

Guidance on good manufacturing practice and good distribution practice:

Questions and answers

GMP および GDP に関するガイダンス：Q&A（よくある質問と回答）

Q3 Is an audit performed by a third party acceptable?

The document 'guidance on the occasions when it is appropriate for competent authorities to conduct inspections at the premises of manufacturers of active substances used as starting materials', published as part of the Union procedures, states that it is expected that manufacturing-authorisation holders will gain assurance that the active substances they use are manufactured in accordance with GMP through audit of the active-substance suppliers. Article 46 (f) of Directive 2001/83/EC states: "The holder of the manufacturing authorisation shall verify such compliance either by himself or, without prejudice to his responsibility as provided for in this Directive, through an entity acting on his behalf under a contract". Manufacturers may not have the necessary expertise or resources to conduct their own audits and therefore may contract with third parties to undertake relevant audits. MIA holders may rely on audits carried out by active substance manufacturers on their suppliers of active substance intermediates provided that there is an appropriate contractual arrangement in place between the MIA holder and the manufacturer of the active substance.

Section 5.27 of the GMP guideline requires that the selection, qualification, approval and maintenance of suppliers of starting materials, together with their purchase and acceptance, are performed by staff that have a current

Q3：第三者による監査は認められますか？

EU の手続きの一環として公表された文書「管轄当局が、出発物質として使用される活性物質の製造施設の査察を実施することが適切な場合に関するガイダンス」では、製造許可保有者は、活性物質供給業者の監査を通じて、使用する活性物質が GMP に従って製造されているという保証を得ることが期待されると記載されています。指令 2001/83/EC 第 46 条(f)は、「製造販売業者は、自ら、または本指令に規定される製造許可保有者の責任を損なうことなく、契約に基づき製造許可保有者に代わって行動する事業体を通じて、当該遵守を検証しなければならない」と規定しています。製造業者は、自ら監査を実施するために必要な専門知識やリソースを有していない場合があり、そのため、関連する監査を実施するために第三者と契約を結ぶことがあります。製造輸入許可（MIA）保有者は、MIA 保有者と原薬製造業者の間で適切な契約が締結されている限り、活性物質中間体の供給業者に対して原薬製造業者が実施する監査を委嘱することができます。

GMP ガイドラインのセクション 5.27 では、出発物質の供給者の選択、適格性評価、承認および維持管理ならびに購入および受入は、供給者、サプライチェーン、関連するリスクに関する最新の知識を有するスタッフによって実行さ

knowledge of the suppliers, the supply chain and the associated risks involved.

An audit conducted by the manufacturing-authorisation holder itself should be integral to the manufacturer's quality-assurance system and subject to the basic GMP requirements, i.e. conducted by properly qualified and trained staff, in accordance with approved procedures. It should be properly documented. These aspects can be inspected as necessary by the competent authorities.

If a third party is involved, the arrangements should be subject to chapter 7 of the GMP guideline. There should be evidence that the contract-giver has evaluated the contract-acceptor with respect to the aspects described above.

All parties involved should be aware that audit reports and other documentation relating to the audit will be made available for inspection by the competent authorities if requested. This should normally provide sufficient assurance that the results of an audit carried out by the third party are credible, thus waiving the need for an audit conducted by the manufacturing-authorisation holder itself. A third-party contractual arrangement may lead to a conflict of interest arising on the part of one or more of the parties involved. Conflicts of Interest should be regarded as any influencing factor that may affect the judgement of the auditor resulting in an audit report that may not provide a full and impartial assessment against EU GMP requirements.

Therefore, the MIA holder should ensure that there are arrangements in place to assure that any conflicts of interests are declared, and

れることが求められています。

製造販売業者自身が実施する監査は、製造業者の品質保証システムに不可欠なものであり、GMP要件の対象とされるべきです。すなわち、適切な資格を有し、訓練を受けスタッフによって、承認された手順に従って実施される必要があります。また、監査は適切に文書化される必要があります。これらの点については、必要に応じて管轄当局による査察を受ける可能性があります。

第三者が関与する場合、その取り決めはGMPガイドライン第7章の規定に従う必要があります。また、契約委託者が、上記の点に関して受託者を評価したことを示す証拠が求められます。

関係するすべての当事者は、監査報告書および監査に関連するその他の文書が、要請があれば管轄当局による査察の際に提出されることを認識しておく必要があります。通常、第三者が実施した監査結果の信頼性が十分に保証され、これにより、製造販売業者が実施する監査の必要性が免除されます。ただし、第三者との契約上の取り決めは、関係する一部またはすべての当事者において利益相反が生じる可能性があります。利益相反とは、EU GMP要件に対する完全かつ公平な評価が提供されない可能性のある、監査人の判断に影響を与えるあらゆる影響要因とみなされるべきです。

したがって、MIA保有者は、利益相反が申告されるような取り決めが整えられていること、また申告された場合には、監査の公平性への影響

where declared, that they are assessed for their impact on the impartiality of the audit.

Potential conflicts of interest may arise from diverse sources and may include for example:

- An auditor who declares that they have financial, family or social links to the company being audited.
- An auditor who declares that they have previously worked for the company being audited and who may be presented with documents during the audit that were issued, reviewed or approved by them.
- Contract auditors or companies who declare that they stand to make commercial gain from sale or supply of an audit report (particularly to sharing of audit reports between different manufacturing-authorisation holders using the same active substance supplier).
- Auditors who declare that they stand to gain financially from a successful audit outcome, *e.g.* by payment of bonus or payment only on successful outcome or persons contracted as consultants (to advise) rather than specifically to conduct an impartial audit.

Definition of API starting materials, and hence which steps to perform under GMP, is a critical aspect where conflicts of interest may arise, especially in cases where an API intermediate is manufactured at a site different from the final API manufacturing site.

In addition to the arrangements to assure that conflicts of interest are declared, each auditing body should have a quality system that supports the quality and integrity of audits.

が評価されることを確実にしなければなりません。

潜在的な利益相反は様々な原因から発生する可能性があり、例えば以下のようなケースが考えられます。

- 監査対象企業と金銭的、家族的、または社会的つながりがある監査人。
- 監査対象企業で過去に勤務経験があり、監査中に自らが発行、レビュー、または承認した文書を提示される可能性がある監査人。
- 監査報告書の販売または提供（特に、同じ有効成分供給業者を利用する異なる製造販売業者間での監査報告書の共有）により商業的利益を得る契約監査人または企業。
- 監査結果の成功により金銭的利益を得る監査人（例えば、ボーナスの支払い、成功時のみの支払い、または公平な監査を実施するためではなくコンサルタント（助言）として契約した人物など）。

API 出発物質の定義、ひいては GMP に従って実施する手順は、利益相反が生じる可能性のある重要な側面であり、特に API 中間体が最終 API 製造施設とは異なる施設で製造されている場合には重要です。

利益相反を確実に申告するための取り決めに加えて、各監査機関は、監査の品質と完全性を支える品質システムを備えている必要があります。

Where a conflict of interest has been declared by a third-party auditor or contracting company, they should document the nature of the conflict of interest, the impact it may have on the conduction of the audit and how the overall assessment of the GMP compliance status of the auditee is assured.

This topic should be addressed in the technical contractual arrangements. Any measures taken by the contract-giver should be documented, *e.g.* signed undertakings by the auditors. The absence or presence of conflicts of interest on the part of auditors or contracting parties should be identified.

QPs should ensure that the written final assessment and approval of third-party audit reports includes an evaluation of a declaration or absence of any conflicts of interest made by auditors and/or the contracting parties.

Conflicts of interest may come to light after the QP has relied upon a third-party audit report and it may be necessary for the QP to undertake a retrospective assessment.

The principles outlined above could be used in case of joint audits between different manufacturing authorisation holders or in those cases where the drug manufacturers have jointly contracted the third party auditor and have signed the contract before the audit took place, using the same active substance supplier, provided that the scope of the audits can be shown to be applicable to the active substances of mutual interest.

第三者監査人または契約会社が利益相反を申告した場合、利益相反の性質、監査実施への影響、そして監査対象者の GMP 遵守状況の総合的な評価がどのように保証されているかを文書化する必要があります。

この問題は、技術的な契約上の取り決めにおいて取り扱われるできます。契約者が講じた措置はすべて文書化する必要があります（例：監査人が署名した誓約書など）。監査人または契約当事者の利益相反の有無については、明確に特定する必要があります。

QP は、第三者監査報告書を書面による最終評価および承認に、監査人および／または契約当事者による利益相反の申告の有無の評価が含まれていることを確認する必要があります。

QP が第三者監査報告書に基づいて判断を下した後に、利益相反が発覚し、QP が事後評価を行う必要が生じることがある。

上記の原則は、異なる製造販売業者間の共同監査の場合、または医薬品製造業者が共同で第三者監査人と契約し、監査の実施前に同じ活性成分供給業者を用いて契約を締結している場合に適用できます。ただし、監査の範囲が相互に利益のある有効成分に適用可能であることが示されなければなりません。

Q9 "What are the expectations for the content of written final assessment of third-party audit reports?"

The QP has the ultimate responsibility to ensure that audit reports are properly evaluated when the audit is performed by a third party. The written final assessment document should provide a comprehensible summary of this evaluation and should be readily available and shared with authorities, if requested.

The assessment should include all expected elements of the auditing process and audit report(s) identified before, during and after the audit. In particular, this includes verification of contractual arrangements, scope and appropriate duration of audit, adequate competence of auditors considering the scope of the audit, planned audit frequency, and CAPAs whether adequate and how these are to be followed up. Any conflicts of interest identified should be discussed.

Q9 第三者監査報告書の最終評価書には、どのような内容が求められますか？

第三者による監査の場合、QPは監査報告書の適切な評価に対して最終的な責任を負います。最終評価書には、この評価の概要を記載し、必要に応じて当局に提供・共有できるようにすることが求められます。

評価には、監査前、監査中、監査後に特定された監査プロセスと監査報告書のすべての期待される要素を含める必要があります。特に、契約上の取決め、監査の範囲と適切な監査期間、監査範囲を考慮した監査人の適切な能力、計画された監査頻度、CAPA（要配慮者責任・予防措置）の適切性とそのフォローアップ方法の検証が含まれます。特定された利益相反については、すべて議論される必要があります。