

医薬品登録研究開発・製造主体コンプライアンス情報
管理と審査のガイドライン
(試行)

国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター

2024年2月

目次

一、概要	1
二、用語及びその定義	2
三、医薬品開発活動のコンプライアンス管理要求	3
四、医薬品登録申請のコンプライアンス情報の収集と提出	4
(一) コンプライアンス情報の収集	4
(二) コンプライアンス情報の内容	5
(三) コンプライアンス情報の提出	7
五.医薬品規制当局によるコンプライアンス情報の管理と審査	8
(一) コンプライアンス情報の審査	8
(二) 研究開発・生産主体のコンプライアンス管理情報データベース の構築・運用	8
(三) 研究開発・製造主体のコンプライアンス要因のリスクレベルの 動的管理	9
六、参考文献	9

一、概要

医薬品開発は、医薬品の監督・管理の源である。医薬品開発活動のコンプライアンスは、医薬品の安全性、有効性、品質の管理可能性に直結する。医薬品登録研究開発・製造主体（以下「研究開発・製造主体」と略称する）のコンプライアンス情報は、医薬品開発活動のコンプライアンスリスクを検討・判断する重要な基礎となる。医薬品規制当局は、規制科学の視点に基づき、研究開発・製造主体のコンプライアンス情報を全面的に把握し、コンプライアンスリスクを的確に評価し、限られた規制検査資源を活用し、登録段階のリスクをよりの確かかつ科学的にコントロールしなければならない。2020年版の「医薬品登録管理弁法」では、リスクに基づいて医薬品登録査察を開始する制度モードを正式に確立し、国家医薬品监督管理局医薬品審査評価センター（以下、「医薬品審査評価センター」と略称する）によって、リスクに基づいて、医薬品登録・開発現場での査察および製造現場での査察を開始するかどうかを決定される。

本ガイドラインは、医薬品登録申請者（以下「申請者」と略称する）及びその他の研究開発・製造主体が協力してコンプライアンス情報の管理と審査作業をしっかりと行い、コンプライアンス情報の管理と審査の長期的なメカニズムを形成することにより、医薬品開発・登録段階のリスク評価及び予防・管理を強化し、医薬品の審査・承認制度の改革及び産業発展の情勢によりよく適応することを目的とする。

このガイドラインは、医薬品規制当局の現在の観点と認識を代表しているだけであり、強制的な法的拘束力はない。監督管理の作業と認識が深まるにつれ、本ガイドラインの関連内容は、適時に改訂・改善される。

二、用語及びその定義

本ガイドラインで言及されている医薬品登録研究開発・製造主体とは、登録しようとする製品の薬学的開発、医薬品の臨床試験、薬理毒理学的研究及び医薬品の製造などの医薬品開発段階に参加する関連部門であり、医薬品登録申請者及び委託を受けた研究開発・製造部門を含む。

本ガイドラインで言及されているコンプライアンスとは、研究開発・製造主体の医薬品開発活動が、法令、規制要件、関連規則、業界ガイドライン及び研究開発・製造主体自身の規程または標準作業規程などの要求に適合することである。

本ガイドラインで言及されているコンプライアンスリスクとは、医薬品開発中に違反行為により、医薬品開発データの信頼性、医薬品の品質及び有効性、医薬品の安全性、被験者の安全性及び権利などに悪影響を及ぼすリスクである。

本ガイドラインで言及されている医薬品登録研究開発・製造主体コンプライアンス（以下「コンプライアンス情報」と略称する）とは、登録しようとする製品の開発過程において、そのコンプライアンスを直接的又は間接的に反映できる情報である。研究開発・製造主体コンプライアンス情報には、以下が含まれるが、これらに限定されない：（１）研究開発・製造主体の基本情報及び資質証明情報、（２）登録しようとする製品の開発過程における主な責任、（３）国内外の医薬品規制当局によって登録査察及び監督・検査が行われた過去の受理状況、（４）過去の登録査察及び監督・検査で発見された問題の是正状況、（５）研究開発・製造主体の品質管理システムの構築及び運営状況など。

三、医薬品開発活動のコンプライアンス管理要求

コンプライアンスは、医薬品開発活動が遵守すべき基本的な要求であり、研究開発・製造主体は、自らの責任を厳格に履行し、医薬品開発活動が法令に従って行われることを保証しなければならない。研究開発・製造主体は、コンプライアンスリスクを効果的に防止・管理することを目的とし、法律に従って医薬品開発のコンプライアンス水準を高めることを導きとし、健全なコンプライアンス体制を確立し、管理メカニズムを改善し、コンプライアンス文化を育成し、医薬品開発活動の全過程においてコンプライアンス管理の理念を貫徹し、医薬品開発の各分野及び各段階にコンプライアンスの要求を浸透させ、コンプライアンス水準の向上を通じて自身の持続的な発展を促進しなければならない。

申請者は、製品開発のために医薬品研究開発・製造主体を選定する場合、製品の特性に合わせて研究開発・製造主体の選定・評価基準を定め、研究開発・製造主体のソフトウェアとハードウェアの条件、コンプライアンス等を評価しなければならない。申請者は、研究開発・製造主体のコンプライアンス状況に重視し、コンプライアンス状況が良好で、管理システムが健全な主体を優先的に選択して製品開発を行わなければならない。

研究開発・製造主体は、研究開発活動のコンプライアンス要求事項を十分に把握し、事前にコンプライアンスリスクを全面的に特定・評価して早期警戒・予防を行い、事件中に研究開発活動のコンプライアンスを綿密に監視して定期的に点検し、事後に発生したコンプライアンス問題の原因を究明して適時に是正しなければならない。研究開発・製造主体は独自のコンプライアンス情報データベースを構築することを提唱し、コンプライアンス情報データベースには開発活動のコンプライアンスリスクの評価状況が含まれ、その後のコンプライアンス問題の発見に応じてリスクデータを更新しなければならない。コンプライアンス情報データベースは、研究開発製造主体が自身のコンプライアンスリスクの分布状況をいつでも確認す

ることができ、その後のリスク対応のための決定の根拠を提供するのに役に立つ。

条件のある研究開発・製造主体は、それぞれの事業特性、コンプライアンスリスク管理のポイント、人的資源及びその他の要因を考慮し、研究開発に関する特別なコンプライアンス管理システムを確立することが奨励される。コンプライアンス管理システムは、品質管理システム、リスク管理システムなどとともに、本質的には医薬品開発の品質を確保し、コンプライアンスリスクを低減するために確立された管理措置である。研究開発・製造主体は、自身の状況に応じて、コンプライアンス管理とその他の管理業務システムを有機的に統合させ、医薬品開発活動のプロセス管理を強化することができる。

四、医薬品登録申請のコンプライアンス情報の収集と提出

この章は、医薬品登録段階のコンプライアンス情報の収集と提出に対して一般的な要件を作成することである。

(一) コンプライアンス情報の収集

申請者が研究開発・製造主体のコンプライアンス情報を収集・把握することは、コンプライアンス状況の良好な主体を選定して医薬品開発活動を展開し、医薬品開発活動のコンプライアンスリスクの予防・管理を強化することに役に立つ。申請者から収集・提出されたコンプライアンス情報は、医薬品審査評価センターによって統合されるコンプライアンス情報の源のうちの1つであり、医薬品登録監督管理に参考根拠を提供する。登録申請を提出する前に、申請者は、研究開発・製造主体と十分に協議して、規制当局が提出するように要求するコンプライアンス情報を入手しなければならない。研究開発・製造主体は、機密保持が許される限り、申請者に関連情報を提供し、提供された情報の真実性、完全性、正確性を保証する。収集した情報の機密性を確保し、規制当局への提出目的のみに使用することは、申請者の責任である。

(二) コンプライアンス情報の内容

この段階で、申請者が提出すべきコンプライアンス情報の内容は「M4：モジュール1行政文書及び医薬品情報」1.3.6検査関連情報または関連する検査用情報表に含まれており、申請者は記入要求に従って関連情報を提出し、その後変更があった場合は最新の要求が優先される。研究開発・製造主体や申請者がより豊富なコンプライアンス情報を提供できれば、規制当局が医薬品開発と登録のリスクをより科学的に判断することに役に立つ。以下は、医薬品審査評価センターがリスクに基づいて登録査察を開始する際に注目したコンプライアンス情報の例である：

1. 医薬品開発・製造に関するコンプライアンス情報

1.1 医薬品開発状況に関する基本情報：研究プロジェクト名、研究機関名、研究住所、研究開始・終了日、研究担当者、システム認証状況。

1.2 医薬品製造状況に関する基本情報：製造機関名、製造住所、サンプル製造工場名または製造ライン名。

1.3 医薬品製造単位が過去5年間に、省（省局からの委託を含む）及び以上の医薬品GMP適合性検査、登録査察、医薬品規制先進国・地域（例えば米国、欧州連合、日本）の規制当局の検査を受けた状況：検査を実施した規制当局名、検査時期、検査種類（登録査察またはGMP適合性検査など）、検査対象品目、検査結果の概要（欠陥の分類と数量を含む）、同一製造所・製造ラインの最新の是正概要。

1.4 当該品種の臨床試験用医薬品がGMPが要求した証明またはコミットメントまたは監督検査の状況に適合している。

2. 医薬品臨床試験に関するコンプライアンス情報

2.1 臨床試験に関する基本情報：試験名（中国国内で実施された臨床試験と登録をサポートする主要な海外の臨床試験に注目し、以下同じ）、試験ロット番号または届出番号、医薬品臨床試験登録と情報公開プラットフォームへの登録番号。

2.2 臨床試験機関及び研究者に関する基本情報：機関名、機関届出住所、実際の研究住所、研究責任者、研究プロジェクトを担当する専攻/課。

2.3 生物試料の分析・検査機関（中央研究所を含む）に関する基本情報：機関名、機関住所、実際の研究住所、プロジェクトリーダー、プロジェクトを担当する部門、担当した分析・検査プロジェクト。

2.4 臨床試験機関と生物サンプル分析検査機関は、試験実施期間中または3年以内に、中国及び医薬品規制先進国・地域（例えば米国、欧州連合、日本）の規制当局のコンプライアンス検査の状況：当該プロジェクトを担当する専攻・部門が登録査察・監督検査を受けたことがあるかどうか（今回の試験に限らない）、検査を実施する規制当局名、検査時期、検査の種類（登録査察または監督検査等）、検査結果の概要、是正の概要。

2.5 開発業務受託機関（contract research organization, CRO）、独立審査委員会（independent review committee, IRC）、データ管理と統計分析機関、研究者の責任の一部を担う開発業務受託機関（例えば臨床試験現場管理組織）などの臨床研究開発関連機関の基本情報：機関名、機関住所、プロジェクトリーダー。

3. 薬理学及び毒性学的研究に関するコンプライアンス情報：研究プロジェクト名、研究機関名、研究機関住所、実際の研究住所、研究責任者、研究を担当する部門、研究期間中の医薬品の非臨床研究品質管理基準の承認証明書または検査報告書などの認証状況。

（三）コンプライアンス情報の提出

医薬品の販売承認申請、医薬品の製造過程における処方プロセスまたは製造ロットサイズの大幅な変更または新たな臨床試験データの追加申請、後発医薬品の品質及び有効性の一致性評価申請などの登録査察に関連する可能性のある登録申請については、申請者は、登録申請書を提出する前に、研究開発・製造主体のコンプライアンス情報の収集及び整理を完了し、検査用情報表を通じて申請資料に提出しなければならない。申請者は、提出された情報と入手した研究開発・製造主体によって提供された情報の一致性を確保しなければならない。

情報化業務の推進に伴い、医薬品審査評価センターは申請者向けのコンプライアンス管理情報システムの構築を模索し、申請者が情報システムを通じて申請品目に関連するコンプライアンス情報を記入するよう指導する。情報の集約、関連分析、適用の深化に役に立つために、電子的手段によるコンプライアンス情報記入の形式と内容のさらなる統一と標準化を推進する。記入済みのコンプライアンス情報は、同じ申請者が後続の他の品種を申請する時に、直接アクセスして更新し、重複記入を避けることができる。その後、医薬品審査評価センターは実際の業務と結びつけて、申請者以外の研究開発・生産主体向けのコンプライアンス情報の記入ルートの開発を模索し、関連するコンプライアンス情報の一般公開を適時的に検討していく。

五.医薬品規制当局によるコンプライアンス情報の管理と審査

医薬品審査評価センターは、さまざまなルートから入手したコンプライアンス情報を整理・統合し、関連情報を管理・審査し、研究開発・生産主体の健全なコンプライアンス情報管理システムを確立し、リスクに基づく査察開始業務のニーズに応える責任を担っている。申請者から提出されたコンプライアンス情報の機密性を確保することは、医薬品審査評価センターの責任である。

(一) コンプライアンス情報の審査

医薬品審査評価センターは、申請者から提出されたコンプライアンス情報を審査する。提出されたコンプライアンス情報が必要な内容が欠けていると審査で判断された場合、医薬品審査評価センターは申請者に関連情報の補足・補完を求めることができる。コンプライアンス情報の審査は、品目受理後の査察開始コンプライアンスリスク評価と同期する。

(二) 研究開発・生産主体のコンプライアンス管理情報データベースの構築・運用

医薬審査評価センターは、研究開発・生産主体のコンプライアンス管理情報データベース（以下、「コンプライアンス管理情報データベース」と略称する）を構築し、異なるルートからのコンプライアンス情報を整理・統合してこの情報データベースに記入し、情報化手段を応用して、コンプライアンス情報管理業務の規範化、標準化を推進する。

コンプライアンス管理情報データベースの情報源には、以下が含まれるが、これらに限定されない：（１）研究開発・製造主体が登録査察、監督検査及び有因検査を受けた検査報告書、（２）国内外の医薬品規制当局が発表した通知・公告、（３）国内外の医薬品規制当局が発表した警告書、注意書及び是正状況報告書、（４）申請者と他の研究開発・製造主主体によって提供されたコンプライアンス情報、（５）国内外の医薬品規制当局のコンプライアンス関連データベース、（６）他の規制当局と相互に接

続・共有されているコンプライアンス情報、（7）コンプライアンスリスクの評価に影響を及ぼす可能性のあるその他の情報。

医薬品審査評価センターは、コンプライアンス管理情報データベースの運用・利用体制を確立し、適時にデータベースの内容を更新して定期的に整理し、適時に誤り・漏れの情報を訂正・補充し、コンプライアンス情報の常態化の動的管理を行い、査察開始のリスク評価から査察開始、そして査察報告書の返送までのコンプライアンス情報の全過程のクローズドループ管理と迅速なアクセスを実現する。新たに発見されたコンプライアンスリスク指標については、査察開始のリスク評価業務ニーズに応じてコンプライアンス管理情報データベースに組み込む。

（三）研究開発・製造主体のコンプライアンス要因のリスクレベルの動的管理

医薬品審査評価センターは、コンプライアンス情報の統合・記入業務を研究開発・製造主体コンプライアンスリスク評価の通常のワークフローに組み込み、コンプライアンス管理業務と査察開始コンプライアンスリスク評価業務の有機的な統合を実現する。新たなコンプライアンス情報が収集された場合、研究開発・製造主体のコンプライアンス要因のリスクレベルを適時に再評価しなければならない。規制に従ってリスクレベルの調整が必要な場合は、コンプライアンスリスクの調査・判断の正確性と適時性を確保し、リスクに基づく査察開始業務の質と効率を向上させるため、適時に調整する。

六、参考文献

- [1] 国家市場監督管理総局.「医薬品登録管理弁法」.2020.
- [2] 国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター.「医薬品登録査察開始業務手順（試行）」.2021.

- [3] 国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター「『M4モジュール1行政情報及び医薬品情報』の公布に関する通達」.2020.
- [4] 国家医薬品監督管理局医薬品審査評価センター.「医薬品登録検査用申請資料C Dの提出に関する通知」とよくある質問および回答.2019.
- [5] FDA. MAPP 5014.1 Rev.1. Understanding CDER’s Risk-Based Site Selection Model. 2023.
- [6] FDA. Compliance Dashboards. Inspections.
- [7] EMA. Guidance for applicants/MAHs involved in GMP, GCP and GVP inspections coordinated by EMA. 2021.
- [8] EMA. Points to consider for assessors, inspectors and EMA inspection coordinators on the identification of triggers for the selection of applications for “routine” and/or “for cause” inspections, their investigation and scope of such inspections. 2013.
- [9] EMA. Pre-authorisation guidance. Inspections. Information required for identification of a need for pre-authorisation GCP inspections. 2022.
- [10] MHRA. Good Manufacturing Practice Pre-inspection Compliance Report and Interim Compliance Report Guidelines For Completion and Submission. 2018.