GMP適合性調査等に関する指導とPIC/S加盟に向けた活動について

独立行政法人　医薬品医療機器総合機構　品質管理部

第33回　医薬品GQP・GMP研究会
東京会場：平成25年10月30日
大阪会場：平成25年11月　7日
富山会場：平成25年11月14日

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適合性調査の申請時期について
　（2）QbD適用品目の申請について
　（3）その他
4．定期調査における提出資料の見直しについて
5．PIC/Sの加盟状況について
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適合性調査の申請時期について
　（2）QbD適用品目の申請について
　（3）その他
4．定期調査における提出資料の見直しについて
5．PIC/Sの加盟状況について
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
      - 審査マネジメント部
      - 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
      - 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
    - 信頼性保証部
    - 規格基準部

総合機構のGMP/QMS調査体制

（平成２５年８月現在）

調査品質保証
（GMP/QMS)調査役（１名）

職員１名、事務補助員１名

調査Gとは独立した組織

品質管理部長

企画管理課長

係長１名、事務補助員４名

品質管理部の庶務及び管理業務

調査役

(GMP担当)調査役（２名）

職員１５名、嘱託８名、事務補助員１３名

医薬品等の製造所等に対するGMP調査等

GMP (Good Manufacturing Practice)・・・医薬品等の製造管理及び品質管理に関する基準

(QMS担当)調査役（１名）

職員１０名、嘱託７名、事務補助員８名

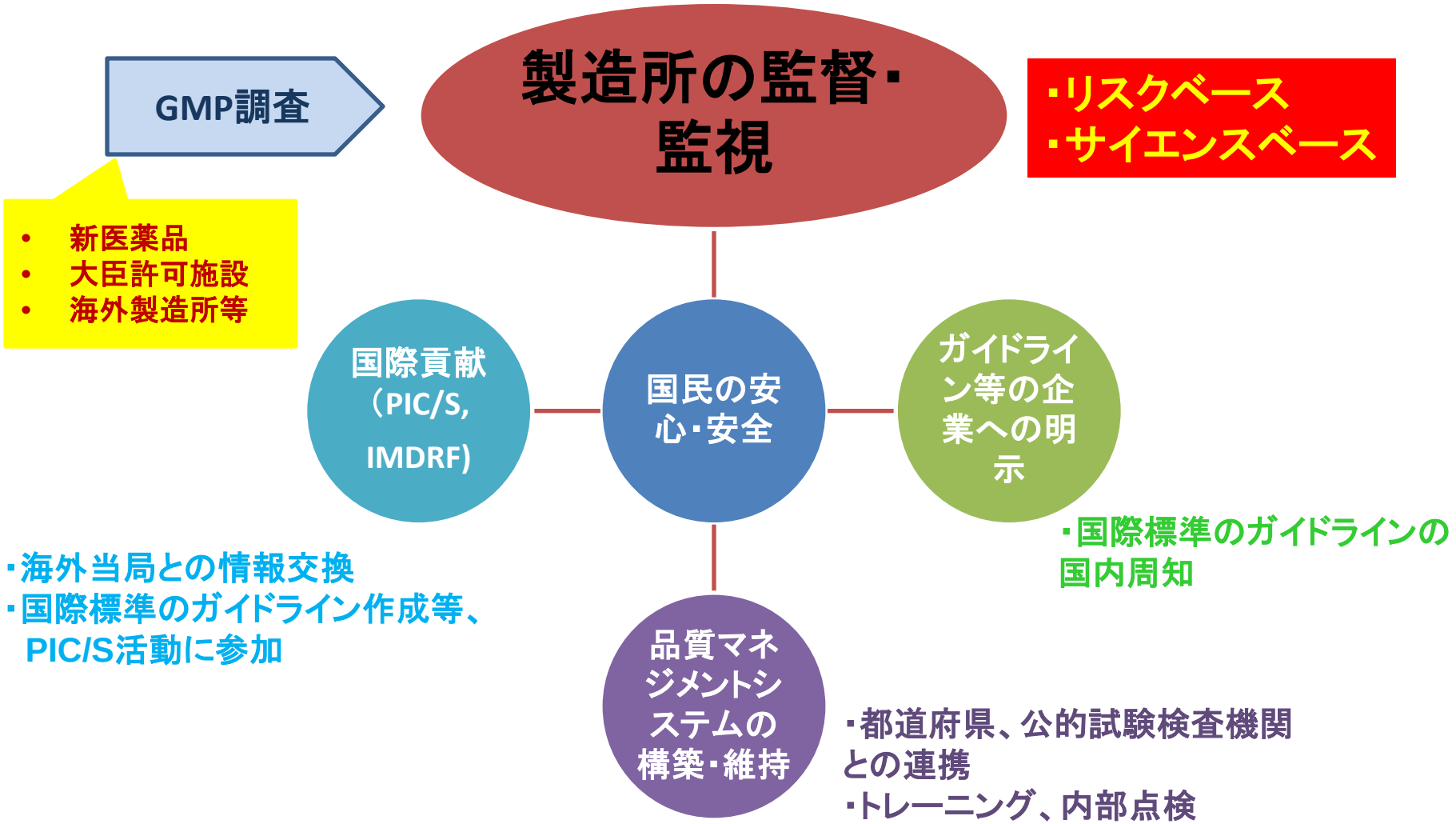
医療機器等の製造所等に対するQMS調査等

QMS (Quality Management System)・・・医療機器等の製造管理及び品質管理に関する基準

職員	32名
嘱託	14名
事務補助員	26名
計	72名

専門委員：2名

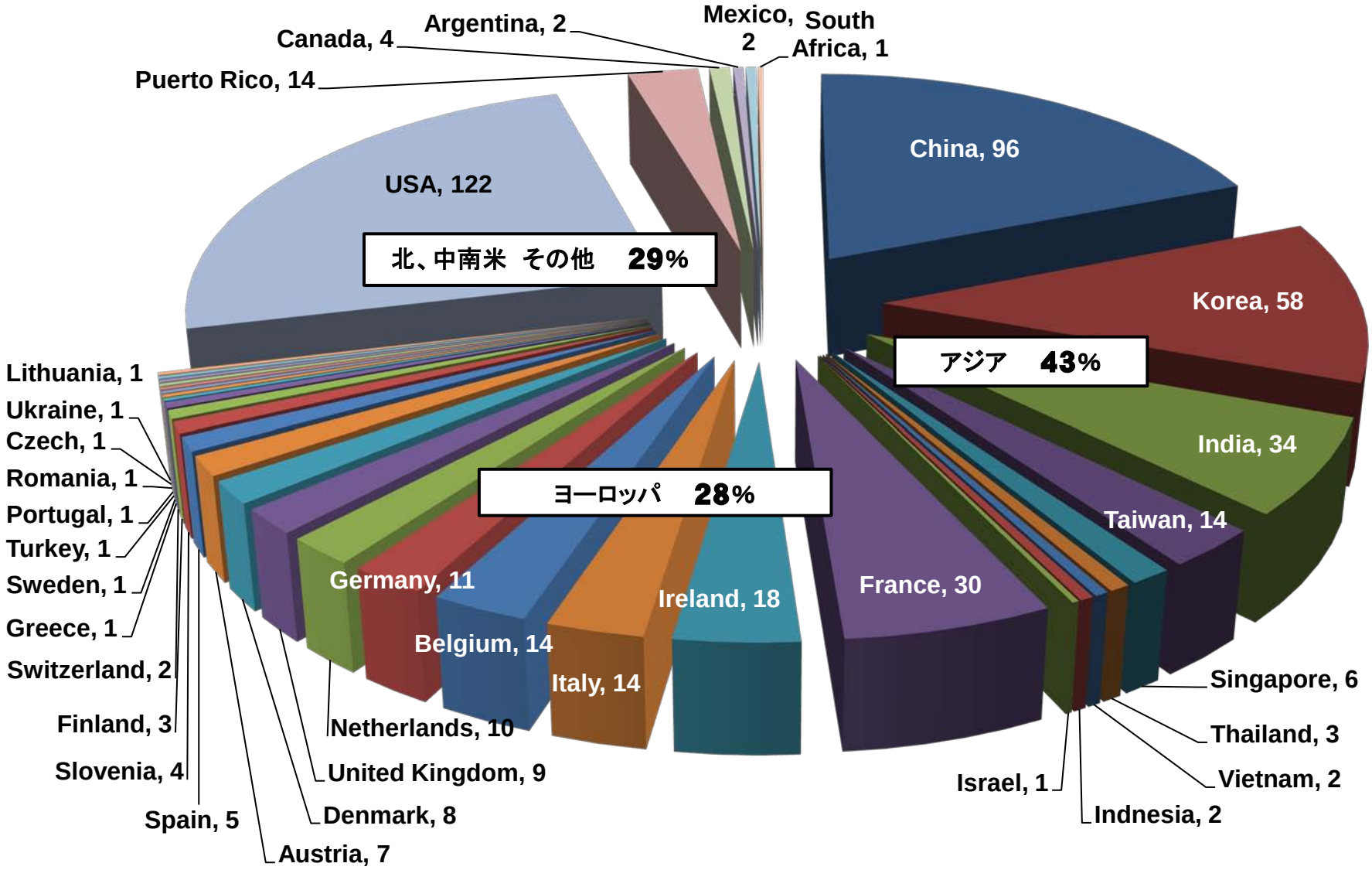
品質管理部の業務


GMP調査
製造所の監督・監視
・リスクベース
・サイエンスベース
• 新医薬品
• 大臣許可施設
• 海外製造所等
国際貢献（PIC/S, IMDRF)
国民の安心・安全
ガイドライン等の企業への明示
・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
・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

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適合性調査の申請時期について
　（2）QbD適用品目の申請について
　（3）その他
4．定期調査における提出資料の見直しについて
5．PIC/Sの加盟状況について
6．その他

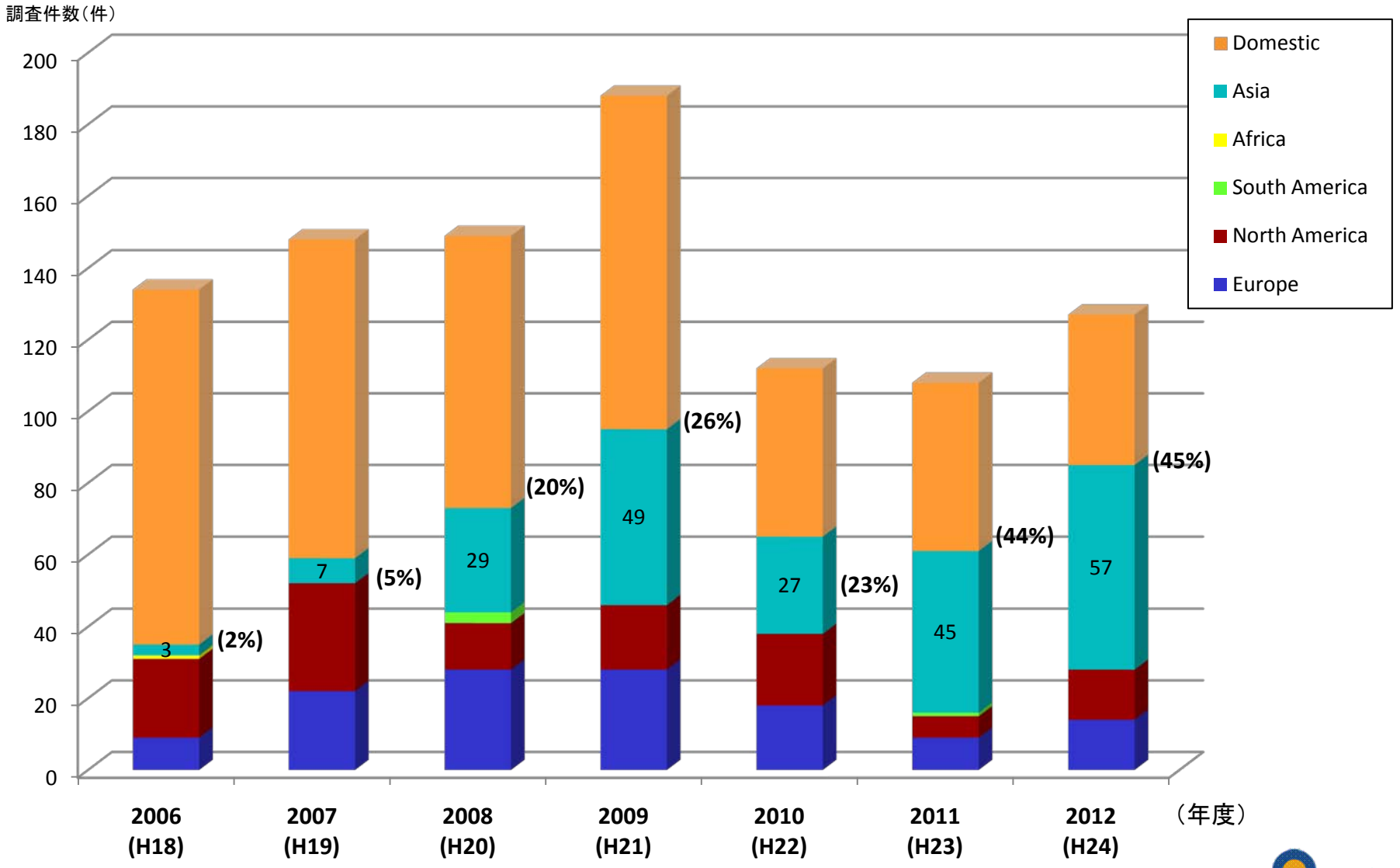
国別の海外GMP実地調査数



2005年4月～2013年3月（製造所数504：36カ国）

国内外実地調査件数　地域別年次推移

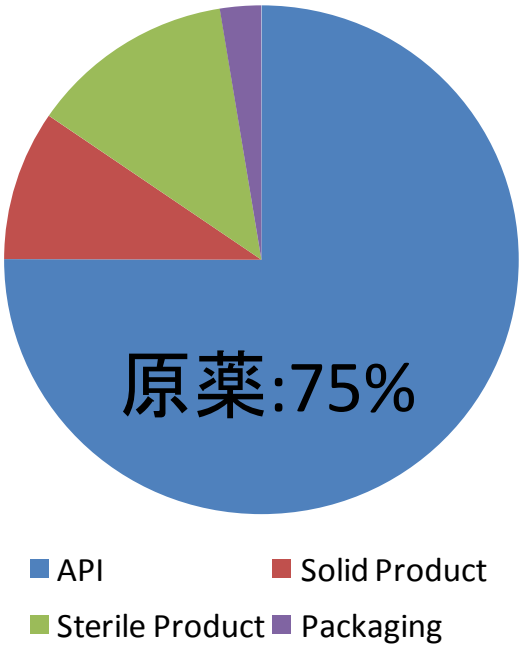
（2006年4月-2013年3月）



%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	81	8	4	53	13	159
固形製剤	32	1	1	81	3	118
原薬（化成品）	300	29	4	594	2	929
包装試験ラボ	16	4	3	7	2	32
合計	429	42	12	735	20	1238



全体の75%が原薬でそのうち63%強がアジア地域

（2006年4月-2013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適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 定期調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
6. その他

調査申請から調査開始まで

・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

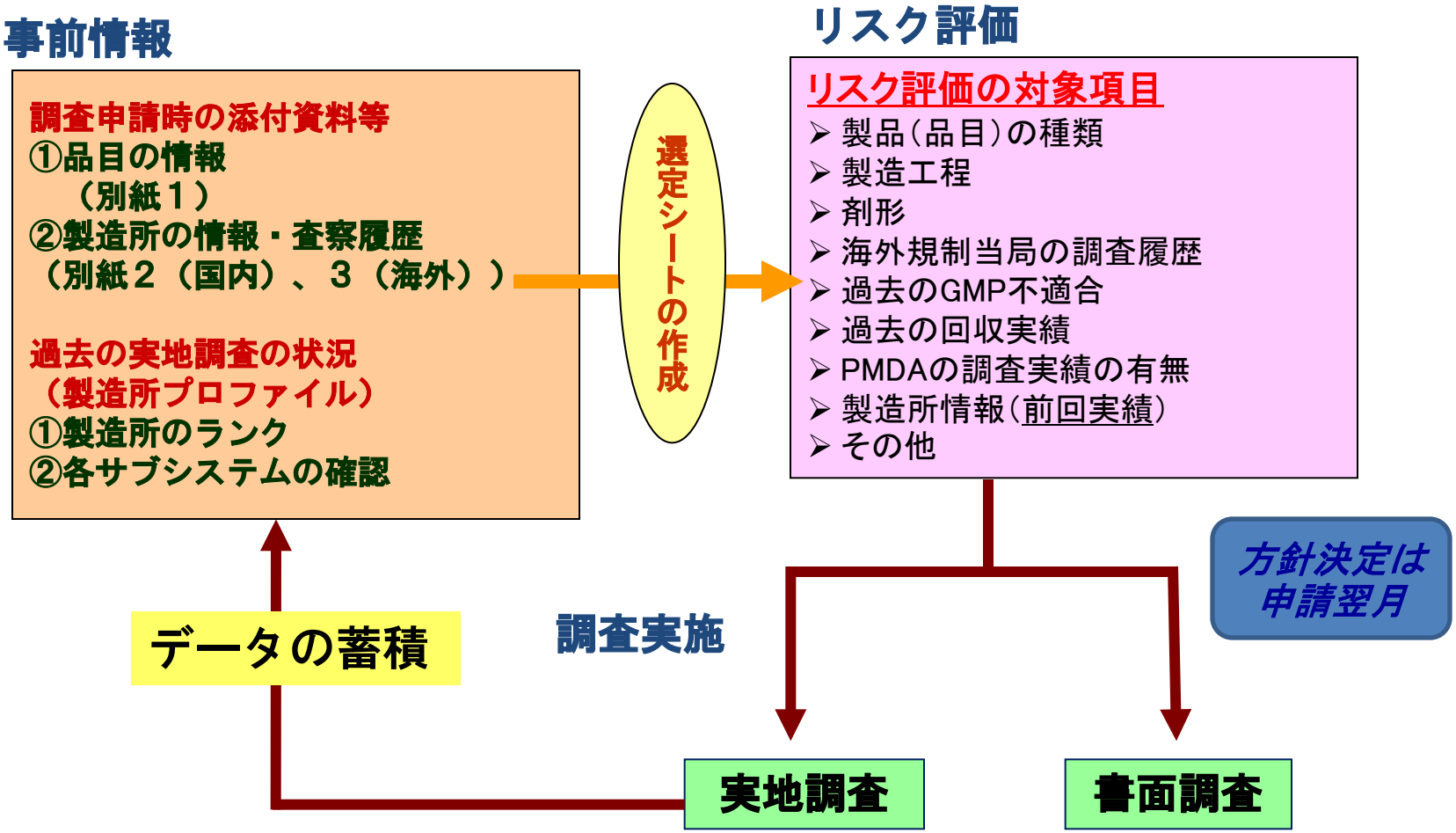
・リスク評価
・調査手法の決定

・実地調査：日程調整　→　事前資料
・書面調査：調査資料

・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

・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２０１０年１０月２７日付事務連絡参照
→注意２）様式１～３は２０１３年１２月に改訂予定

当該製造所における調査対象品目の概要（様式１）の改訂について

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）

（案）　様式１

当該製造所における調査対象品目に関する概要

平成　年　月　日現在

製造販売業者の氏名	
品目名	
製造所の名称	
製造所の所在地	

調査対象品目等に関する情報　　該当する□にレ点を記載して下さい。

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） □製剤の小分（PTP包装、ボトル充填等） □包装・表示　□保管
製品情報	□生物学的製剤等　□放出調節製剤　□シリンジ注射剤 □軟膏　□粉末注射剤　□凍結乾燥注射剤 □懸液注射剤　□その他（　　剤）

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：

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（　　）
製造方法（無菌製剤）	□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（　　）
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（利用する場合に記載すること。）	機関の名称 機関の所在地 TEL:　FAX:
□自社の他施設（グループ会社*を含む。）	□原料試験 試験名： □工程内管理試験 試験名： □出荷試験

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）の改訂について

（案）

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

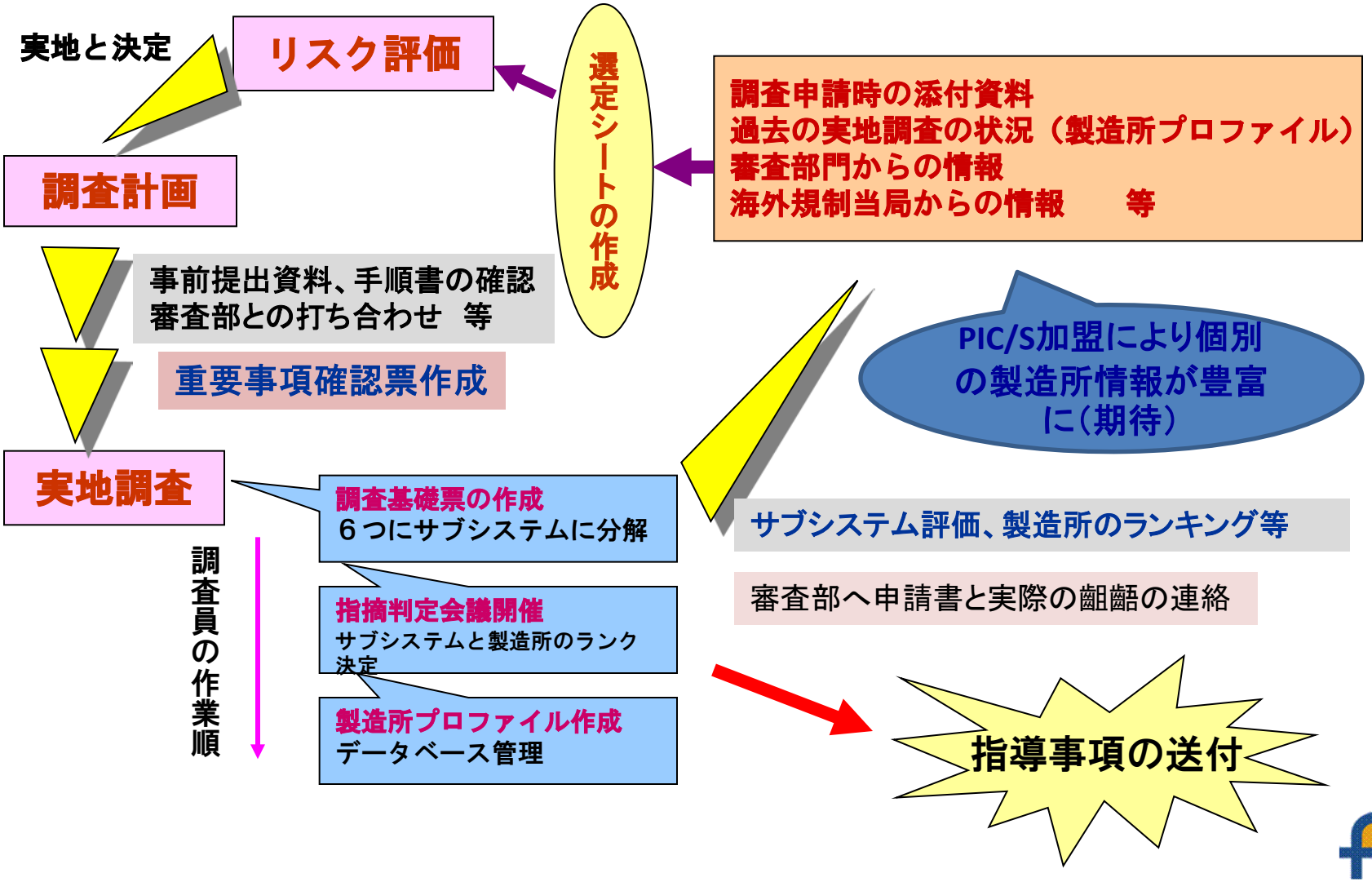
過去５年間の行政機関からの査察の有無

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。）

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。

調査方針決定のサイクル



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適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 定期調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
6. その他

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 2007.12−2013.8	製造所格付		合計	C,Dの率%
		C	D		
アジア（日本を除く）	273	80(19)	4(3)	84	31%
EU	141	6(2)	0	6	4%
北米	106	8(1)	1(1)	9	8%
中南米	10	3(3)	0	3	30%
日本	685	100(28)	5(5*)	105	15%

()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

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適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 定期調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
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。

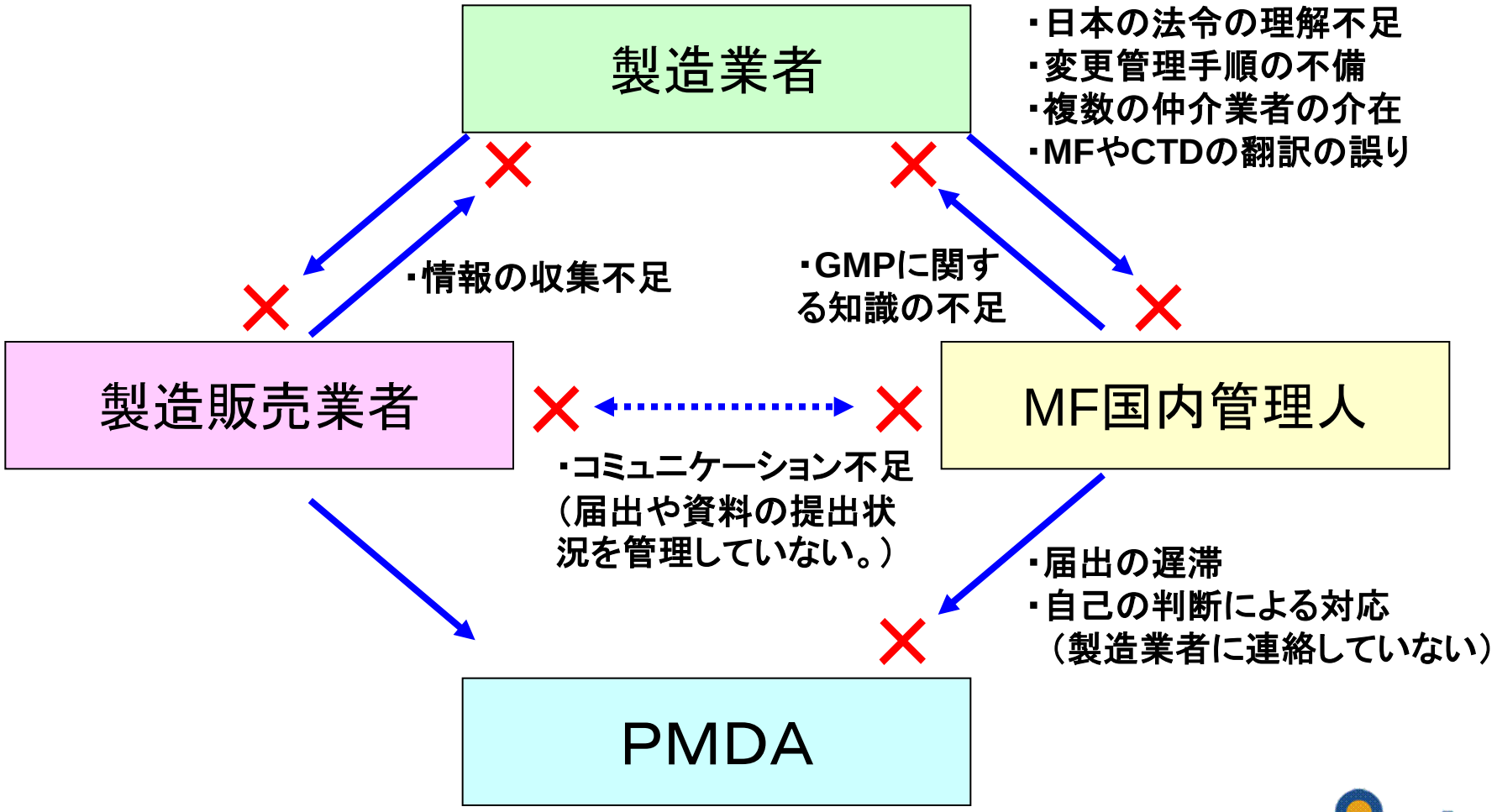
- MF国内管理人と製造所の間に、複数の海外エージェントが関与しているため、MF国内管理人が製造所と直接コミュニケーションが取れない。

- 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）	○

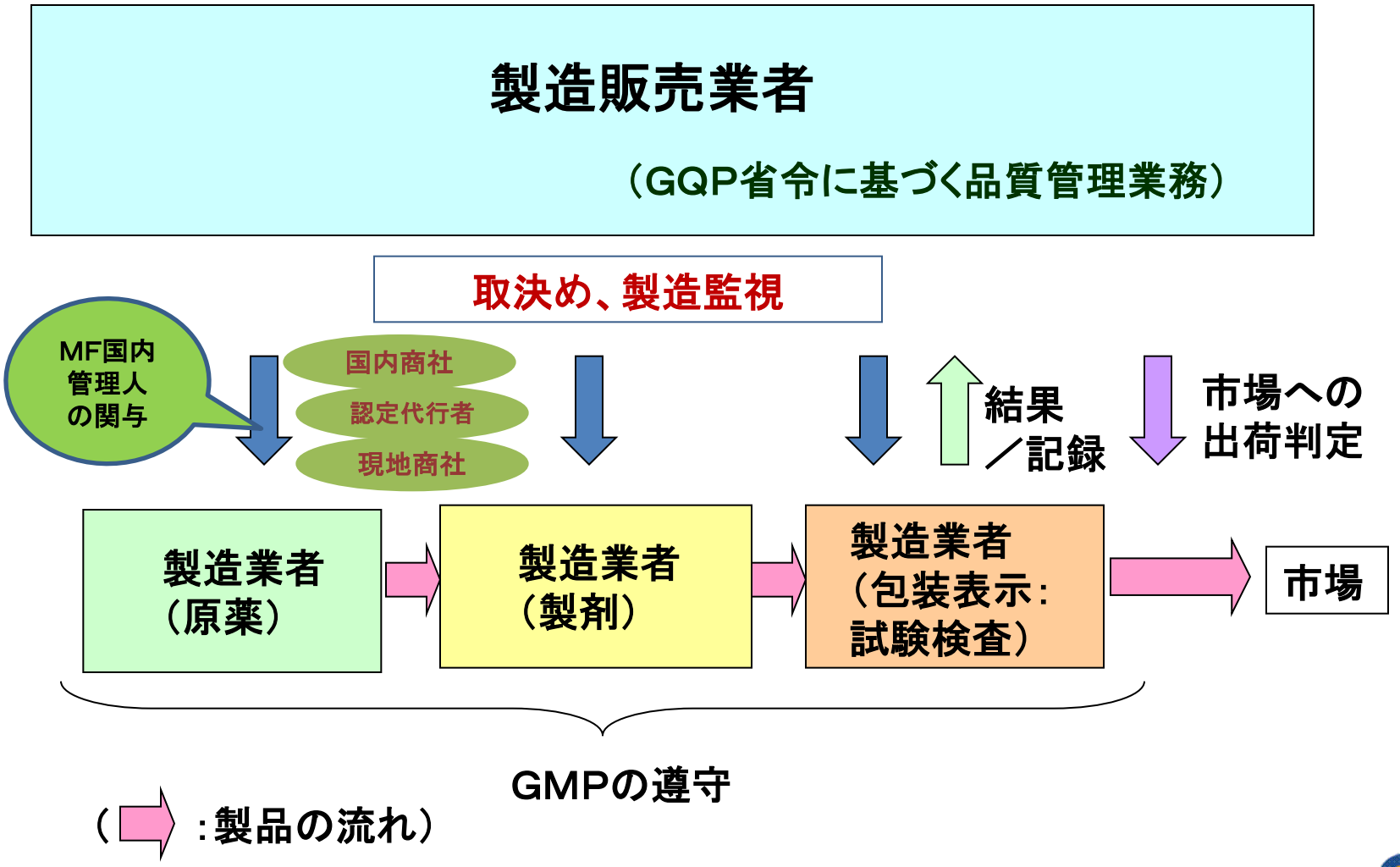
申請者（開示）パートと制限パートの例

（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）

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適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 定期調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
6. その他

GMP適合性調査の申請時期について

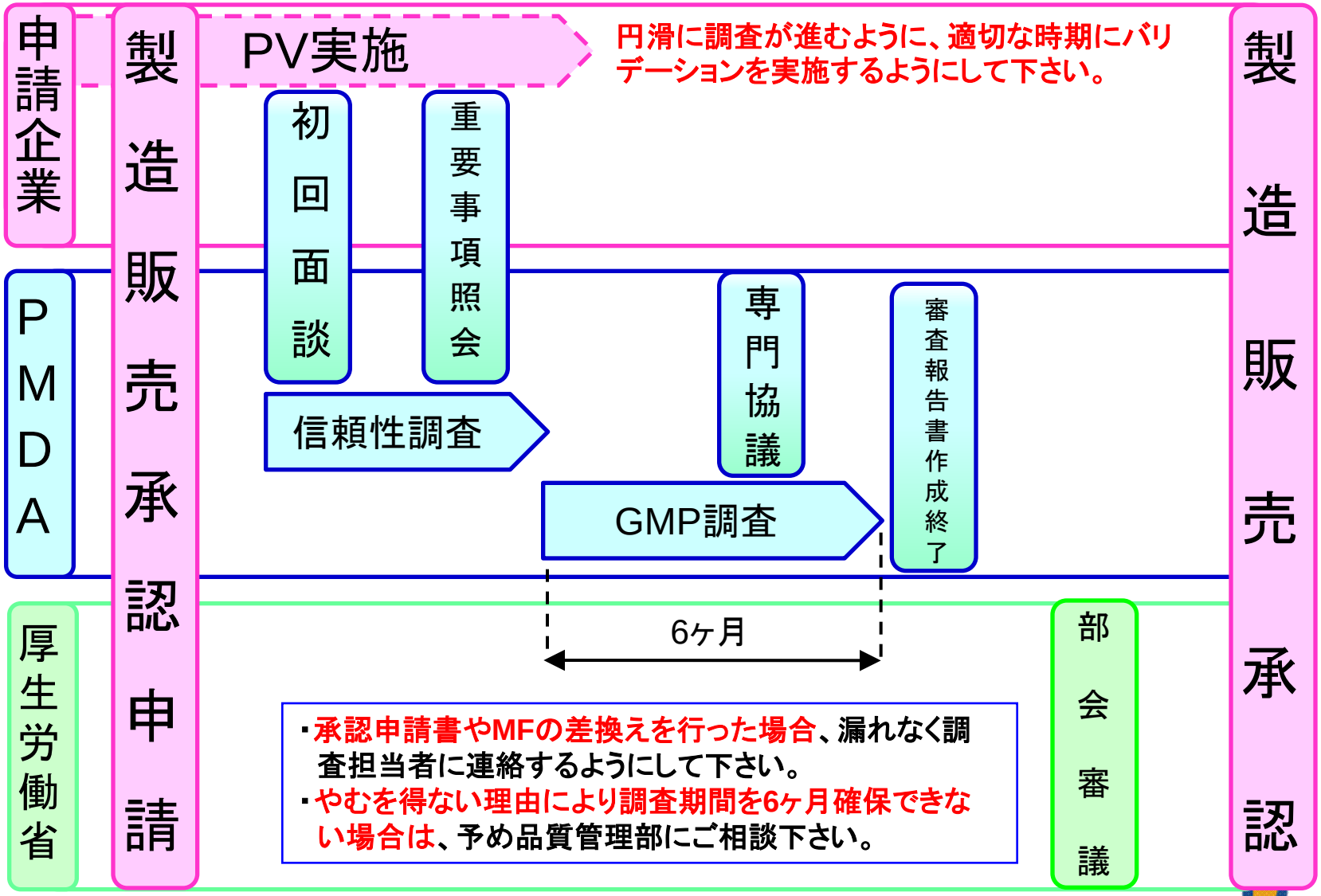
- 一般的なGMP適合性調査申請の時期は、承認申請日に審査の標準的事務処理期間を加算した日の6月前（審査の標準的事務処理期間が6ヶ月未満の場合、承認申請と同時に申請）

  →薬食監麻発0330001号 第1章一般的事項 第3適合性調査 13

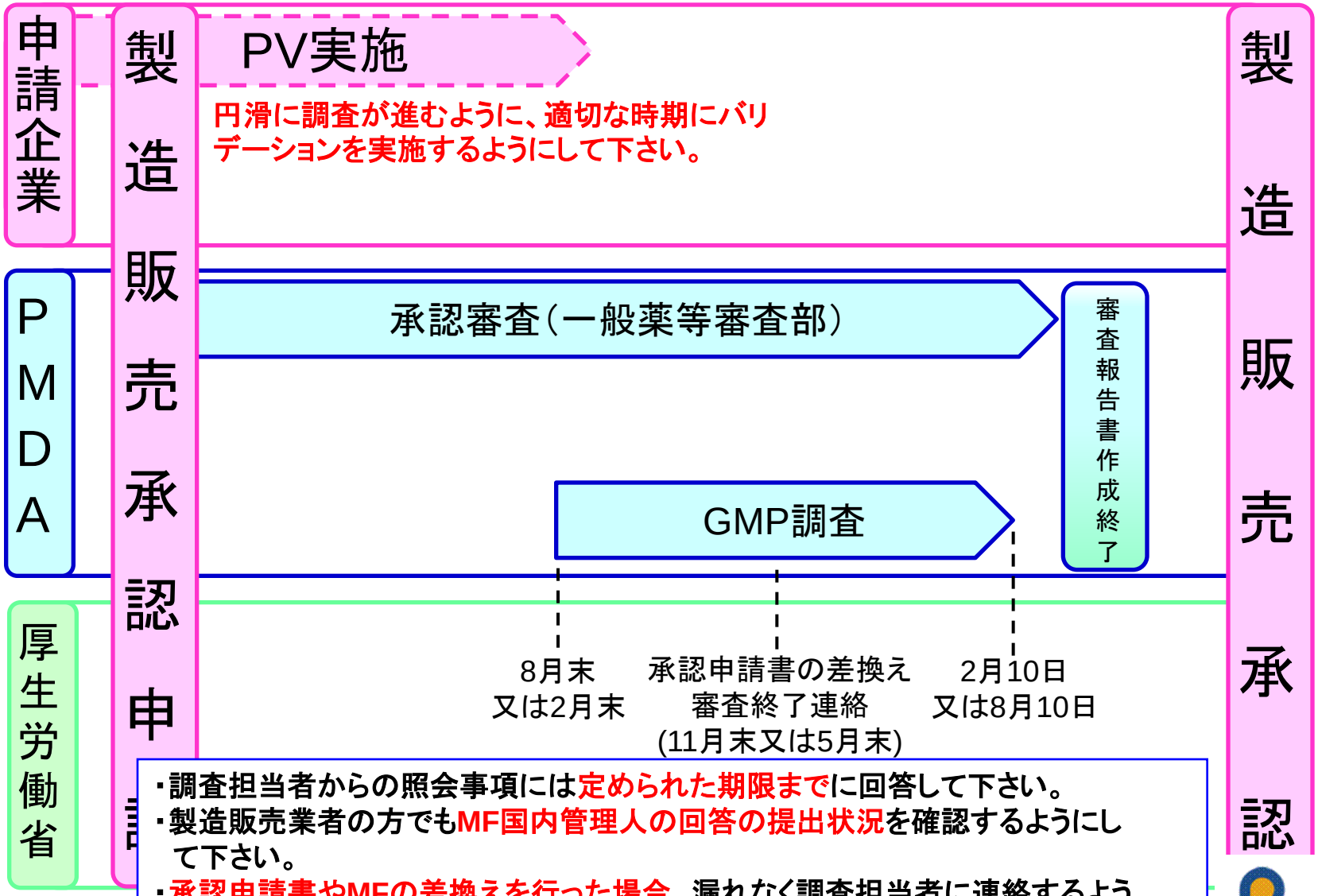
  ※調査期間を6ヶ月確保できない場合は、予めご相談下さい。

- 医療用後発医薬品のGMP適合性調査申請は、平成23年5月26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



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。

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適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 定期調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
6. その他

QbD適用品目の日本における申請状況

QbD適用品目の承認件数

2008	2009	2010	2011	2012	2013
3	3	2	11	11	6

（2013年7月までに承認された品目数）

QbD適用品目の対面助言件数

（事前評価相談含む）

2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
1	0	2	2	4	3	2

（2013年7月までに実施した対面助言件数）

QbD適用品目申請時の注意事項

– 施行通知第3章第4バリデーション基準

（5）バリデーションの実施

変更事項

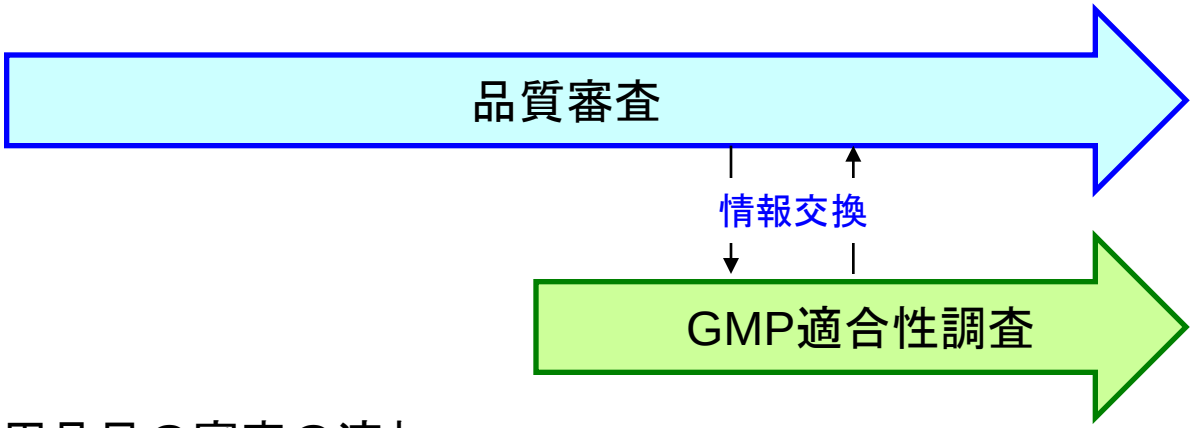
・プロセスバリデーションの記載を整備

「検証方法は、原則、実生産規模での製造スケールとし、**3ロットの繰り返し又はそれと同等以上の手法**とする。」

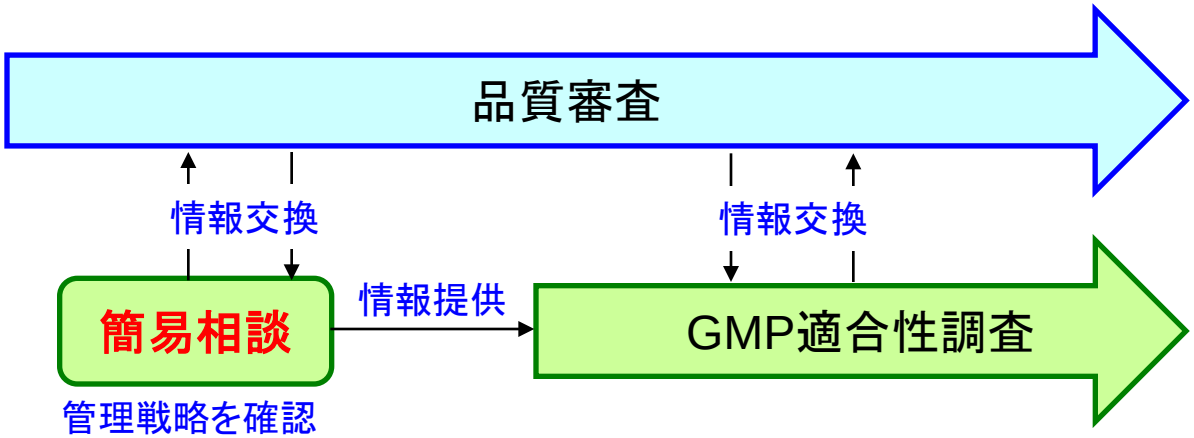
バリデーションの手法が3ロットと同等かについては簡易相談を利用し、早い段階でご確認下さい。

QbD適用品目の審査の流れ

・QbDを適用していない品目の審査の流れ



・QbD適用品目の審査の流れ



QbD適用品目については円滑に審査及び調査を進めることができるように簡易相談の活用をお願いします。

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

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適合性調査の申請時期について

（2）QbD適用品目の申請について

（3）その他

4．定期調査における提出資料の見直しについて

5．PIC/Sの加盟状況について

6．その他

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＞

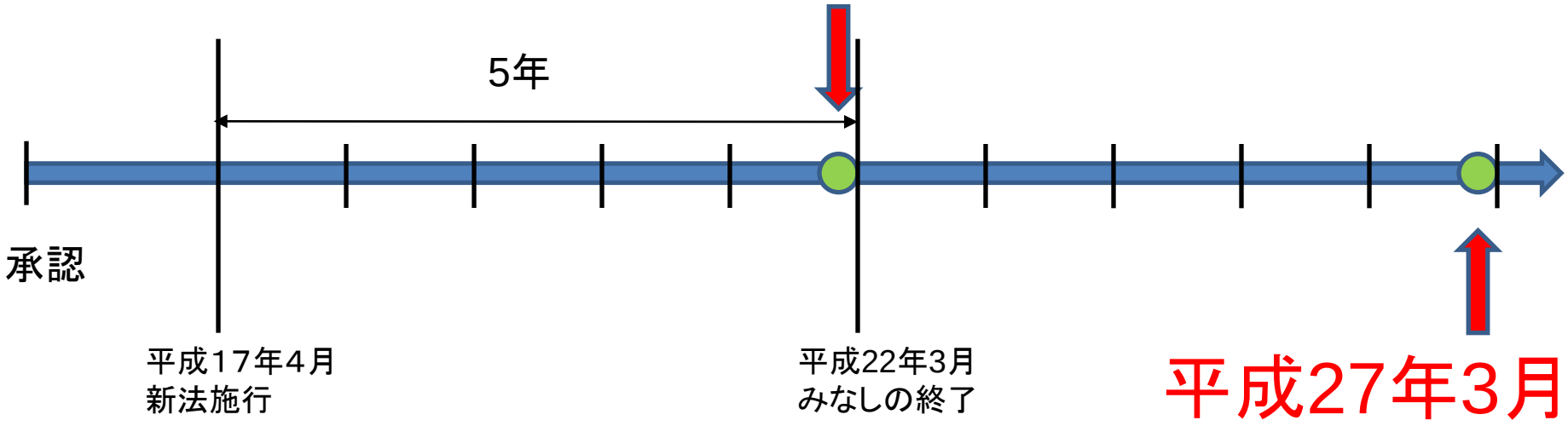
- 可能な限り、GMP関連業務に精通した通訳の選定をお願いします。
- GMPに精通していない場合でも、調査に関連するGMP用語や品目名等の情報を通訳の方に事前に提供してください。
- 製造所と利害関係が生じない方を通訳として選定して下さい。

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適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 定期調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
6. その他

定期調査について

旧法下で承認され、みなし期間終了直前に定期調査を受けた品目



調査申請の前倒しにご協力をお願い致します。

定期調査における提出資料の見直しについて

GMP適合性調査の申請件数について

	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	1202（暫定）	**2093（暫定）**

※平成25年9月30日までに各製造販売業者により提出された「医薬品・医薬部外品GMP調査予定件数（体外診断用医薬品を除く）」に基づく

更新調査をより効率的に行うために、提出資料の見直しを検討している。

➡ 平成25年12月に事務連絡「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（案）」の発出を予定している。

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

定期調査における提出資料

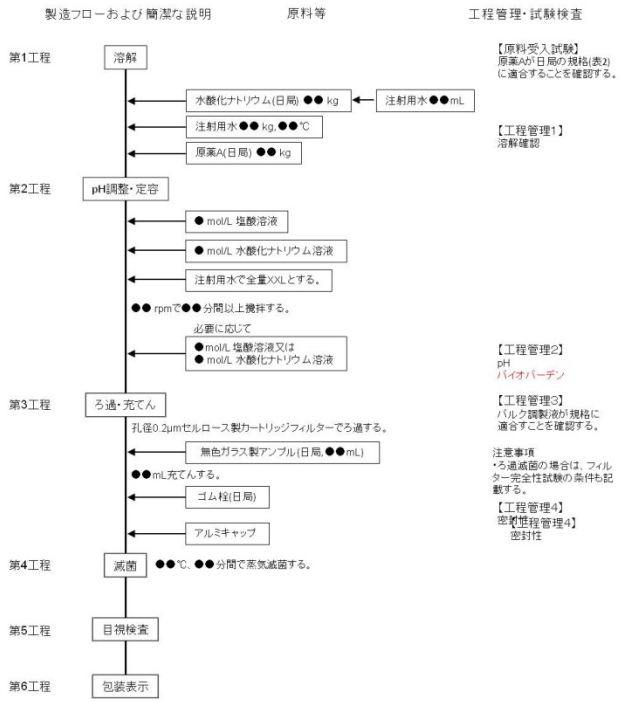
1. 調査対象品目等概要及び製造所概要
2. 製造所の配置図
3. 製造所の構造設備に関する資料
4. GMP組織図及び品質保証体制に関する資料
5. GMP文書体系に関する資料
6. 製造工程に関する資料
7. 製造実績
8. 製品品質の照査に関する資料
9. バリデーションの実施状況に関する資料
10. 生物由来原料基準への対応状況に関する資料

製造工程の流れ図(1)(現在検討中)

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。

（案）

別添1－2　製造工程流れ図(注射液)の例(1/2)



製造工程流れ図(注射液)の例(2/2)

承認書又はMFに記載の管理項目

表1．各工程管理試験と管理値

	工程管理項目	試験方法	判定基準
工程管理1	溶解確認	目視確認	原料が完全に溶解していること。
工程管理2	pH	pH測定法	●●～●●
	微生物限度	微生物限度試験法	●●cfu/mL以下
工程管理3	性状	目視確認	無色澄明であること。
	類縁物質	HPLC	類縁物質Aは●%以下
	微生物限度	微生物限度試験法	●●cfu/mL以下
工程管理4	密封性	自動リーク試験機	漏れのないこと

表2 各原料の管理項目

	受入試験項目	試験方法	管理規格
原薬A(日局)	外観	外観確認	●●色の粉末結晶である。
	確認試験	IR	参照スペクトルと一致する。
	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

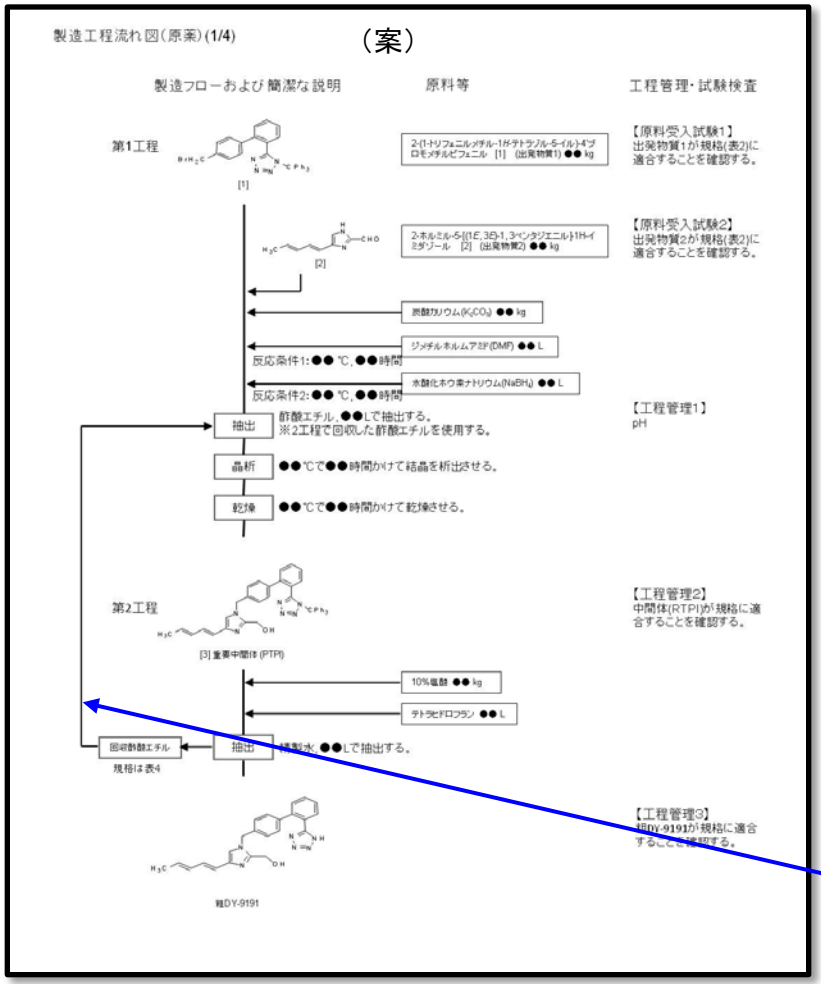
製造所の責任者の署名（原本）

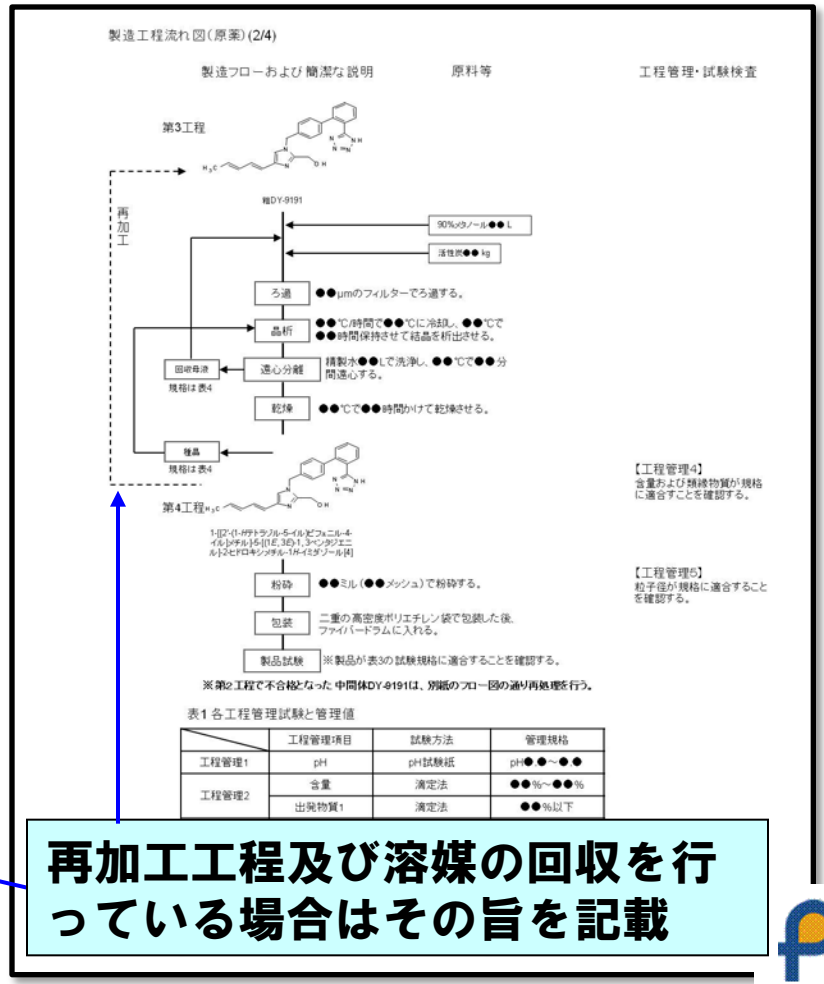
本フローは、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書及び登録MFの内容と齟齬のないものであることを宣誓します。

製造管理者　　署名

製造工程の流れ図(2)(現在検討中)

【注意事項】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。)。

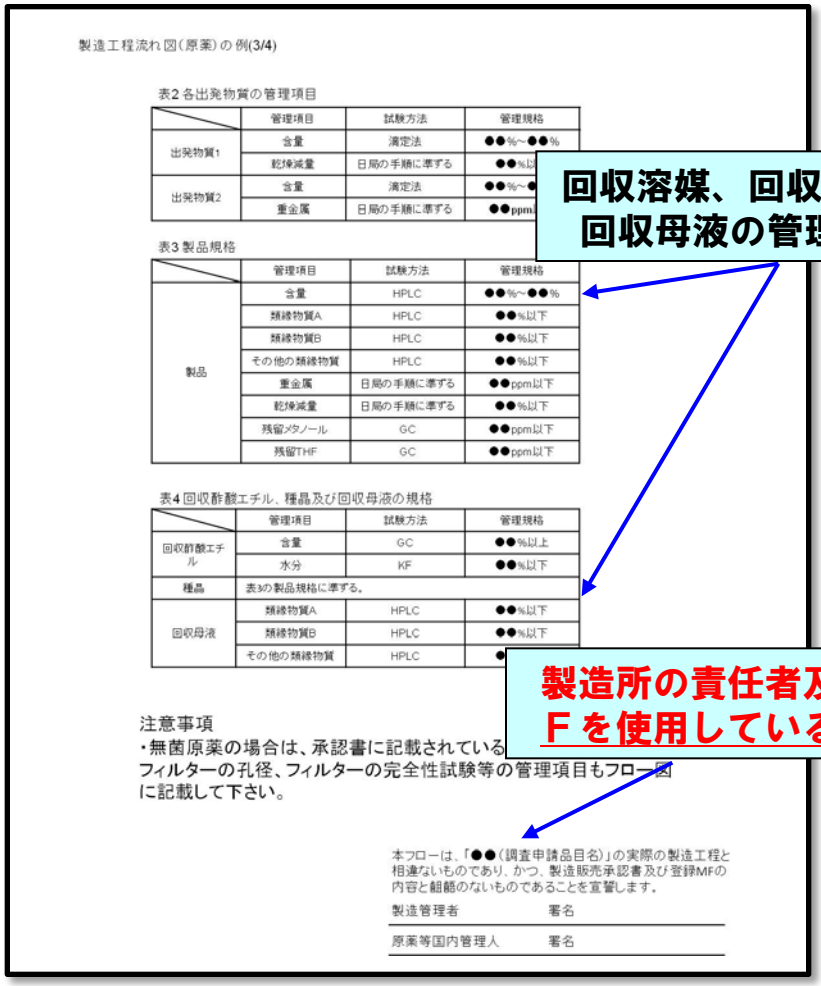




再加工工程及び溶媒の回収を行っている場合はその旨を記載

製造工程の流れ図(3)(現在検討中)

【注意事項】回収溶媒、回収結晶、回収母液の管理規格も記載して下さい。また、再処理工程を実施している場合は再処理工程のフロー図も提出して下さい。



製造工程流れ図(原薬)の例(3/4)

表2 各出発物質の管理項目

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

表3 製品規格

	管理項目	試験方法	管理規格
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

	管理項目	試験方法	管理規格
回収酢酸エチル	含量	GC	●●%以上
	水分	KF	●●%以下
種晶	表3の製品規格に準ずる。		
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	●

注意事項
・無菌原薬の場合は、承認書に記載されている
フィルターの孔径、フィルターの完全性試験等の管理項目もフロー図
に記載して下さい。

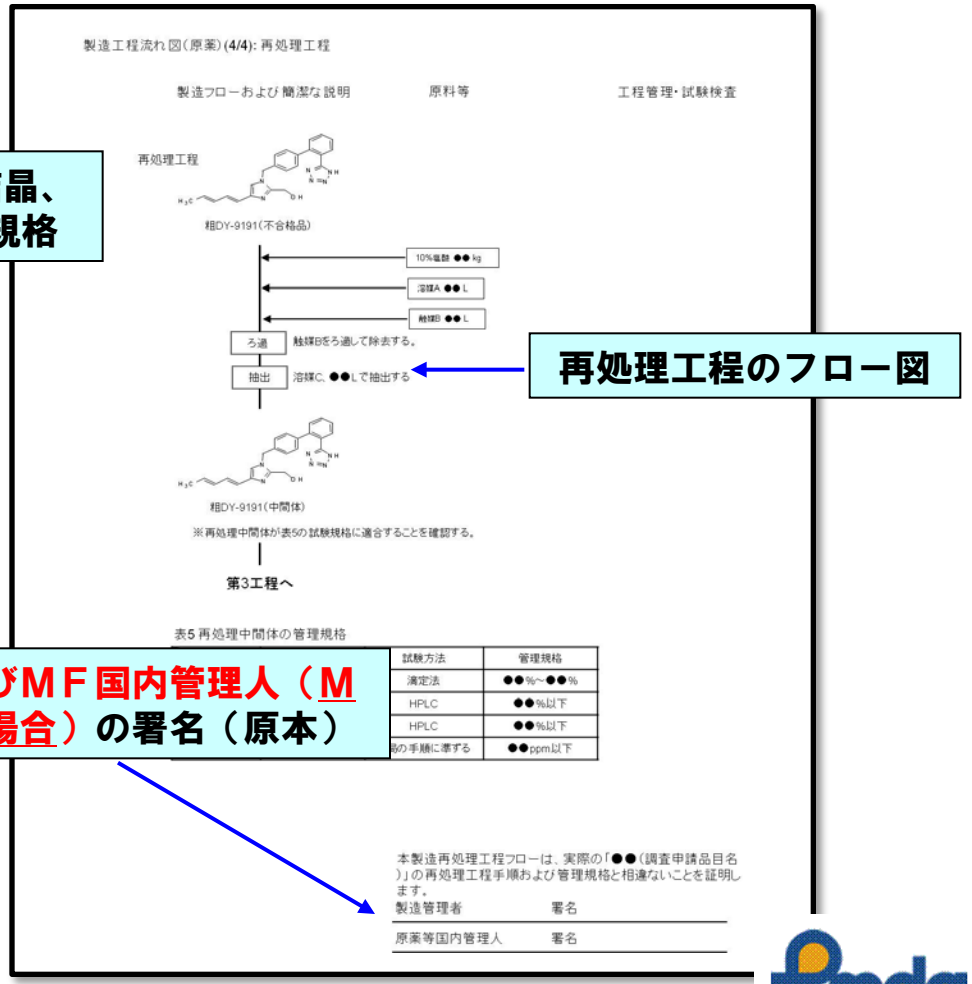
本フローは、「●●(調査申請品目名)」の実際の製造工程と相違ないものであり、かつ、製造販売承認書及び登録MFの内容と齟齬のないものであることを宣誓します。

製造管理者　　署名

原薬等国内管理人　　署名

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）



製造工程流れ図(原薬)(4/4): 再処理工程

製造フローおよび簡潔な説明　　原料等　　工程管理・試験検査

再処理工程

粗DY-9191(不合格品)

10%亜鉛 ●● kg

溶媒A ●● L

触媒B ●● L

ろ過　触媒Bをろ過して除去する。

抽出　溶媒C、●● Lで抽出する

粗DY-9191(中間体)

※再処理中間体が表5の試験規格に適合することを確認する。

第3工程へ

再処理工程のフロー図

表5 再処理中間体の管理規格

	試験方法	管理規格
	滴定法	●●%~●●%
	HPLC	●●%以下
	HPLC	●●%以下
	の手順に準ずる	●●ppm以下

本製造再処理工程フローは、実際の「●●(調査申請品目名)」の再処理工程手順および管理規格と相違ないことを証明します。

製造管理者　　署名

原薬等国内管理人　　署名

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工程内で使用する水（全て）の種類と規格
②自社で製造用水の製造装置を持っている場合には、その製造方法並びに日常管理項目及びそ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）

【注意事項】
①製造に使用する水の種類（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下さい。
②製造用水の製造フローが確認できる流れ図、各ユースポイントにおける試験頻度が確認できる資料をご提出下さい。

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）における不備事例
   （2）GMP適合性調査（書面）における不備事例
3. 円滑なGMP適合性調査実施のために
   （1）GMP適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 更新調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
6. その他

PIC/S 加盟状況について

- ✓ 平成２４年３月９日　加盟申請書提出
- ✓ 平成２４年５月７，８日　PIC/S総会（ジュネーブ）

  審査国：スウェーデン、アイルランド、スペイン、オーストリア、オーストラリア、シンガポール、スイス
- ✓ 平成２４年１０月１，２日　PIC/S総会（キエフ）

  申請書の審査中であることをラポーターから報告。
- ✓ 平成２５年４月１５日～２２日　実地調査実施（原薬）

  EUとPIC/Sの合同チームより実地調査を受け、平成２５年６月５日付でEUに対する原薬輸出発給免除国のリストに日本が収載された。
- ✓ 平成２５年５月２８，２９日 PIC/S総会（ジュネーブ）

  書面調査を問題なく終了することをラポーターから報告。
- ✓ 平成２５年９月　実地調査実施（製剤）

  評価中
- ✓ 平成２５年１０月７，８日　PIC/S総会（オタワ）

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適合性調査の申請時期について
   （2）QbD適用品目の申請について
   （3）その他
4. 更新調査における提出資料の見直しについて
5. PIC/Sの加盟状況について
6. その他

重大な違反事例

1. 製造施設

国内製造所（生物医薬品）

2. 違反条項①

薬事法第14条第3項、薬事法18条第2項

（1）承認申請資料のデータ差し替え等

（2）製造時に行われたデータの差し替え等

→30日間の業務停止処分

違反事項②

薬事法第18条第2項、薬事法第56条第2号、薬事法施行規則第96条

GMP省令第7条第1号及び第10号第1号から3号

（1）承認書に記載されていない成分の使用

（2）承認書に記載されていない成分の添加について、製品標準書、製造指図書に規定しておらず、その記録も残していなかった。

→30日間の業務停止処分

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**24,700**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（１）

PMDAホームページ　http://www.pmda.go.jp/

総合機構HPのGMP関連ページ（2）

採用情報：http://www.pmda.go.jp/public_html/index.html

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/