機構のGMP適合性調査からの問題点について

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構　品質管理部

平成２６年度　マスターファイル講習会
－事例に学ぶ効率的なMF関連業務について－
平成26年12月11日
ニッショーホール

本日の内容

1．総合機構のGMP適合性調査体制
　（1）PMDAについて
　（2）国内外実地調査実績
　（3）リスクに基づく調査の実施
2．　GMP適合性調査
　（1）GMP適合性調査（実地）における不適合事例
　（2）GMP適合性調査（書面）における不適切事例
3．円滑なGMP適合性調査実施のために
　（1）GMP適合性調査の申請について
　（2）その他
4．定期調査における提出資料について
5．PIC/S加盟後の取り組みについて
6．その他

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

医薬品医療機器総合機構(PMDA)について

- 理事長
  - 理事
    - 審査
      - 審査業務部
      - 審査ﾏﾈｼﾞﾒﾝﾄ部
      - 新薬審査部1～5
      - 再生医療製品等審査部
      - ワクチン等審査部
      - 医療機器審査部1～3
      - ジェネリック医薬品等審査部
      - 一般薬等審査部
    - 安全
      - 品質管理部
      - 安全部1～2
    - 健康被害救済
    - 総務、企画調整
      国際、RS
      財務管理、情報
    - 次世代審査等推進室
    - 信頼性保証部
    - 規格基準部
    - 関西支部

総合機構のGMP/QMS調査体制

（平成２６年11月1日現在）

調査品質保証責任者

調査Gとは独立した組織

品質管理部長

(GMP調査企画管理担当)調査役

(QMS調査企画管理担当)調査役

GMP/QMS調査の企画及び管理業務

企画管理課長

品質管理部の庶務及び管理業務

(GMPケミカル担当)調査役

(GMPバイオ・再生医療等製品担当)調査役

医薬品等の製造所等に対するＧＭＰ調査等

(QMS担当)調査役

医療機器等の製造所等に対するＱＭＳ調査等

認証機関監督部署設置準備室長（部長併任）

関西支部調査課長(QMS担当調査役併任)

関西支部長

職員	36名
事務補助員	36名
嘱託職員	14名
合計	84名

専門委員：3名

品質管理部の業務

GMP調査

- 新医薬品
- 大臣許可施設
- 海外製造所等

製造所の監督・監視

・リスクベース
・サイエンスベース

国民の安心・安全

国際貢献（PIC/S, IMDRF)

・海外当局との情報交換
・国際標準のガイドライン作成等、PIC/S活動に参加

ガイドライン等の企業への明示

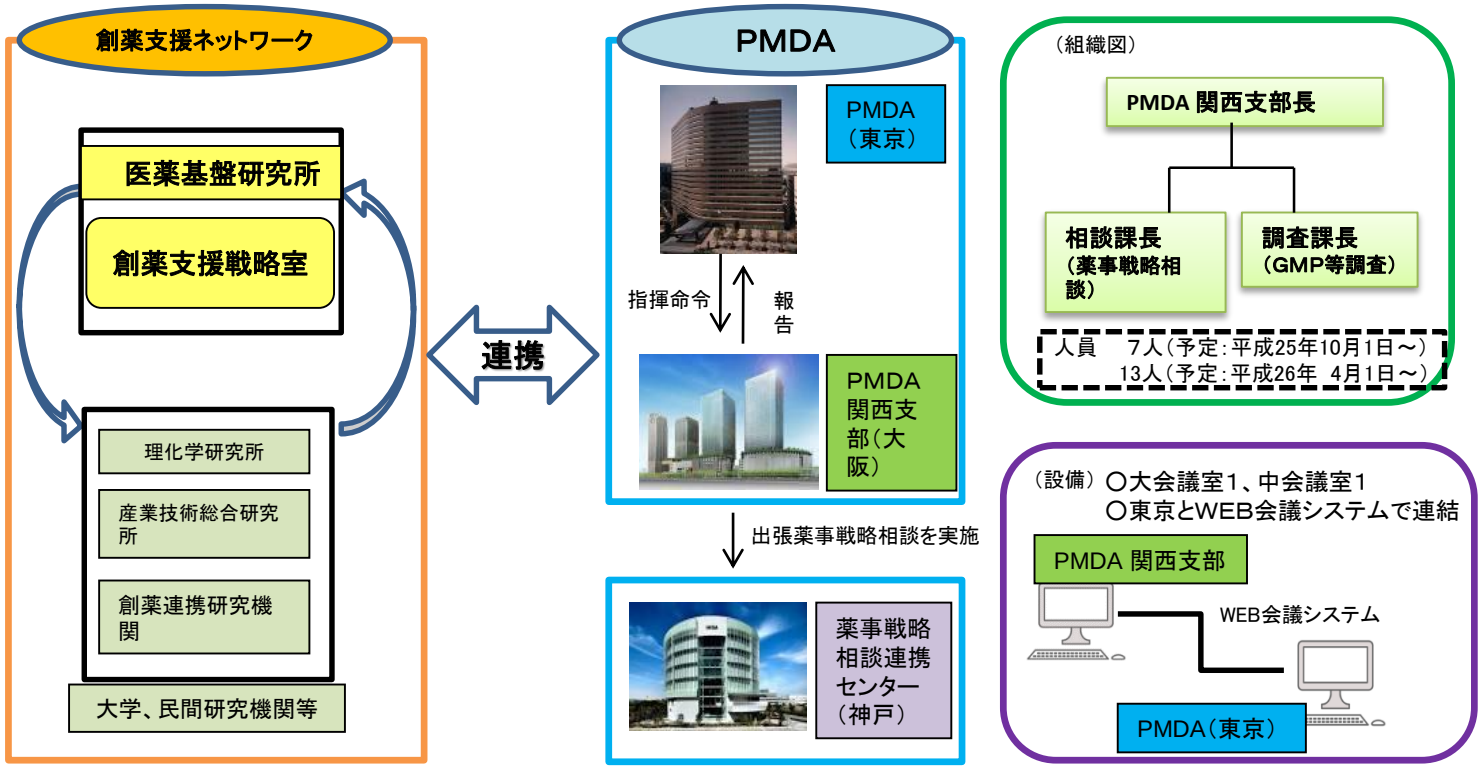
・国際標準のガイドラインの国内周知

品質マネジメントシステムの構築・維持

・都道府県、公的試験検査機関との連携
・トレーニング、内部点検

PMDA関西支部の設置について

【設置場所】 **うめきた・グランフロント大阪ナレッジキャピタル9F**（大阪市北区大深町３－１）
「薬事戦略相談連携センター」（神戸市内のIMDA：国際医療開発センター内）においても
出張薬事戦略相談を実施。
【設置時期】 平成25年10月1日
【実施業務】 **①薬事戦略相談**（個別面談・事前面談。平成25年10月1日開始）
②GMP実地調査（平成26年4月1日開始）



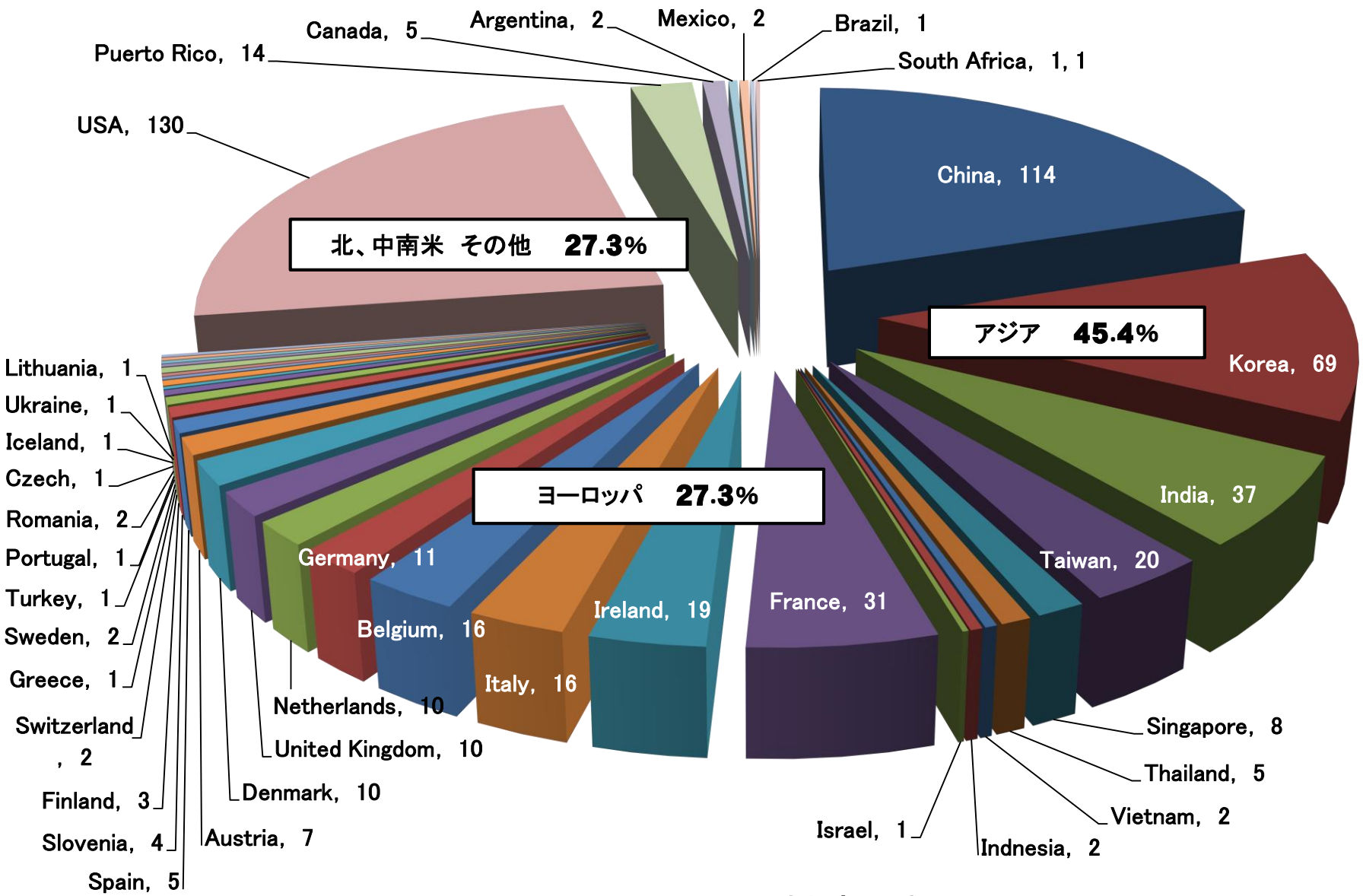
関西支部　調査課の業務

- GMP／QMS実地調査
  東京の品質管理部の職員とチームを組んで実施
  （秋以降、再生医療等製品の実地調査も導入）
- 簡易相談
  東京の品質管理部の指示に基づきチームを組んで実施
  大阪での面談を希望される場合は、関西支部で面談も考慮
- 薬事戦略相談
  東京の品質管理部の指示に基づきチームを組んで実施
  対面助言は、東京で実施。

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   （1）PMDAについて
   （2）国内外実地調査実績
   （3）リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   （1）GMP適合性調査（実地）における不適合事例
   （2）GMP適合性調査（書面）における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   （1）GMP適合性調査の申請について
   （2）その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

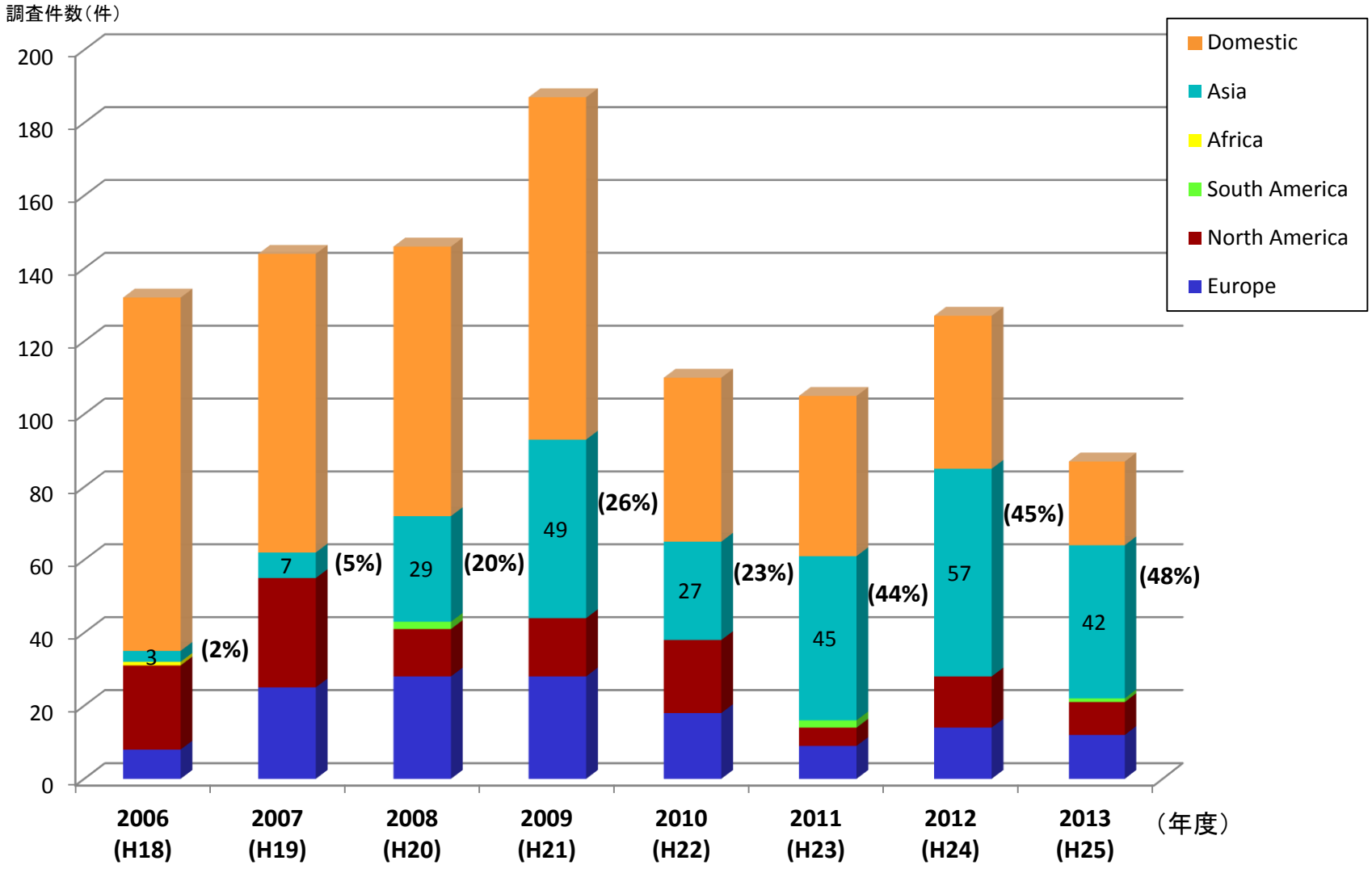
国別の海外実地調査数



2005年4月～2014年3月（製造所数568：38カ国）

国内外実地調査件数　地域別年次推移

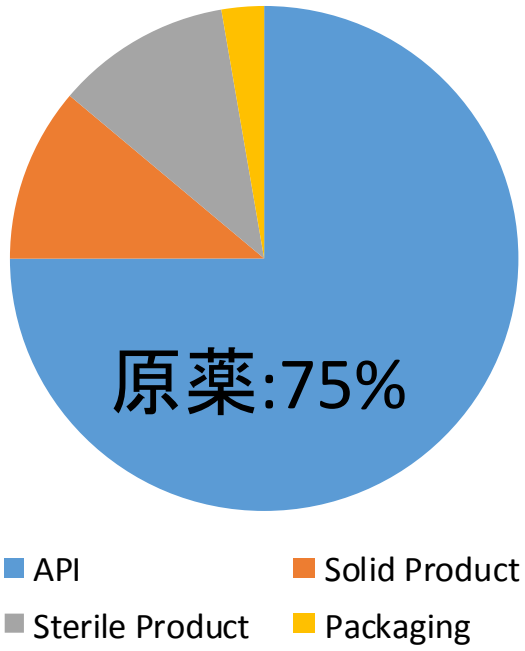
（2006年4月-2014年3月）



%は全体に対するアジアの比率

医療用後発医薬品に関する地域別、分野別　GMP調査概要

分野	EU	北米	中南米	アジア	その他	合計
無菌医薬品，生物医薬品	89	8	4	65	16	182
固形製剤	46	4	1	128	3	182
原薬（化成品）	371	42	8	800	2	1223
包装，試験ラボ	19	7	5	10	3	44
合計	525	61	18	1003	24	1631



全体の75%が原薬でそのうち65%強がアジア地域　（2006年4月-2014年3月データ）

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

調査申請から調査開始まで

調査申請

- 当該製造所における調査対象品目に関する概要：様式1
- 医薬品製造所概要（外国製造所用）：様式3

実地/書面

- リスク評価
- 調査手法の決定

照会事項

- 実地調査：日程調整　→　事前資料
- 書面調査：調査資料

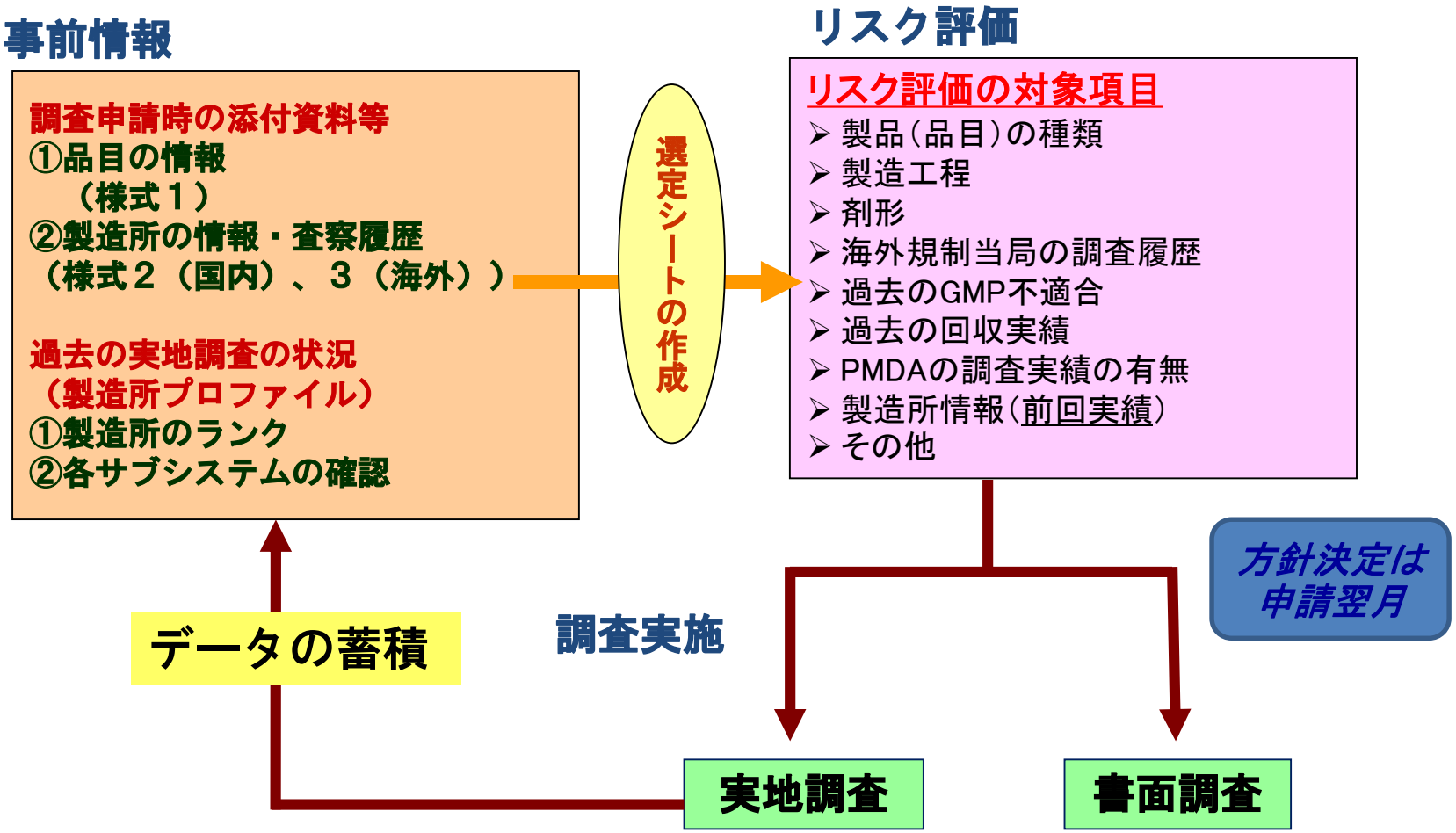
製販業者等オーディット

- 製造販売申請書と製法との齟齬の有無
- ＧＭＰ遵守状況の確認

調査実施

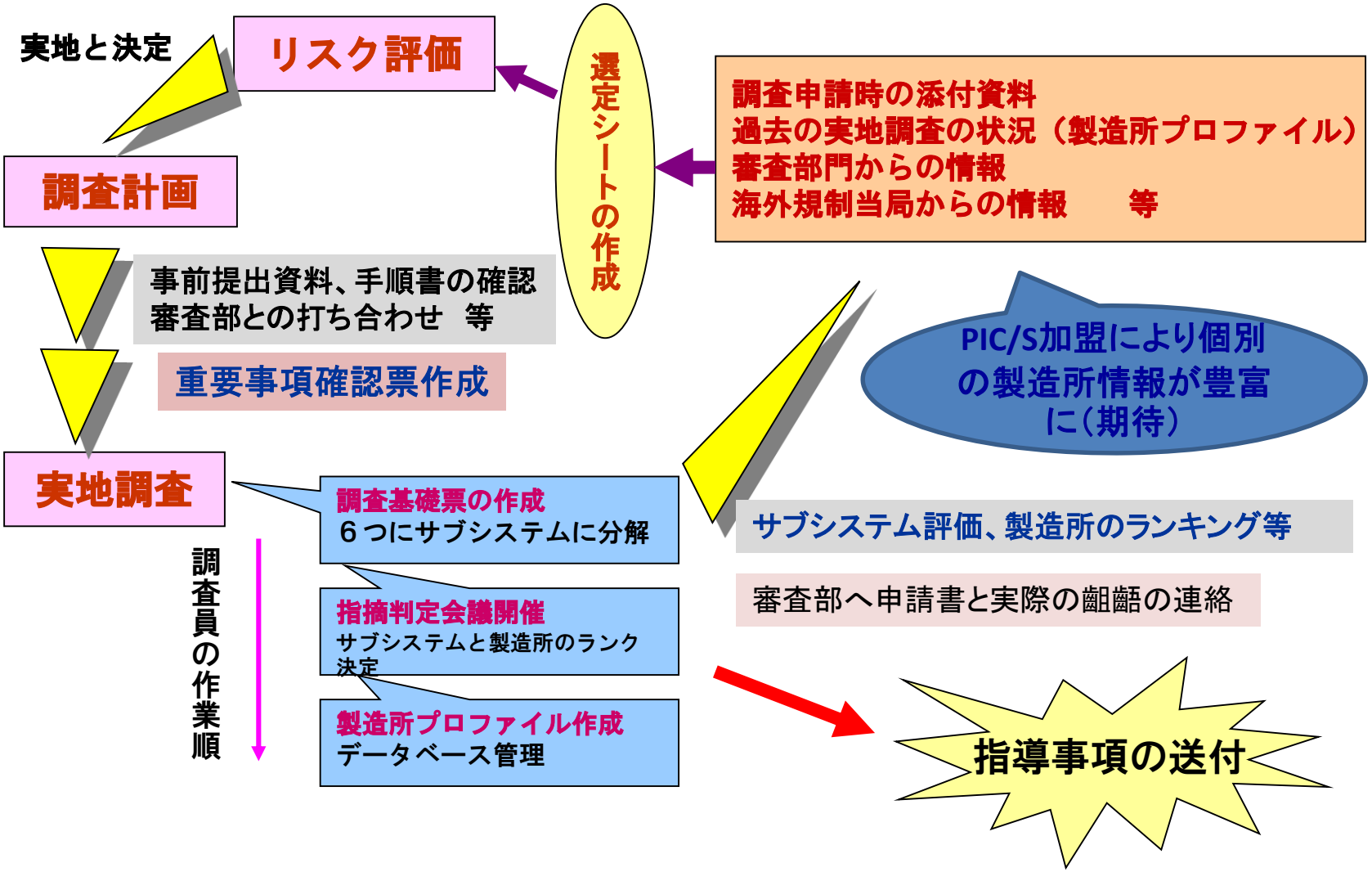
- 実地調査：指摘事項、製造所のランク付け
- 書面調査：照会文書による確認
- 齟齬の有無

リスクに応じた実地調査先の選定



注意１）添付資料は平成２５年１２月２日付け事務連絡参照

調査方針決定のサイクル



製造所の格付けについて
（PMDA内部評価データ）

◆PMDAにおける実地調査結果から、製造所評価をS,A,B,C,Dに格付け
（不備事項の程度・数やサブシステム毎の評価をもとに総合的評価で格付け）
D：不適合製造業者　C:適合だが継続的な指導が必要な製造業者

＊格付けS,A,B,Cは、いずれも「適合」

主な地域	実地調査件数 2007.12-2014.7	製造所格付		合計	C,Dの率%
		C	D		
アジア（日本を除く）	262	65(13)	6(3)	71	27%
EU	123	6(2)	0	6	5%
北米	74	6(1)	1(1)	7	9%
中南米	33	2(1)	0	2	6%
日本	456	84(21)	5(5*)	89	20%

()内は更新調査での件数（＊立ち入り調査を含む）

●アジア地域のC,D率は依然として高い。
●更新調査におけるDは問題。

監視体制の強化

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

GMP適合性調査結果「不適合」の事例1

1．調査対象

海外無菌製剤製造所（凍結乾燥製剤）、定期調査

2．違反条項　省令第23条第1項　第24条第1項

無菌区域（グレードA）の製造環境の不備による無菌保証の欠如

（1）滅菌後のバイアル及びゴム栓の保護が不完全なままでグレードBで保管され、Aに持ち込まれ使用される。また、凍結乾燥品が、全打栓後、十分な密封性の確認を行わず保護が不完全なままに、巻締め室までBの廊下を経由し移送される。

（2）無菌充填作業やバイアルの凍結乾燥機への搬入等、グレードA要求エリア内に作業員が常時立入り作業しなければ製造ができない。

（3）上記の製剤化工程において、グレードAエリア内が、一方向気流を確保していない状態で製造が行われていることに気づきながら改善を実施していない。

GMP適合性調査結果「不適合」の事例2

1. 調査対象
   海外製造所（原薬）。定期調査。
2. 違反条項
   省令第6条、第10条第1項第3号・5号、第11条第1項第1号・2号、第14条第1項第1号・2号、第15条、第16条第1項第2号・3号、第19条第1項第3号
   種々の記録がほとんどない。
   （1）管理監督システムが運用されていない。
   逸脱管理、苦情処理（品質情報管理）等の手順書はあったが、記録が全くなかった。作業者が「逸脱」とは何か認識していなかった（能力、教育訓練の不足）。
   （2）試験データの信頼性を確保できない。
   試験結果のみで試験記録が全くないため、実際に行われたか不明。
   （3）実際の製造出来高量の記録がなかった。
   収量、収率が不明。余剰分がどのような処置がされたのか追跡不可能。

GMP適合性調査結果「不適合」の事例3

1. <u>調査対象</u>
海外製造所（無菌原薬）。定期調査。
→国内で無菌化工程無しで製剤化（充填）され市場出荷される製品も有り。

2. <u>違反条項</u>
省令第23条第1項第1号、第24条第1項第1号・3号・7号 イ違反。
設備・操作の両面で無菌性保証が欠如、微生物汚染リスクが極めて高い。
（1）滅菌後の一次容器の取扱い
滅菌後の容器はクラス10,000の環境下で取り扱われていたため、改善されたが、設置したクリーンブースの適格性が得られなかった。
（2）無菌的に投入されるべき原料の投入環境の不備
無菌区域で実施されるべき投入がクラス10,000の環境下で取り扱われていた。改善のためにクリーンブースを設置したが、そのデザインが不適切であり、無菌的環境が得られているとは認められなかった。
（3）一連の作業を行う作業者が無菌操作を実施していなかった
⇒無菌操作を実施する上で、十分な教育を受けていなかった。

GMP適合性調査結果「不適合」の事例4

1. 調査対象

国内製造所（生物医薬品）、特別調査

2. 違反条項

省令第6条第1項、第10条第１項第9号、第12条第1項、第15条第1項第1号

（1）製造所出荷判定済み製品について、逸脱発生により、開封・再封緘の包装行為を常習的に行っていたが、これら逸脱はGMP文書ではない“作業メモ”に記載し、GMP上の製造記録に一切記録を残していなかった。

（2）上記の逸脱は品質部門で把握しておらず、改めて出荷判定をすることなく出荷されていた。

（3）上記処理は、責任者の指示のもとで行われたが、これら逸脱をGMP文書に記載する必要性について、担当者は認識がなかった。

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

書面調査で確認された不適切事例（１）

- 照会事項を製造所には連絡せず、MF国内管理人が自己判断により回答していた。

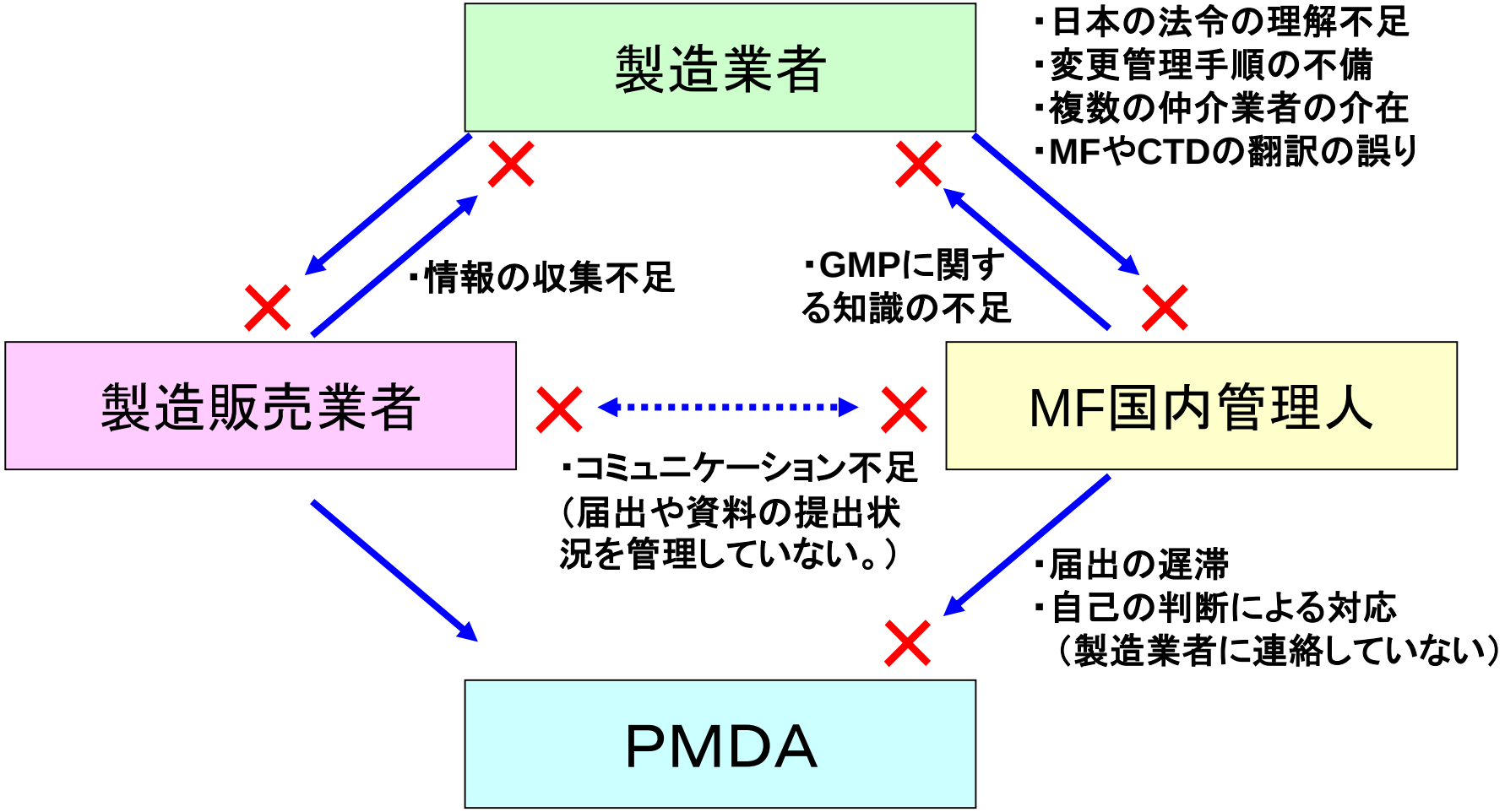
- MF国内管理人と製造所の間に、複数の海外エージェントが関与しているため、MF国内管理人が製造所と直接コミュニケーションが取れない。

- MF国内管理人がMFのメンテナンス（記載整備・変更登録・軽微変更届出）を過去に入手した古い情報を基に行っていた。

書面調査で確認された不適切事例（２）

- （製剤の）医薬品製造販売承認申請書に引用したMF番号が間違っていた。
- PMDAからの照会内容が、MF登録者（製造所）に正確に伝わらなかった。
- MF国内管理人が適合性調査に対応できず、製造所からの指示によりMF国内管理人が変更された。
- MFの記載内容が簡略すぎるなど、不適切であった。

不適切事例の原因


製造業者
・日本の法令の理解不足
・変更管理手順の不備
・複数の仲介業者の介在
・MFやCTDの翻訳の誤り
・情報の収集不足
・GMPに関する知識の不足
製造販売業者
MF国内管理人
・コミュニケーション不足
（届出や資料の提出状況を管理していない。）
・届出の遅滞
・自己の判断による対応
（製造業者に連絡していない）
PMDA

申請者（開示）パートと制限パートの例

（原薬等登録原簿の利用に関する指針について　薬食審査発第0210004号　平成17年2月10日）

	申請者（開示）パート	制限パート
3.2.S.1　一般情報		
3.2.S.1.1　名称（INN, 化学名、開発コード等）	○	
3.2.S.1.2　構造（構造式、分子式、分子量）	○	
3.2.S.1.3　一般特性（性状、溶解性等物理的化学的性質）	○	
3.2.S.2　製造		
3.2.S.2.1　製造業者	○	
3.2.S.2.2　製造方法及びプロセスコントロール	○　注）	○
3.2.S.2.3　原材料の管理		○
3.2.S.2.4　重要工程及び重要中間体の管理		○
3.2.S.2.5　プロセスバリデーション／プロセス評価		○
3.2.S.2.4　製造工程の開発の経緯		○
3.2.S.3　特性		
3.2.S.3.1　構造及びその他の特性の解明	○	
3.2.S.3.2　不純物	○	
3.2.S.4　原薬の管理		
3.2.S.4.1　規格及び試験方法	○	
3.2.S.4.2　試験方法（分析方法）	○	
3.2.S.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション	○	
3.2.S.4.4　ロット分析	○　注）	○

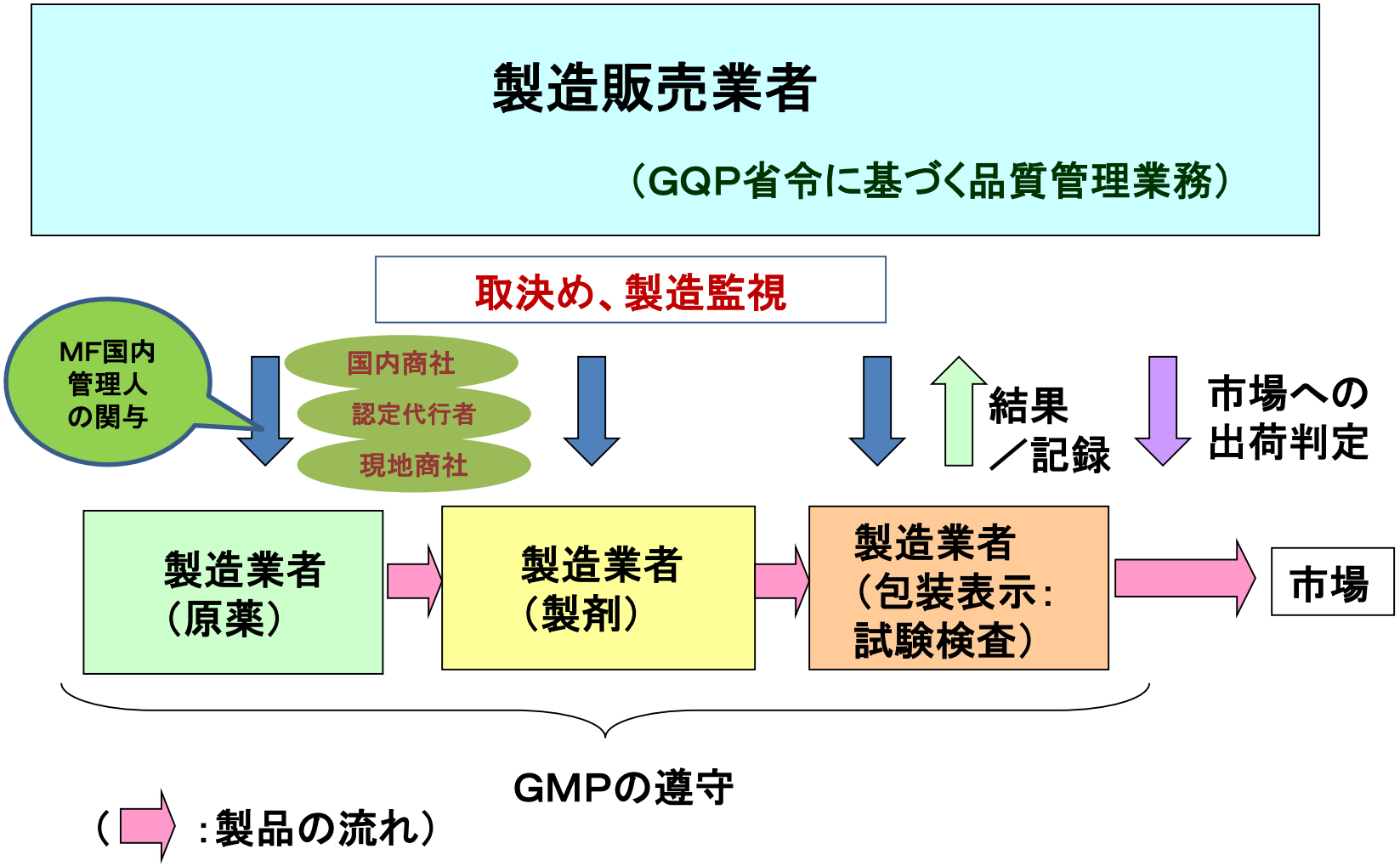
申請者（開示）パートと制限パートの例

（原薬等登録原簿の利用に関する指針について　薬食審査発第0210004号　平成17年2月10日）

	申請者（開示）パート	制限パート
3.2.S.4.5　規格及び試験方法の妥当性（設定根拠）	○　注）	○
3.2.S.5　標準品又は標準物質	○	
3.2.S.6　容器及び施栓系		
3.2.S.7　安定性		
3.2.S.7.1　安定性のまとめ及び結論	○	
3.2.S.7.2　承認後の安定性試験計画の作成及び実施	○	
3.2.S.7.3　安定性データ	○	
3.2.P.4　添加剤の管理		
3.2.P.4.1　規格及び試験方法	○	
3.2.P.4.2　試験方法（分析方法）	○	
3.2.P.4.3　試験方法（分析方法）のバリデーション	○	
3.2.P.4.4　規格及び試験方法の妥当性（設定根拠）	○　注）	○
3.2.P.4.5　ヒト又は動物起源の添加剤	○　注）	○
3.2.S.4.6　新添加剤	○	
性状等	○	
製造方法及びプロセス・コントロール	○　注）	○

注）制限パートと申請者（開示）パートの両項目に○が記載されているのは、開示パート事項であるが、MF登録者の知的財産等に係わる情報については制限パートとすることを示している。

GQP省令に基づく製造所監視システム



GQP: Good Quality Practice（医薬品、医薬部外品、化粧品及び医療機器の品質管理の基準に関する省令）

製造業者の代理人の責務

- MF国内管理人
- 外国製造業者の認定申請代行者
- 製造業者（製造所）の営業部門（本社や親会社の営業部）など
- 海外のエージェント
- 日本国内の商社
- 輸送業者
- 薬事コンサルタント など

事実上、「MF国内管理人」や「認定の申請代行者」や「商社」による、連絡不備、薬事規制やGMP管理に対する知識不足・説明不足・誤解、それらが大きく影響しているであろうと推察される問題でも、法的責任及び行政処分の対象は『製造販売業者』と『製造業者』となる。

-医薬品製造販売の各者の役割（ビジネス・スキーム）として、最低限の薬事やGMP管理、製造技術に関する知識がないと、適切な契約（取決め）や製造販売が事実上できない。
=== > GMP適合性調査結果　不適合　--- 医薬品の供給ができない…など

- 各者が連携し、医薬品製造販売ができるサプライチェーンを構築するようにして頂きたい。

・法的規制や法的義務が無いから ➔ ➔ ➔ ×　必要無い　×
・当局指導がされない、行政処分対象でないから ➔ ➔ ➔ ×　実施する必要が無い　×

●高品質の医薬品を患者のもとへ
医薬品製造販売に携わる全ての者が心に留める必要がある　◎　適正な対応が必要　◎

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

GMP適合性調査の申請時期について

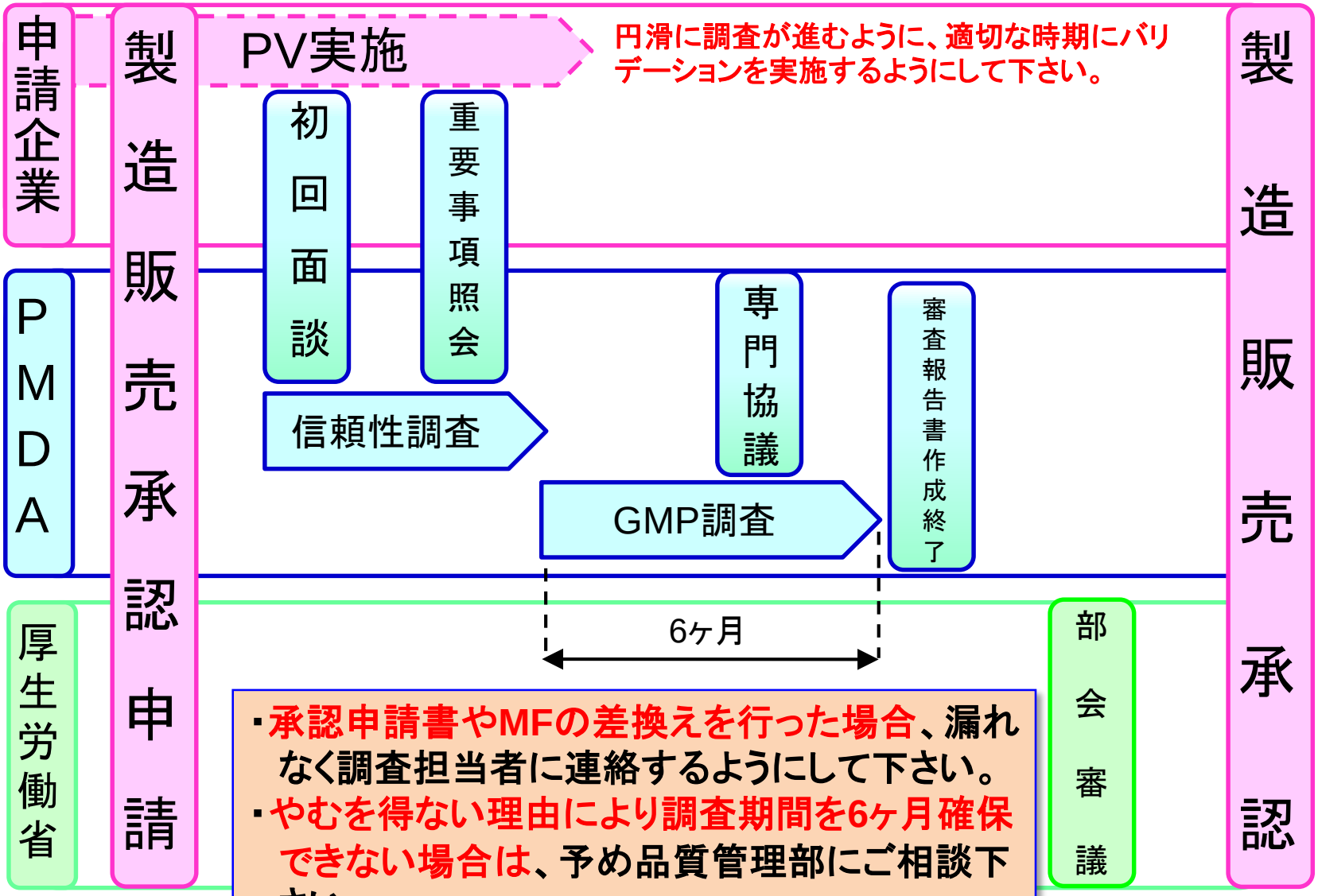
- 一般的なGMP適合性調査申請の時期は、承認申請日に審査の標準的事務処理期間を加算した日の6月前（審査の標準的事務処理期間が6ヶ月未満の場合、承認申請と同時に申請）

  →薬食監麻発0330001号 第1章一般的事項 第3適合性調査 13

  ※調査期間を6ヶ月確保できない場合は、予めご相談下さい。

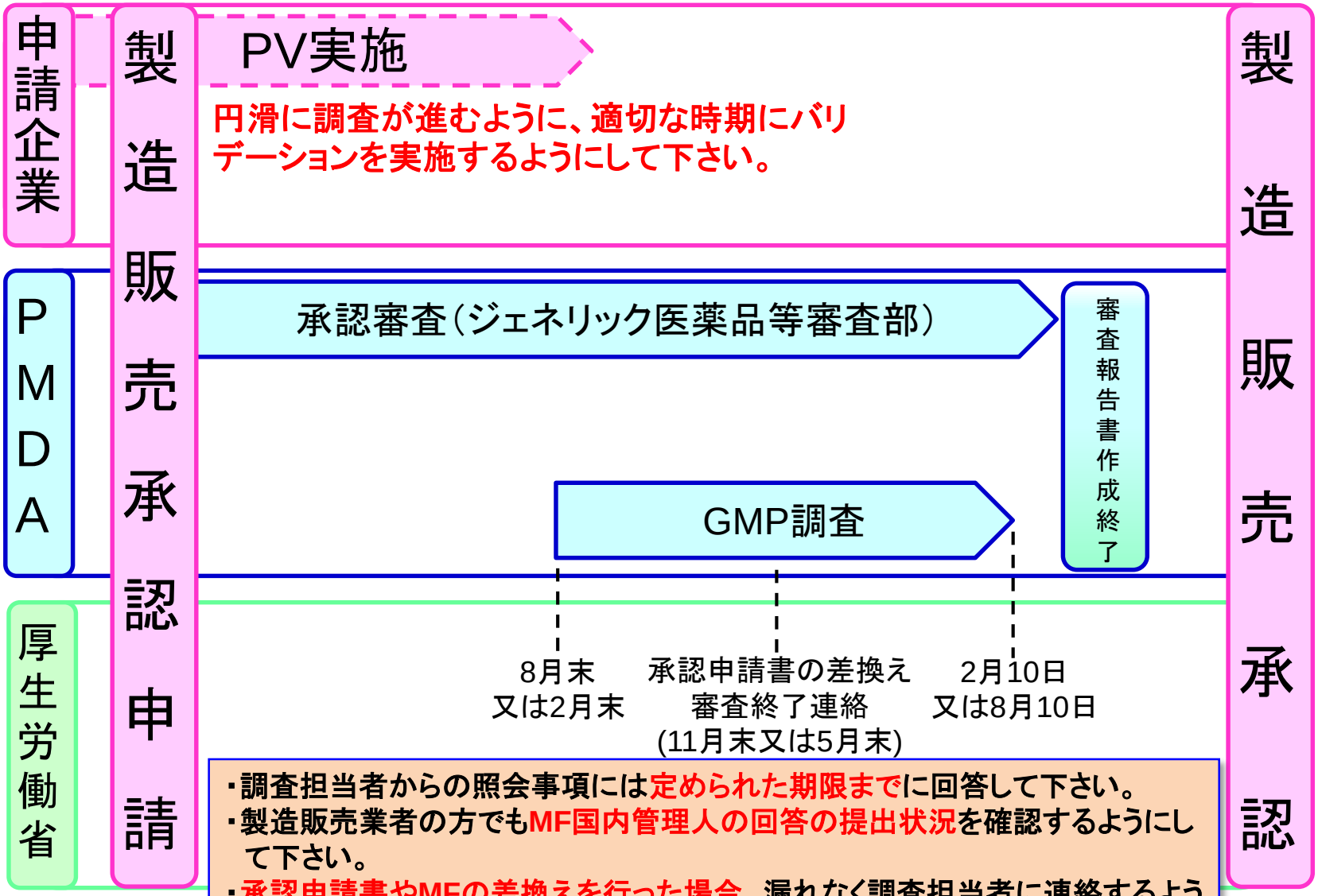
- 医療用後発医薬品のGMP適合性調査申請は、平成26年2月7日の事務連絡（GMP適合性調査のスケジュール等）に記載の通り、必ず期限までに申請してください。

新医薬品に係る承認審査の標準的プロセスのタイムライン



- 承認申請書やMFの差換えを行った場合、漏れなく調査担当者に連絡するようにして下さい。
- やむを得ない理由により調査期間を6ヶ月確保できない場合は、予め品質管理部にご相談下さい。

後発医薬品に係る承認審査の標準的プロセスのタイムライン

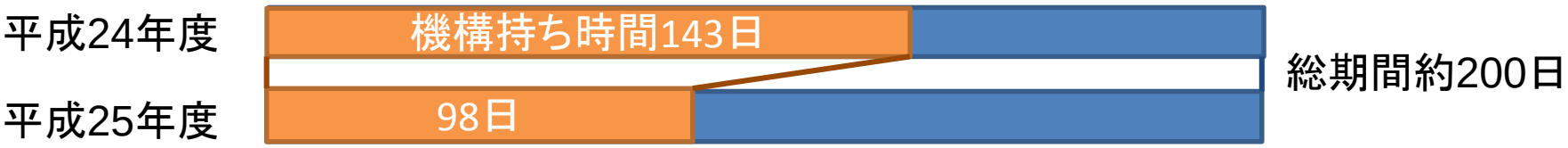


- 調査担当者からの照会事項には**定められた期限まで**に回答して下さい。
- 製造販売業者の方でも**MF国内管理人の回答の提出状況**を確認するようにして下さい。
- **承認申請書やMFの差換えを行った場合**、漏れなく調査担当者に連絡するようにして下さい。

調査申請に当たっての留意点について(1/2)

平成25年度PMDA品質管理部のマネージメントレビューにより、
GMP調査(実地)に係る事務処理期間について、
以下の事実が判明しました。

平成24年度との比較において、
機構持ち時間は約2/3に減少したのに対し、
調査の総期間変わらず。(平均値による比較)



=申請者側持ち時間
が延びた。

調査期間超過原因を分析した結果、

『申請～実地調査の実施』の期間の延長が多数を占めることが判明しました。

調査申請に当たっての留意点について(2/2)

以下の理由で、実地調査の実施が遅れる事例が多く発生しています。

- ■バリデーション・試験の技術移管が未実施
- ■製造所の改修
- ■GMP体制の準備が未了　等

製販業者、MF国内管理人は、事前Audit等を行い、GMP調査に対応できる準備を進めてください。また、審査の進捗状況を考慮して、適切な時期に調査申請を行ってください。

- 様式1、2、(3)が提出されないと、実地・書面の判断を行うことが出来ず、調査を開始できません。
- 調査申請時には、必ずこれらの様式を添付してください(製造所からの別送も可)。

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

審査部門との連携

- 定期的な内部意見交換
  - 新たな手法による製造/品質管理の採用有無
    - QbD手法
    - Continued/Continuous Process Verification
    - RTRT
  - 審査上問題となるプロセスの把握
- 審査担当者の調査への同行
  - 製造所と審査部門とのコミュニケーション
  - 製造所にて審査上の懸念を確認

実地調査における通訳について

＜実地調査で円滑に翻訳できなかった事例＞

・現地語⇔日本語の日常会話すらできない。
・通訳が調査対象品目に関する単語（製品名や原料名）を知らなかった。
・製造所に所属する者又は製造所に過去に所属していた者等、調査対象製造所と利害関係が生じる者が翻訳を行い、通訳の判断で勝手に調査を進めた。
・GMPに関する基本的な単語を理解しておらず、翻訳された文章が文として成立しておらず、製造所と調査担当者の間で質疑応答が成立していなかった。

＜通訳の手配に当たってのお願い＞

・可能な限り、GMP関連業務に精通した通訳の選定をお願いします。
・GMPに精通していない場合でも、調査に関連するGMP用語や品目名等の情報を通訳の方に事前に提供してください。
・製造所と利害関係が生じない方を通訳として選定して下さい。

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 定期調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

定期調査の申請状況について

GMP適合性調査の申請件数

	平成21年度	平成22年度	平成23年度	平成24年度	平成25年度	平成26年度※
申請件数	2,228	1,159	1,538	1,582	1,492	**411**

※平成26年10月末時点での申請件数

今年は平成21年度に近い数のGMP適合性調査申請が見込まれます。
更新調査をより効率的に行うため、

◎事務連絡に基づき調査申請を行って下さい。
平成25年12月 2日付け事務連絡「医薬品適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」
平成26年 6月25日付け事務連絡「定期調査に係る医薬品適合性調査申請時の留意点について」
◎調査資料には、提出資料リストを添付してください。

定期調査に係る医薬品適合性調査（書面調査）の流れ

事務連絡及び提出資料リストは機構のHPからダウンロードできます。

41

提出資料リスト（平成　年　月　日現在）

申請者名		製造所の名称	
品目名または代表製品名		システム受付番号	

	定期適合性調査申請に当たって提出すべき資料（事務連絡別紙２より抜粋）（※1）	提出（※2）	提出予定日（※3）
第1．施行通知に定められたもの	1.過去２年間の GMP 適合性調査結果通知書/報告書の写し		
	2.MRA 相手国等の適合性証明書等		
	3.製造販売承認書添付資料の写し		
	4.過去５年間の一変承認書の写し		
	5.過去５年間の軽微な変更届書の写し		
	6.代表製品の選定の根拠を示した資料		
	7.過去５年間の申請品目に係る回収の有無（有の場合には、その概要）		
	8.宣誓書（様式は施行通知を参照。）		
第2．施行通知第1章第3の9（2）ク（ア	1.調査対象品目等概要及び製造所概要　（1）様式１		
	（2）様式２または様式３		
	2.製造所の配置図　（1）製造所の敷地と周辺地域の状況が分かる図面		
	（2）製造所における作業所等施設		
	3.製造所の構造設備に関する資料　（1）製造所の構造設備の図面		
	4.GMP 組織図及び品質保証体制に関する資料		
	5.GMP 文書体系に関する資料		
	6.製造工程に関する資料　（1）製造工程のフロー図等		
	（2）製造に使用する水に関する資料		
	7.製造実績		

（ http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/iyaku/gmp.html ）

定期調査に係る医薬品適合性調査（書面調査）の流れ

通常時	平成26年8月1日以降申請
調査申請 ↓ 初回照会 ↓ 書類提出 ↓ 調査	資料の準備 ↓ 調査申請・書類提出 提出資料リスト※添付 ↓ ↓ ↓ 調査

注意事項

・申請後に資料の提出を求める照会はしない。
・すべての資料を受領後、調査を開始する。
・未提出資料がある場合は、タイムクロックを停止する旨の照会を行う。

・調査資料の提出方法に関しては、平成26年6月25日付け事務連絡の記載内容にご留意ください。

・書類提出前に、提出資料リストで書類がそろっていることを確認してください。
（※チェックに用いた提出資料リストを添付）

・製造所や国内管理人から直接資料を提出する場合は、十分に連絡を取り、資料の提出漏れの無いようご配慮ください。

定期調査における提出資料

事務連絡　平成25年12月 2日付け事務連絡「医薬品適合性調査の申請に当たって提出すべき資料について」 より

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要
2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備に関する資料
4. GMP組織図及び品質保証体制に関する資料
5. GMP文書体系に関する資料
6. 製造工程に関する資料
7. 製造実績
8. 製品品質の照査に関する資料
9. バリデーションの実施状況に関する資料
10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

定期調査における提出資料

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要
2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備に関する資料
4. GMP組織図及び品質保証体制に関する資料
5. GMP文書体系に関する資料
6. 製造工程に関する資料
7. 製造実績
8. 製品品質の照査に関する資料
9. バリデーションの実施状況に関する資料
10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

当該製造所における調査対象品目の概要（様式１）について

様式 1

当該製造所における調査対象品目等に関する概要

平成　年　月　日現在

製造販売業者の氏名（法人にあっては、名称及び代 の氏名）	
品目名	
製造所の名称	
製造所の所在	

調査対象品目等に関する情報　　該当する□にレ点を記載してください。

製造施設・設備機器	原薬製造を含む一次包装工程までの製造に係る 建　　物：□専用　□共用（一部共用を含む。） 製 造 区 域：□専用　□共用（一部共用を含む。） 製造設備機器：□専用　□共用（一部共用を含む。）
	＊いずれかが「共用（一部共用を含む。）」に該当する場合には、それを共用する製品等が： □高生理活性物質（ある種のステロイド類（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等） □ペニシリン系抗生物質　□β ラクタム系抗生物質 □上記に該当なし　□開示なし
	二次包装工程以降の製造に係る施設・設備機器： □専用　□共用（一部共用を含む。）
製造工程の範囲	□原薬中間体製造　□原薬製造 □原薬の一部工程（原薬の粉砕等）　□原薬の小分 □製剤製造　□製剤の一部工程（製剤のコーティング等）

原薬情報	□新規有効成分　□既存有効成分
MF 利用 □有　□無	□ワクチン　□遺伝子組換え、細胞培養応用　□抗血清 □高生理活性物質（ある種のステロイド類（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等） □ペニシリン系抗生物質　□β ラクタム系抗生物質 □ヘパリン様物質　□ヒト由来物質 □生薬（原薬としての）　□ビタミン □上記に該当なし（　　）
	□無菌原薬　□非無菌原薬
	□日局収載品　□食品添加物 □その他（　　）
菌製剤）	□無菌操作法　□最終滅菌法 □その他（　　）
製造工程の特性	□デザインスペース採用 □パラメトリックリリース実施 □RTRT 実施　□ドジメトリックリリース実施 □Continuous process verification □Continued process verification □上記に該当なし（　　）
GQP 省令第 7 条に基づく取決め	□有（取決め日：　年　月　日） □無（ドラフトを含む。）
外部試験検査機関（利用する場合に	機関の名称

高生理活性物質、ペニシリン系抗生物質、βラクタム系抗生物質を製造している場合、該当するものにチェックを入れる

建物、製造区域、製造設備機器のいずれかが「共用（一部共用を含む）」に該当する場合

製造工程の特性

- デザインスペース採用　・パラメトリックリリース実施
- RTRT実施　・ドシメトリックリリース実施
- Continuous process Verification
- Continued process Verification
- 上記に該当なし

医薬品製造所概要（様式2及び3）について

様式２

医薬品製造所概要（国内製造所用）

平成　年　月　日現在

製造所の名称			
製造所の所在地			
許可番号		当初許可年月日	
許可の期限		許可の区分	

従業員数（パート社員等を含む。）

全従業員数	製造部門	QC 部門	QA 部門
人	人	人	人

製造管理者

氏名		職名	
電話		FAX	
E-mail			

製造品目数（海外向けがあれば（　）で記載）

	原薬・中間体	製剤化工程	一次包装工程以降	二次包装工程以降・表示・保管のみ
製造品目数				
＊上記品目のうち、下記物質を含有する品目数を記載。				
高生理活性物質				
ペニシリン系抗生物質				
β ラクタム系抗生物質				

注）１．高生理活性物質とは、ある種のステロイド類（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質等をいう。
２．原薬の小分けに関しては、「原薬・中間体」の欄に記載。

調査対象品目の状況

品目名	当該製造所での製造開始時期

施設情報①

製造所敷地面積	倉庫面積
製造施設面積	試験検査施設面積

施設情報②（使用している重要なコンピュータ化システム）

重要なコンピュータ化システムの名称	□ERP　□MES　□LIMS　□DCS □その他（　　）　□使用なし

過去５年間の行政機関からの査察の有無

行政機関名	時期	対象品目名	結果	実地か書面かの別

過去５年間の回収・GMP 不適合の有無（有の場合には概要を記載。）

外国製造業者の場合（様式3）
当該国の査察当局、他国（PMDAを含む）の査察当局及びWHO等から受けたすべての査察について記載。

日本向けの品目だけではなく、調査対象製造所全体について記載して下さい。

定期調査における提出資料

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要
2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備に関する資料
4. GMP組織図及び品質保証体制に関する資料
5. GMP文書体系に関する資料
6. 製造工程に関する資料
7. 製造実績
8. 製品品質の照査に関する資料
9. バリデーションの実施状況に関する資料
10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

製造所の構造設備に関する資料

代表製品やその他の調査対象製品に限らず、当該製造所において製造されているものが下記に該当する場合

①高生理活性物質（ある種のステロイド剤（性ホルモン、活性の強いステロイド等）や細胞毒性のある抗がん剤のように強い薬理作用又は毒性を有する物質）

②ペニシリン系抗生物質、βラクタム系抗生物質

③除草剤、殺虫剤等強い毒性を有する物質

↓

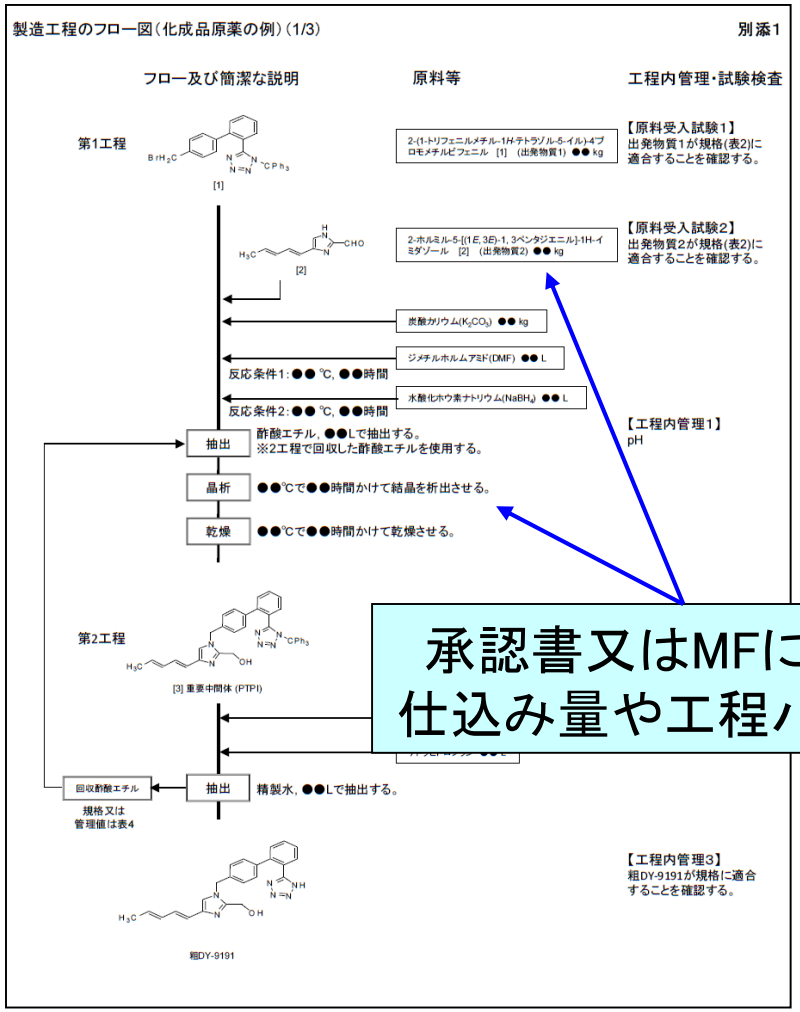
製造棟・作業室の区別、空調系統の区別、差圧の管理、層流装置の設置、動線の管理等の封じ込め及び交叉汚染防止のための具体的な処置の概要について説明してください。

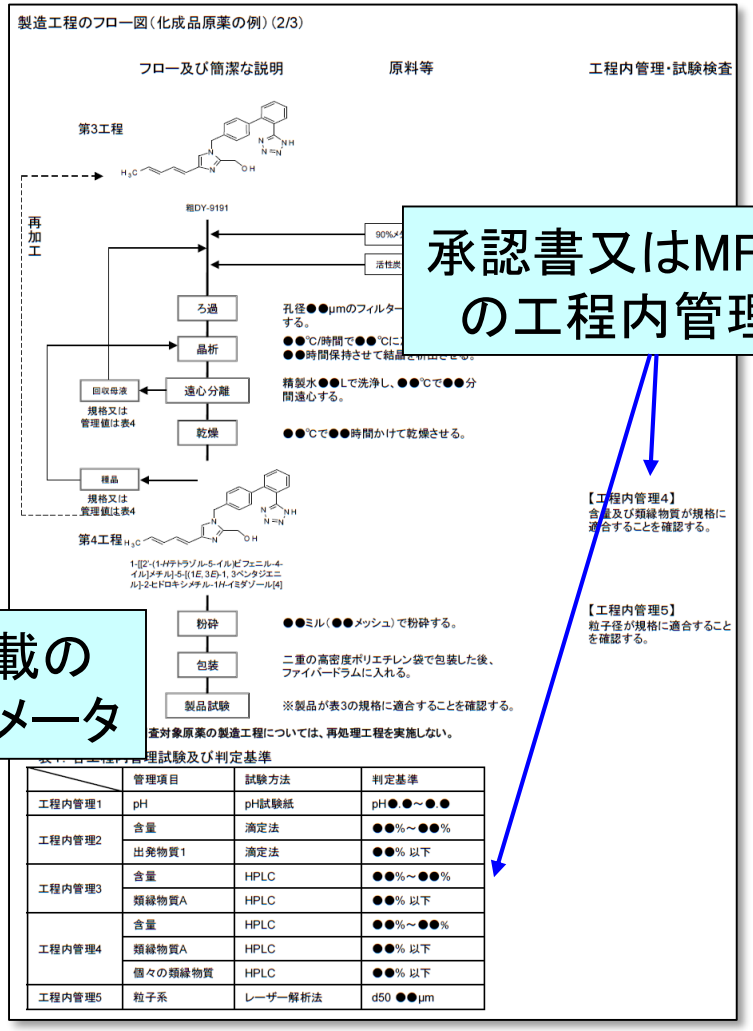
定期調査における提出資料

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要
2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備に関する資料
4. GMP組織図及び品質保証体制に関する資料
5. GMP文書体系に関する資料
6. 製造工程に関する資料
7. 製造実績
8. 製品品質の照査に関する資料
9. バリデーションの実施状況に関する資料
10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

製造工程の流れ図(1)

承認書又はMFに記載された**管理項目**が確認できる資料をご提出下さい。





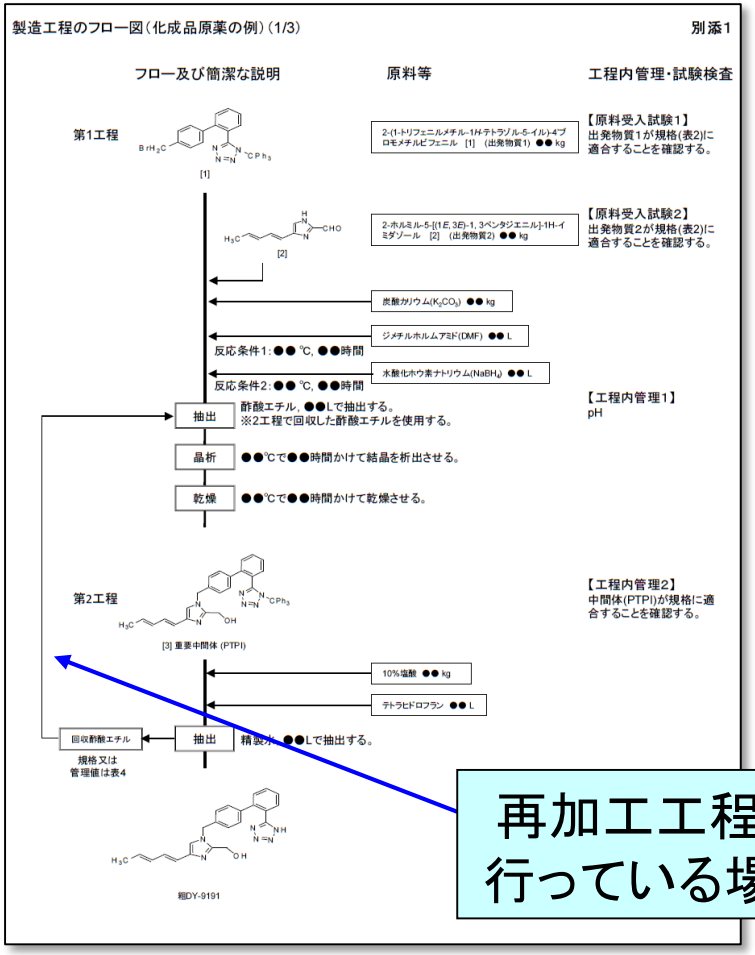
	管理項目	試験方法	判定基準
工程内管理1	pH	pH試験紙	pH●.●～●.●
工程内管理2	含量	滴定法	●●%～●●%
	出発物質1	滴定法	●●% 以下
工程内管理3	含量	HPLC	●●%～●●%
	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
工程内管理4	含量	HPLC	●●%～●●%
	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
	個々の類縁物質	HPLC	●●% 以下
工程内管理5	粒子系	レーザー解析法	d50 ●●μm

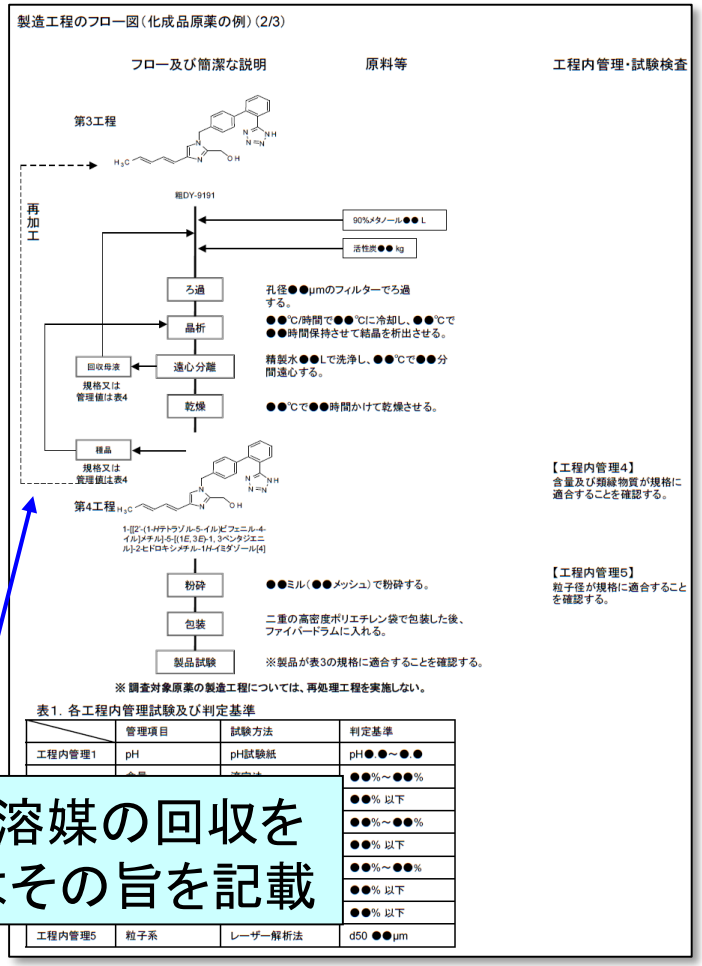
承認書又はMFに記載の
仕込み量や工程パラメータ

承認書又はMFに記載
の工程内管理項目

製造工程の流れ図(2)

溶媒、母液、結晶等の再利用、再加工、再処理の有無について記載してください(溶媒及び結晶の再利用、再加工工程及び再処理工程を実施していない場合はその旨を記載して下さい)。





再加工工程及び溶媒の回収を行っている場合はその旨を記載

製造工程の流れ図(3)

承認書又はMFに記載された**管理項目**が確認できる資料をご提出下さい。

製造工程のフロー図(化成品原薬の例)(3/3)

表2. 各出発物質の規格

	管理項目	試験方法	規格
出発物質1	含量	滴定法	●●%～●●%
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●% 以下
出発物質2	含量	滴定法	●●%～●●%
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm 以下

表3. 製品規格

	管理項目	試験方法	規格
製品	含量	HPLC	●●%～●●%
	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
	類縁物質B	HPLC	●●% 以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●% 以下
	重金属	日局の手順に準ずる。	●●ppm 以下
	乾燥減量	日局の手順に準ずる。	●●% 以下
	残留メタノール	GC	●●ppm 以下
	残留THF	GC	●●ppm 以下

表4. 回収酢酸エチル、種晶及び回収母液の規格又は管理値

	管理項目	試験方法	規格又は管理値
回収酢酸エチル	含量	GC	●●% 以上
	水分	KF	●●% 以下
種晶	表3の製品の規格に準ずる。		
回収母液	類縁物質A	HPLC	●●% 以下
	類縁物質B	HPLC	●●% 以下
	その他の類縁物質	HPLC	●●% 以下

本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書及び登録MFの内容と齟齬がないものです。

製造管理者　　署名・日付

本フロー図は、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、登録MFの内容と齟齬がないものです。

原薬等国内管理人　　署名・日付

※注意事項
・無菌原薬の場合には、承認書に記載されている無菌ろ過に使用するフィルター孔径、フィルター完全性試験等の管理値及び規格についてもフロー図に記載して下さい。

承認書又はMFに記載の原料や製品の規格及び試験方法

回収溶媒、回収結晶、回収母液の管理規格

製造所の責任者及びMF国内管理人(MFを使用している場合)の署名(原本)

製造工程に関する資料について

【注意】

製造工程フロー図については、製造管理者（海外においては製造所の責任者）の署名・日付（MF においては併せて原薬等国内管理人の署名・日付）が抜けているケースが散見されます。このような場合も、資料の差し替えが必要となり、調査が遅れることになりますのでご注意いただきますようお願いいたします。

製造工程フロー図に替えてMBRもしくは手順書等の写しを提出される場合、承認書又はMFに記載の工程パラメータ、工程内管理項目及び管理値等の記載がある箇所をハイライトで明示してください。

製造に使用する水に関する資料

【照会文】

調査対象品目の製造（工程）に使用する水に関する次の資料を提出してください。
①工程内で使用する全ての水の種類と規格値

⇒常水、UF水、精製水、注射用水等や管理規格（導電率、TOC、生菌数、特定微生物、エンドトキシン等）が確認できる資料をご提出ください。

②製造に使用する水の製造装置を製造所に置いている場合には、その製造方法並びに日常及び定期の管理項目及びそれらの規格が分かる手順書の写し若しくはその概要が分かる資料（ユースポイント及びサンプリングポイントの箇所並びに各サンプリングポイントで採取した試料の試験検査の項目及び頻度が分かるもの。）

⇒製造用水の製造フローが確認できる流れ図（タンク、ろ過器、EDI、RO膜、UV殺菌灯、戻りループ等が記載されたもの）が確認できる資料をご提出下さい。ユースポイント及びサンプリングポイントも製造フロー図上に記載してください。

定期調査における提出資料

1. 調査対象品目等概要及び製造所概要
2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備に関する資料
4. GMP組織図及び品質保証体制に関する資料
5. GMP文書体系に関する資料
6. 製造工程に関する資料
7. 製造実績
8. 製品品質の照査に関する資料
9. バリデーションの実施状況に関する資料
10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

製品品質の照査に関する資料

過去2年以内に行った直近の製品品質の照査の報告書の概要部分の写し又は当該報告書の概要を別途取りまとめた資料を提出して下さい。

（1）原料及び資材の受入れ時における試験検査の結果についての照査
（2）重要な工程管理及び最終製品の品質管理の結果についての照査
（3） 確立された規格に対し不適合であった全バッチ及びそれらの調査についての照査
（4） すべての重大な逸脱又は不適合、それらに関連する調査並びに結果として実施した是正処置及び予防措置の有効性についての照査
（5）工程又は分析方法に対し実施したすべての変更についての照査
（6） 安定性モニタリングの結果及びすべての好ましくない傾向についての照査
（7） 品質に関連するすべての返品、品質情報及び回収並びにその当時実施された原因究明調査についての照査
（8） 工程又は装置に対して従前に実施した是正処置の適切性についての照査
（9）関連する装置及びユーティリティーの適格性評価状況
（10）委託している場合には、委託先に対する管理についての照査

本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 更新調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

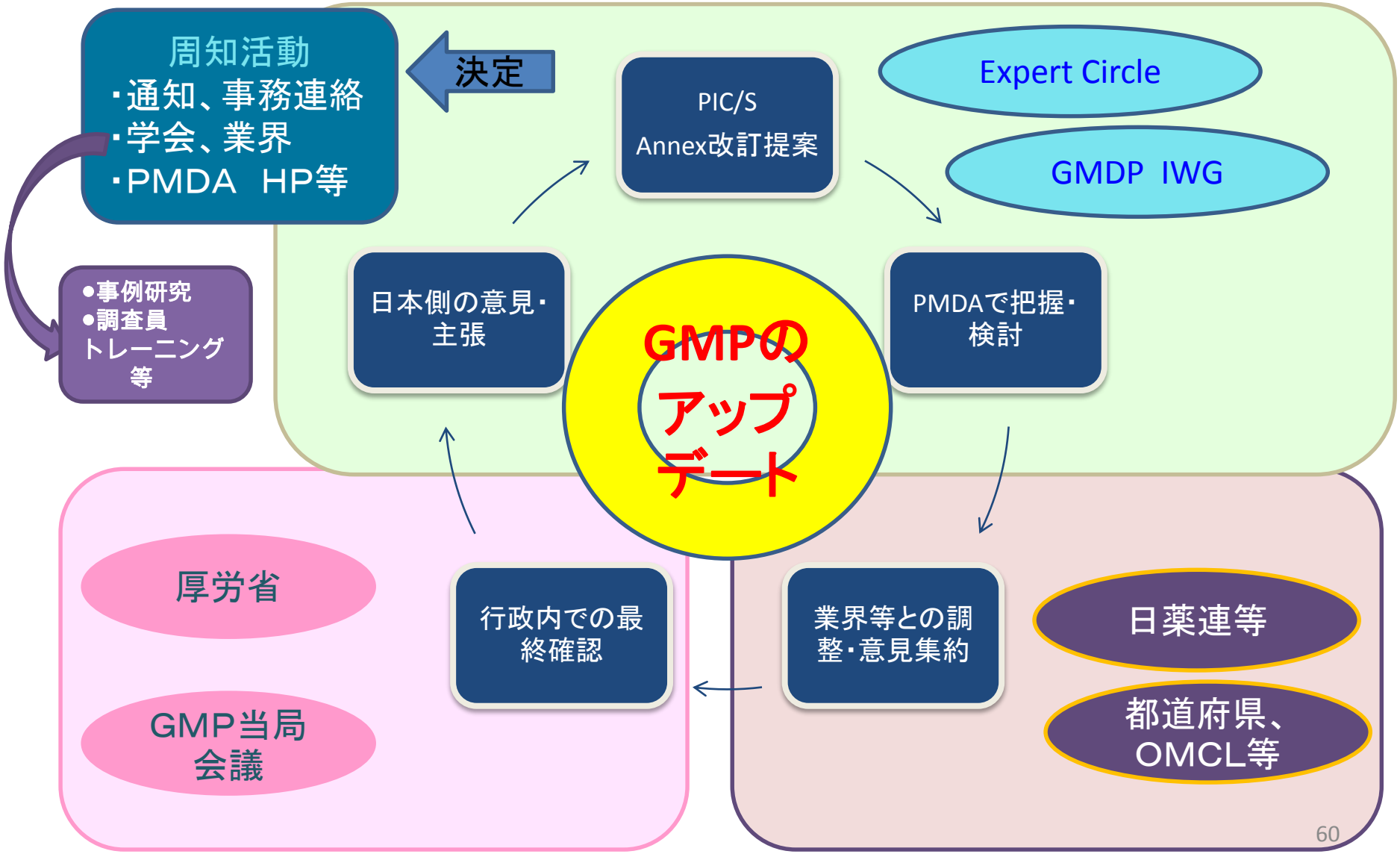
現在PIC／Sで改訂中のガイドライン

- EU　GMPガイドとのハーモナイゼーション
  - ◆ PART1　Chapter3　建物と設備機器
    Chapter5　製造
    Chapter8　苦情と回収
  - ◆ ANNEX2　生物学的製剤の製造※
  - ◆ ANNEX3　放射性医薬品
  - ◆ ANNEX14　ヒト血液及びヒト血漿由来製品の製造※

  ※ 2014年3月1日付発効

- 改訂の提案中
  - ◆ ANNEX1　無菌医薬品の製造 ⇦ 日本としての意見集約開始
  - ◆ ANNEX15　バリデーション
  - ◆ ANNEX17　パラメトリックリリース
  - ◆ GDPガイドライン（ボランタリーな位置づけ）→本年5月の総会で承認
  - ◆ ATMP（先進医療医薬品）のAide-memoireの開発

ガイドラインアップデートへの対応



本日の内容

1. 総合機構のGMP適合性調査体制
   (1)PMDAについて
   (2)国内外実地調査実績
   (3)リスクに基づく調査の実施
2. GMP適合性調査
   (1)GMP適合性調査(実地)における不適合事例
   (2)GMP適合性調査(書面)における不適切事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   (1)GMP適合性調査の申請について
   (2)その他
4. 更新調査における提出資料について
5. PIC/S加盟後の取り組みについて
6. その他

GMP調査に関する簡易相談

GMP調査に関する簡易相談

簡便な手続相談を有料にて実施（機構HPで掲示）

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/consult/taimen.html#4

・総合機構が調査権者となるものに限定
・１相談当たり30分以内、手数料は**25,400**円、３名以内。
・毎週火曜日（13：30から15：00）にファクシミリで審査業務部業務第一課に予約
・希望する場合には、簡易相談結果要旨の確認

（相談できる内容）：個別に確認し、可否を決定。

・申請形態や申請方法の確認
・具体的な構造設備(大臣許可施設）の変更予定内容
・バリデーションの考え方
・調査申請及び調査実施の時期の確認
・調査申請の必要性の確認
・調査権者の確認
・治験薬GMP証明書の発給に関連する手続き　　等

総合機構HPのGMP関連ページ

PMDAホームページ　http://www.pmda.go.jp/

ご清聴ありがとうございました。

引き続き、ご支援、ご協力をお願いします。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構　品質管理部

〒100-0013　東京都千代田区霞が関3-3-2　新霞が関ビル
TEL：03-3506-9446　FAX：03-3506-9465
PMDAホームページ：　http://www.pmda.go.jp/