不適切に清浄化されていたという査察観察事項が挙げられたとします。従業員へのインタビューにより、同じ不備のある清浄化手順が複数の設備に使用されていることが判明しました。この仮定の状況では、不備のある清浄化手順を使用しているすべての設備、その設備を使用して製造されたすべての医薬品、およびそれらすべての清浄化手順の妥当性を含めるように調査範囲を拡大することが重要になります。

観察事項の再発を防止することは、根本原因を特定することに基づいています。最も明白な要因に対処するだけでは不十分な場合が多くあります。潜在的な原因の特定（複数存在する場合もあります）、各潜在的原因の個別の調査、および検証のための科学的に裏付けられたアプローチを使用した製品またはシステムのテストを含む、根本原因を特定するための体系的なアプローチが重要です。施設は、根本原因を特定する際、リスク評価や意思決定におけるバイアスを認識し、最小限に抑えるべきです。例えば、最初に仮説を立てた根本原因のみを支持するテストは、真の（または完全な）根本原因を排除し、データの解釈に偏りをもたらす可能性があります。真の（または完全な）根本原因が調査されない可能性があります。

それがさらなる CGMP の不備につながる恐れがあります。

調査中、施設にとって、観察事項につながった問題が、なぜ以前に品質部門によって特定されなかったのか、あるいは FDA 査察の前に施設の経営層によって修正されなかったのかを判断することも価値があるかもしれません。さらに、施設は、品質システム、人事管理、および全体的な品質文化への改善が、どのように組織のパフォーマンスを向上させ得るかを検討すべきです。

D. CAPA 計画の作成と実施

FDA は、観察事項の根本にある問題に対処し、問題を修正して再発を防止するために、査察中、または査察終了直後に CAPA 計画の作成を開始することを施設に奨励します。CAPA 計画は、施設が問題の範囲を徹底的に調査した後に更新されるべきです。

徹底した CAPA 計画は、調査中に特定された根本原因（一つまたは複数）に対処し、リスク評価を通じて特定されたリスクのレベル（例：患者の健康、安全、および製品品質への潜在的な影響を考慮する）に見合ったものであるべきです。また、運用の設計、手順、およびシステムが適切であることを確実にし、必要に応じて修正を行うべきです。

CAPA 計画には、完了に向けた明確なステップ、タイムライン、および成果物を含むコミュニケーション計画を含めるべきです。是正措置は、影響を受けるすべての領域で実施されるべきであり、有効であること、および意図しない結果が生じていないことを確実にするために検証されるべきです。

E. CAPA の有効性評価

CAPA の有効性を判断することは、施設が講じた措置が、関連する問題および関連する根本原因（一つまたは複数）に対して正常に対処できているかどうかを評価するための基本的な部分です。適切な有効性評価は、単なる日常的なサンプリングや試験以上の公的な内容で構成されるべきです。

もし有効性評価によって CAPA の措置が問題に十分に対処できていないことが示された場合、施設は調査および CAPA 計画を再検討すべきです。根本原因が誤って特定されたか、あるいは複数の根本原因が存在している可能性があり、CAPA 計画への修正を特定するために追加の調査が必要となる場合があります。

V. 科学的または技術的意見の相違の解決

FDA の査察中に、科学的または技術的な問題に関連する見解の相違が生じることがあります。施設は、査察中に FDA 代表者とそのような見解の相違について説明を求めることが奨励されます。

係争中の観察事項を含む FDA 483 が発行される前に、重大な科学的または技術的な見解

の相違が FDA 代表者との間で解決されない場合、施設は FDA 483 への回答においてそれらの懸念をさらに伝えるべきです。その回答では、争点となっている事実を記述し、FDA が問題を評価できるように科学的データおよび裏付けとなる情報を提供する必要があります。また FDA は、回答の一部として、適用される FDA の法律、規制、またはガイダンスを引用することを施設に推奨します。

用語集

本ガイドサイズでは、特定の用語を以下の具体的な意味で使用します。

コンサルタント(Consultant)： 第三者であり、現行の医薬品適正製造基準(CGMP)の逸脱に関する改善に精通している者。

是正措置(Corrective action)： 検出された不適合またはその他の望ましくない状況の原因を排除し、再発を防止するための措置(業界向け ICH ガイダンス Q10「医薬品品質システム」(2009 年 4 月)を参照)。

是正措置および予防措置(CAPA)： 苦情、製品の不合格、不適合、回収、逸脱、監査、規制当局による査察および所見、プロセスのパフォーマンスや製品品質のモニタリングから得られた傾向およびデータの調査から生じる、是正措置および予防措置の体系的な実施(ICH Q10 を参照)。

エグゼクティブ・マネジメント(Executive management)： 施設内のリソースを動員する権限と責任を持ち、最高レベルで施設またはサイトを指揮・管理する上位の責任者(シニアマネジメントの定義については ICH Q10 を参照)。

FDA フォーム 483 査察観察事項(FDA 483)： 査察中に食品医薬品局(FDA)の代表者によって観察された、製品および／またはプロセスに関する重大で異議のある状態、または連邦食品・医薬品・化粧品法(FD&C 法)もしくは関連する法律および規制へのその他の違反について、査察を受けた施設の最高責任者に通知する書面による報告書(リスト)。現行の適正製造基準／製造に関連しない一部の種類の観察事項は FDA 483 への記載対象外であり、FDA 483 は施設の潜在的な問題の網羅的なリストであることを意図したものではありません。FDA 483 は査察中に FDA 代表者が行った観察事項で構成されており、FDA の最終的な所見やコンプライアンスに関する当局の決定を表すものではありません。

観察事項(Observation)：調査官の判断において、観察された状態または慣行が重大であり、FDA 規制対象製品が FDA の要件に違反している可能性があることを示す、異議があると見なされ FDA 483 に記載された状態または慣行。

予防措置(Preventive action)：潜在的な不適合またはその他の潜在的な望ましくない状況の原因を排除し、発生を防止するための措置(ICH Q10 を参照)。

品質(Quality)：原薬または製剤のいずれかが、その意図された用途に適合していること。この用語には、確認試験、含量、および純度などの特性が含まれます(業界向け ICH ガイダンス Q6A「新原薬および新製剤の規格及び試験方法：化学物質」および、製造システムとプロセスの考え方を取り入れた業界向け ICH ガイダンス Q9(R1)「品質リスクマネジメント」を参照)。

品質リスクマネジメント(Quality risk management)：製品のライフサイクル全体にわたる医薬品の品質に対するリスクの評価、制御、コミュニケーション、およびレビューのための体系的なプロセス(ICH Q9(R1) を参照)。

リスク評価(Risk assessment)：リスクマネジメントプロセス内で行われる意思決定を支援するために、情報を整理する体系的なプロセス。このプロセスは、ハザード(危害の要因)の特定、およびそれらのハザードへの曝露に関連するリスクの分析と評価で構成されます(ICH Q9(R1) を参照)。

根本原因(Root cause)：不適合を引き起こした要因(例：製品設計、材料または構成部品の不備、ヒューマンエラーを招いた設計上の欠陥、製造の逸脱)。根本原因は一般に、21 CFR 211.192 に基づく調査の結論において文書化されます。

管理状態(State of control)：一連の管理により、継続的なプロセスのパフォーマンスおよび製品品質の保証が安定的に提供される状態(ICH Q10

以上