

# PMDAが実施するGMP適合性 調査について

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

品質管理部長

新見 裕一

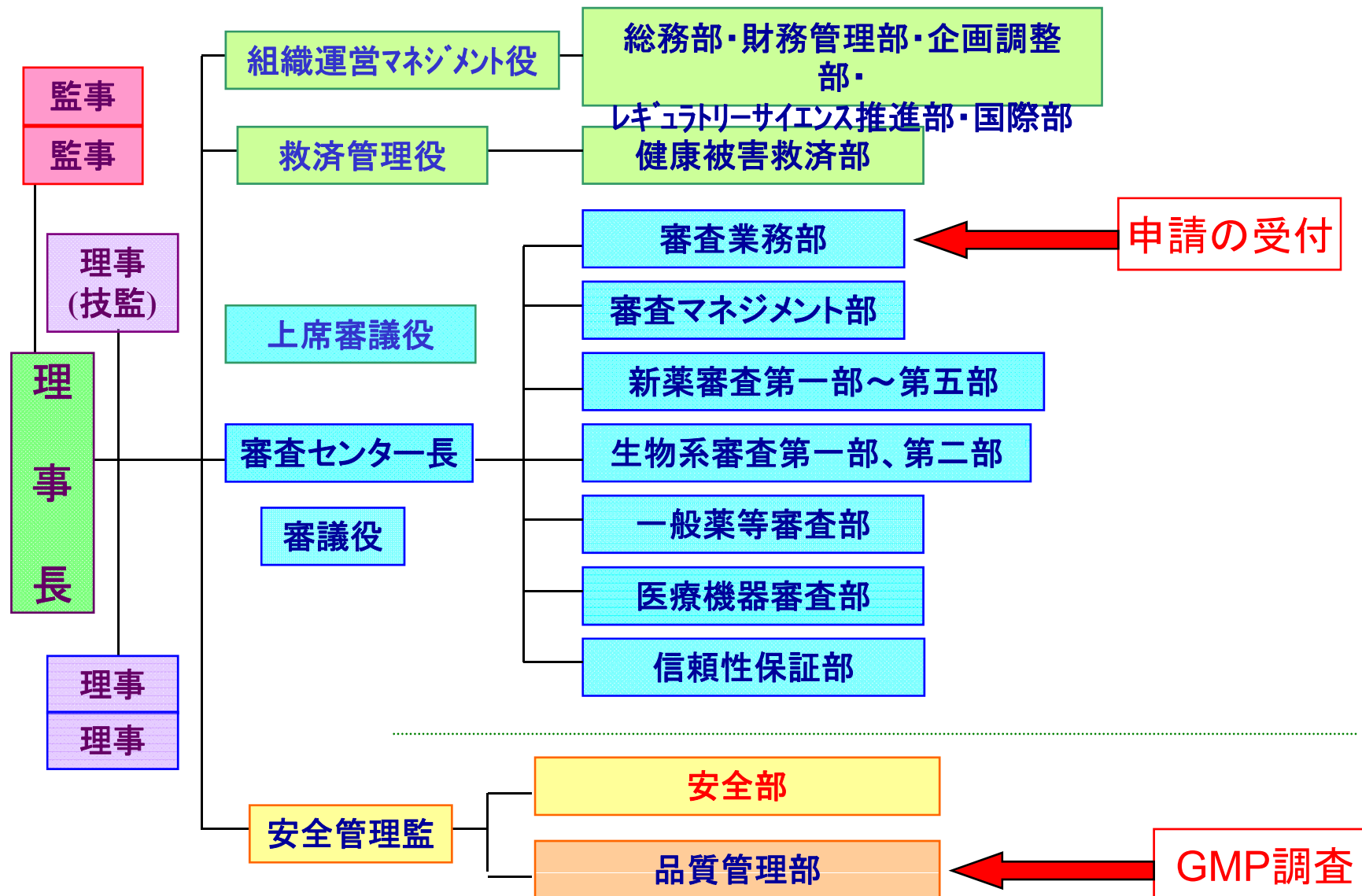
# 講演内容について

1. 品質管理部及びGMP関連業務の概要
2. GMP適合性調査業務
3. 品質管理部によるGMP調査実績
4. 海外実地調査実施上の留意点
5. PMDAのホームページの紹介

# 1. 品質管理部及びGMP関連業務 の概要

---

# PMDAの組織(2009年4月現在)



# PMDAのGMP/QMS調査体制の強化

- **GMP/QMS調査担当者の継続的増員**

公募により職員・嘱託の採用。

(民間企業出身者の受入れ。在宅勤務の活用。)

2004年4月 … 6名

2005年4月 … 18名

2006年4月 … 26名

2007年4月 … 30名

2008年4月 … 37名

2009年4月現在 … 40名

# GMP関連の申請窓口

- GMP適合性調査申請
  - GMP調査主体(PMDA、都道府県)
- (日本国内の)製造業の許可に係る(構造設備)調査申請
  - 都道府県(大臣許可関連申請は都道府県を經由して厚生局、PMDAへ):許可申請と同時
- 外国製造業者の認定に係る(構造設備)調査申請
  - PMDA:認定申請と同時

\* 総合機構の申請窓口は、「審査業務部」へ

## PMDAにおけるGMP関連調査業務(医薬品)

- **GMP適合性調査業務(承認要件調査)**  
法第14条第6項: GMP基準への適合性調査
- **輸出用医薬品に対するGMP適合性調査業務**  
法第80条第1項: GMP基準への適合性調査
- **構造設備適合性調査業務(許可要件調査)**  
法第13条第5項: 薬局等構造設備規則への適合性調査
- **海外製造所認定に係る調査業務(認定要件調査)**  
法第13条の3第3項: 薬局等構造設備規則への適合性調査
- **その他の調査業務(立入検査等)**  
法第69条の2第1項: 製造業者等に対する立入検査等  
法第75条の2第3項: 外国特例承認取得者に対する立入検査等  
法第75条の4第3項: 外国製造業者に対する立入検査等

## 2. GMP適合性調査業務

---

新薬事法に基づく承認要件調査、  
輸出届出に伴う適合性調査

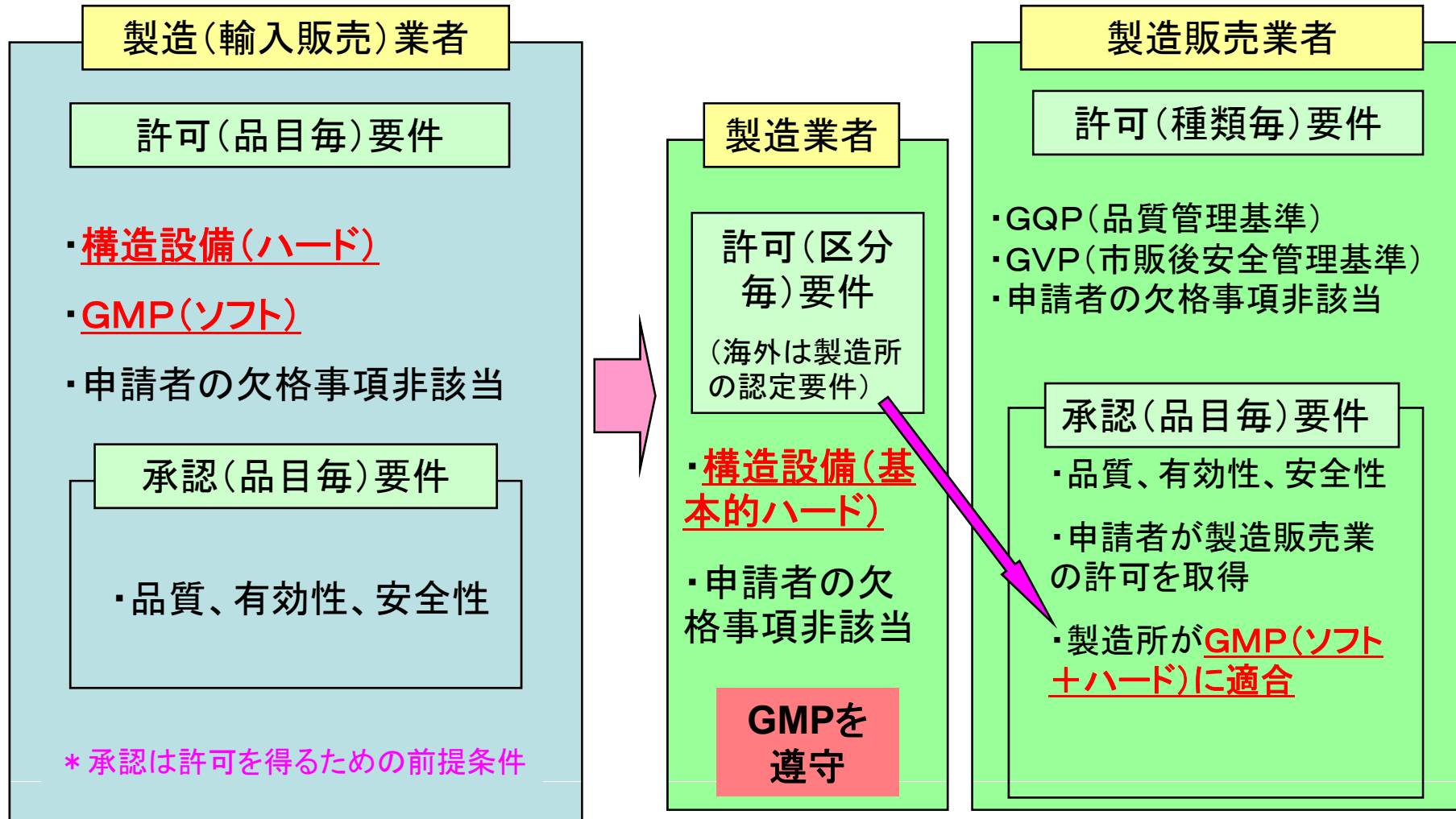


# GMPの位置づけ

(旧): ~2005年3月

(新): 2005年4月~

\* 製造業者と製造販売業者との分離



# PMDAで行うGMP適合性調査(医薬品)

## ○ 以下の品目の製造に関する施設

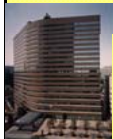
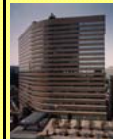

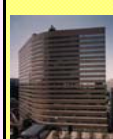



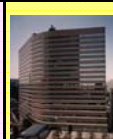


### • 新医薬品(2007年4月～ 都道府県→総合機構)

( \* 再審査結果が出るまでの新医薬品。 )

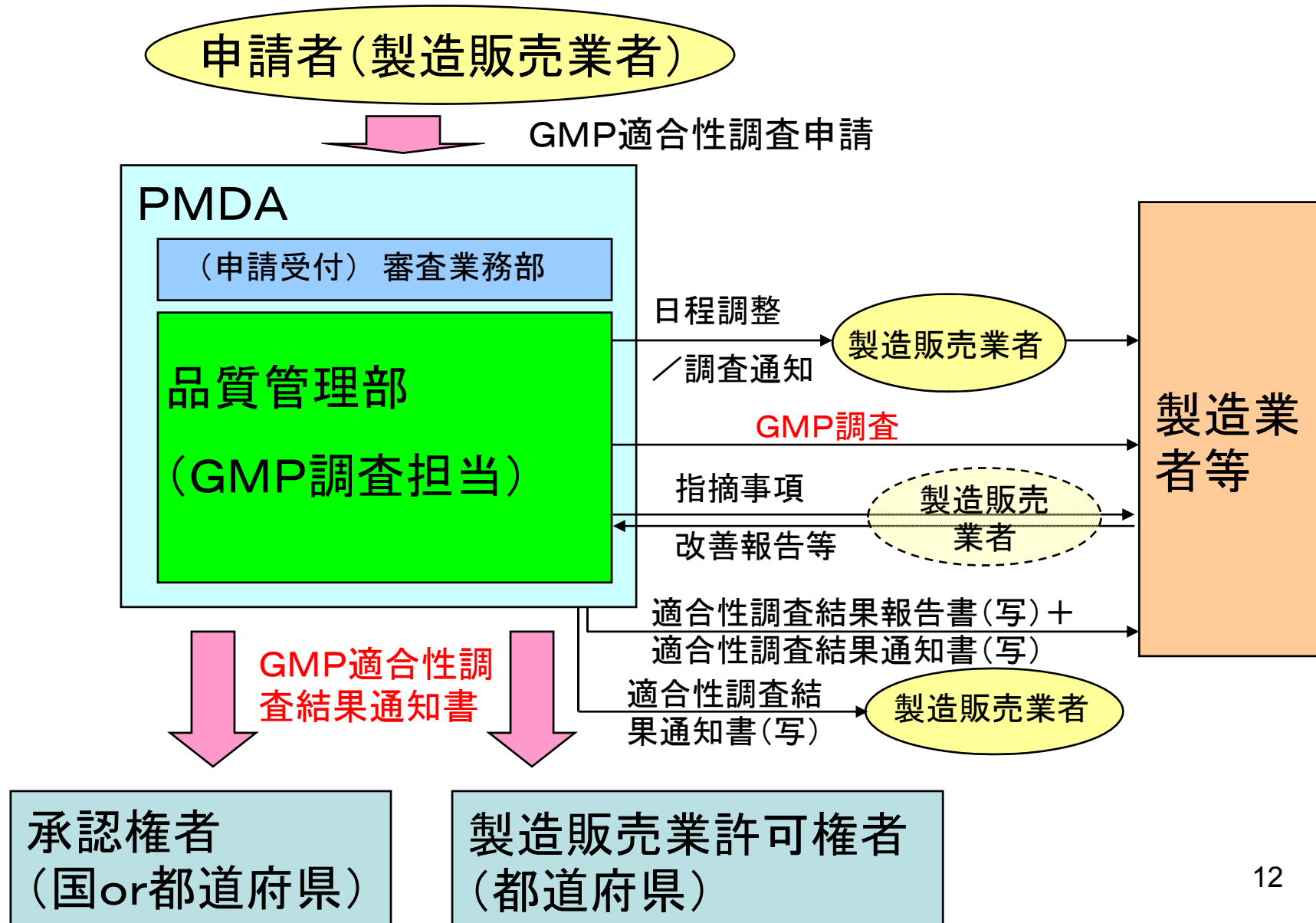
- 生物学的製剤
- 検定医薬品
- 放射性医薬品
- 遺伝子組換え技術応用医薬品
- 細胞培養技術応用医薬品
- 特定生物由来製品
- 細胞組織医薬品

### ○ 海外のGMP対象施設(2007年4月～ 新規)

# GMP/QMS調査と調査権者

		国内製造所	海外製造所
医薬品	新医薬品、生物学的製剤、放射性医薬品等	 PMDA	 PMDA
	その他の医薬品	 都道府県	 PMDA
医療機器	新医療機器、細胞組織医療機器、クラスIV	 PMDA	 PMDA
	クラスIII、クラスII（認証基準の無いもの）	 都道府県	 PMDA
	クラスII（認証基準の有るもの）	 登録認証 機関	 登録認証 機関

# PMDAにおけるGMP実地調査の流れ



## 留意点

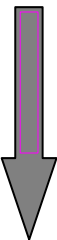
- GMP適合性調査申請の時期
  - 承認申請日に審査の標準的事務処理期間を加算した日の**6ヶ月前**  
(審査の標準的事務処理期間が6ヶ月未満の場合、承認申請と同時に申請)
- 標準的事務処理期間が6ヶ月未満の場合
  - 事前にPMDA品質管理部まで調査予定等につき相談すること。  
特に、優先審査等の対象となっている新医薬品。
- GMP適合性調査申請書
  - 承認(一変)申請の場合、GMP調査申請は、施設ごと、品目ごとに作成。更新の場合は、施設ごとに作成。
- 更新時の適合性調査申請書
  - 更新時には、当該製造所にて製造している全ての品目の適合性調査を同時に申請することが望ましい。

# 実地調査あるいは書面調査判断に係わる 基本的考え方

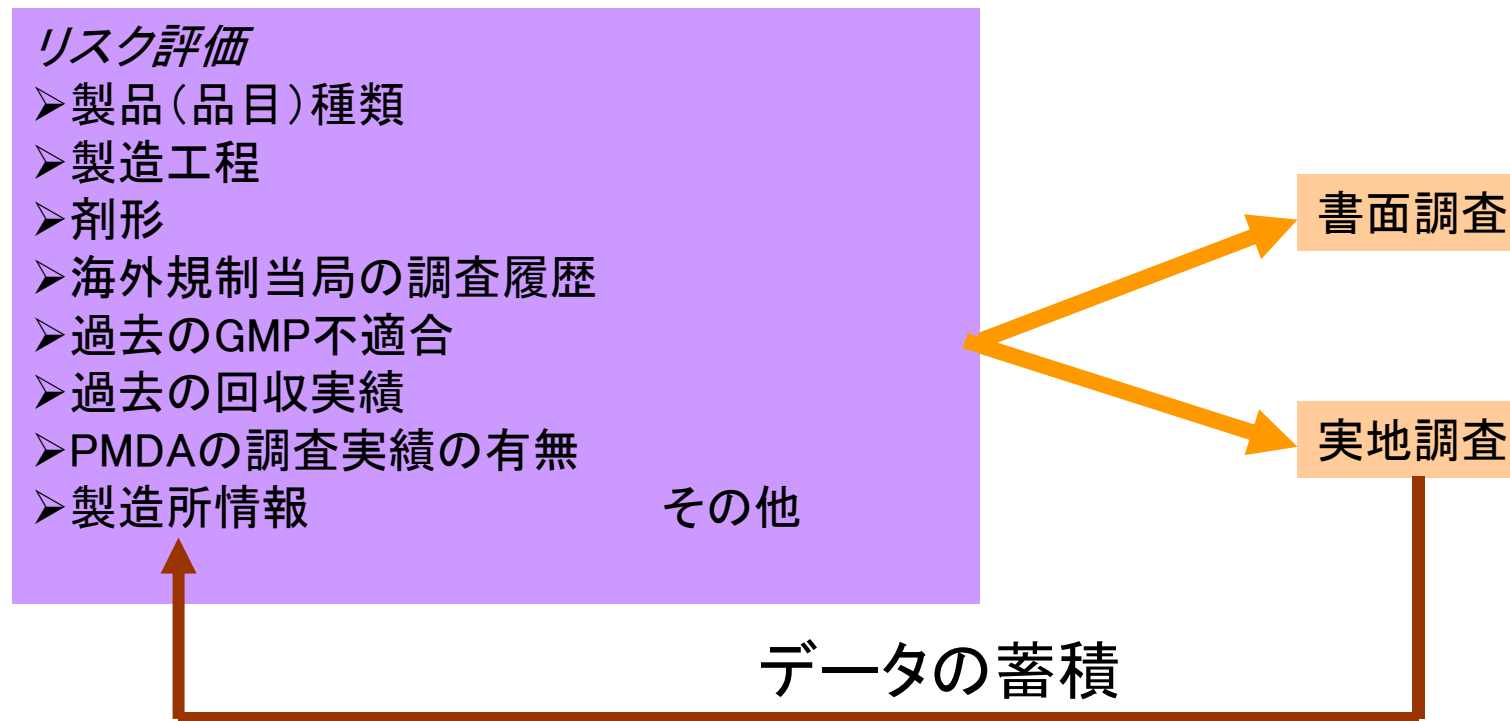
製造所に係る各種リスク等を総合考慮して優先順位の高いものを  
実地調査

実地調査の優先順位 = 製品リスク + 工程リスク + カントリーリスク +  $\alpha$

$\alpha$  : 過去の調査履歴等に基づくコーポレートリスク等

リスク	製品リスク	工程リスク	カントリーリスク
低  高	一般用医薬品 一般後発 無菌後発 一般新薬 無菌新薬 放射性 バイオ	包装・表示・保管工程 試験検査  一般製造工程  無菌製造工程  バイオ（原液製造工程）	MRA対象国  MOU対象国  米国  PIC/S加盟国  上記以外の国

# リスク評価に基づく実地調査施設の選定



6つのサブシステム\*の評価により製造所全体の評価を実施

\* 管理監督、構造設備、製品原料資材保管等、製造、包装表示、試験検査

# 書面調査の対象となる海外製造所

## ○MRA及びMOUについて

**MRA (Mutual Recognition Agreement:相互承認協定)**

→「日EU相互承認協定」に基づく

**GMP証明書の提出により原則として書面調査**

**無菌医薬品・バイオ関連医薬品を除く医薬品(製剤)が対象**  
(無菌医薬品及びバイオ関連医薬品にも拡大する動きあり)

(注)原薬はMRAの対象外

**MOU (Memorandum of Understanding:覚書)**

→査察協力の覚書交換

**GMP証明書の提出により原則として書面調査**

・対象国:ドイツ、スウェーデン、スイス、オーストラリア



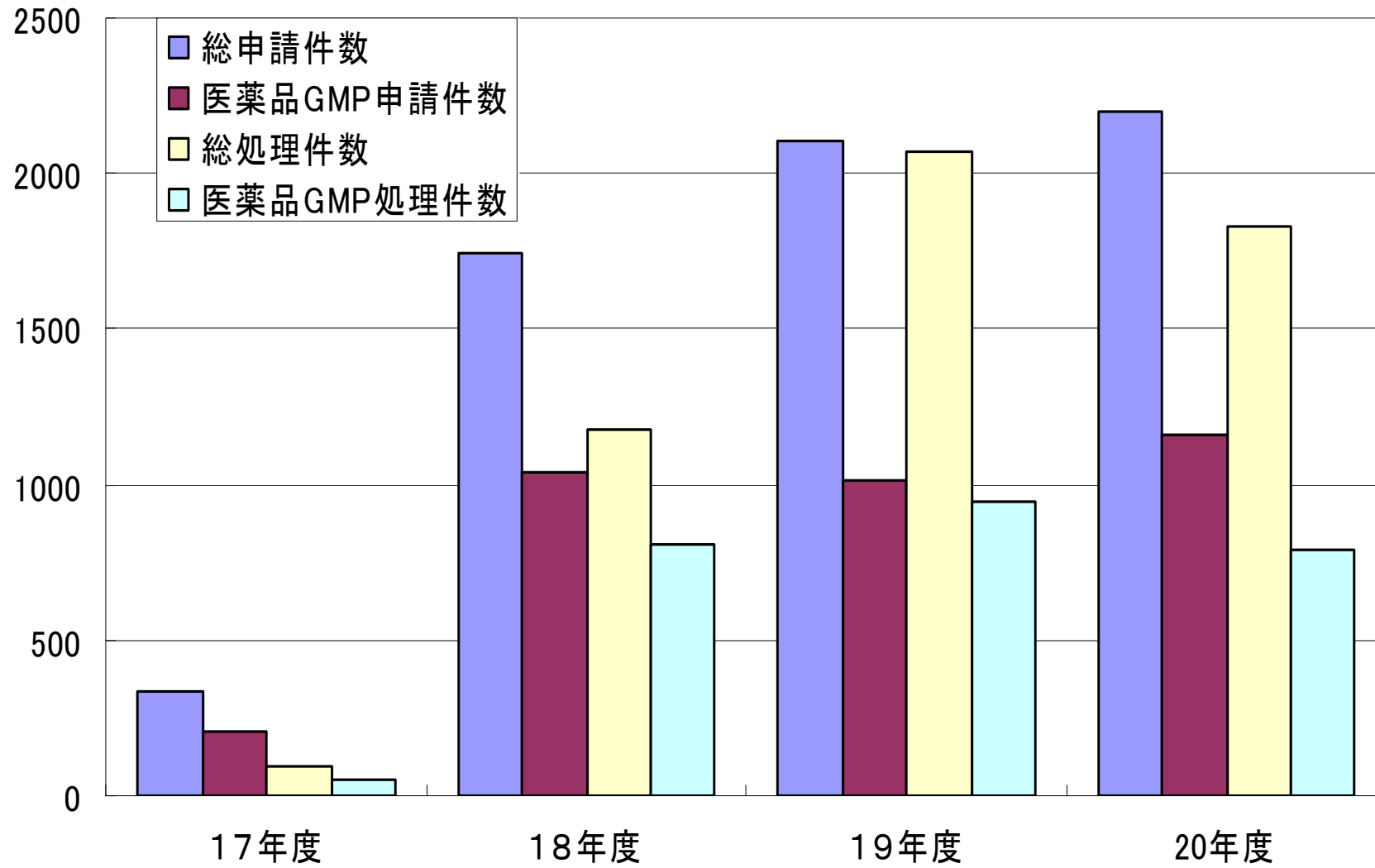
### 3. 品質管理部によるGMP調査実績

---

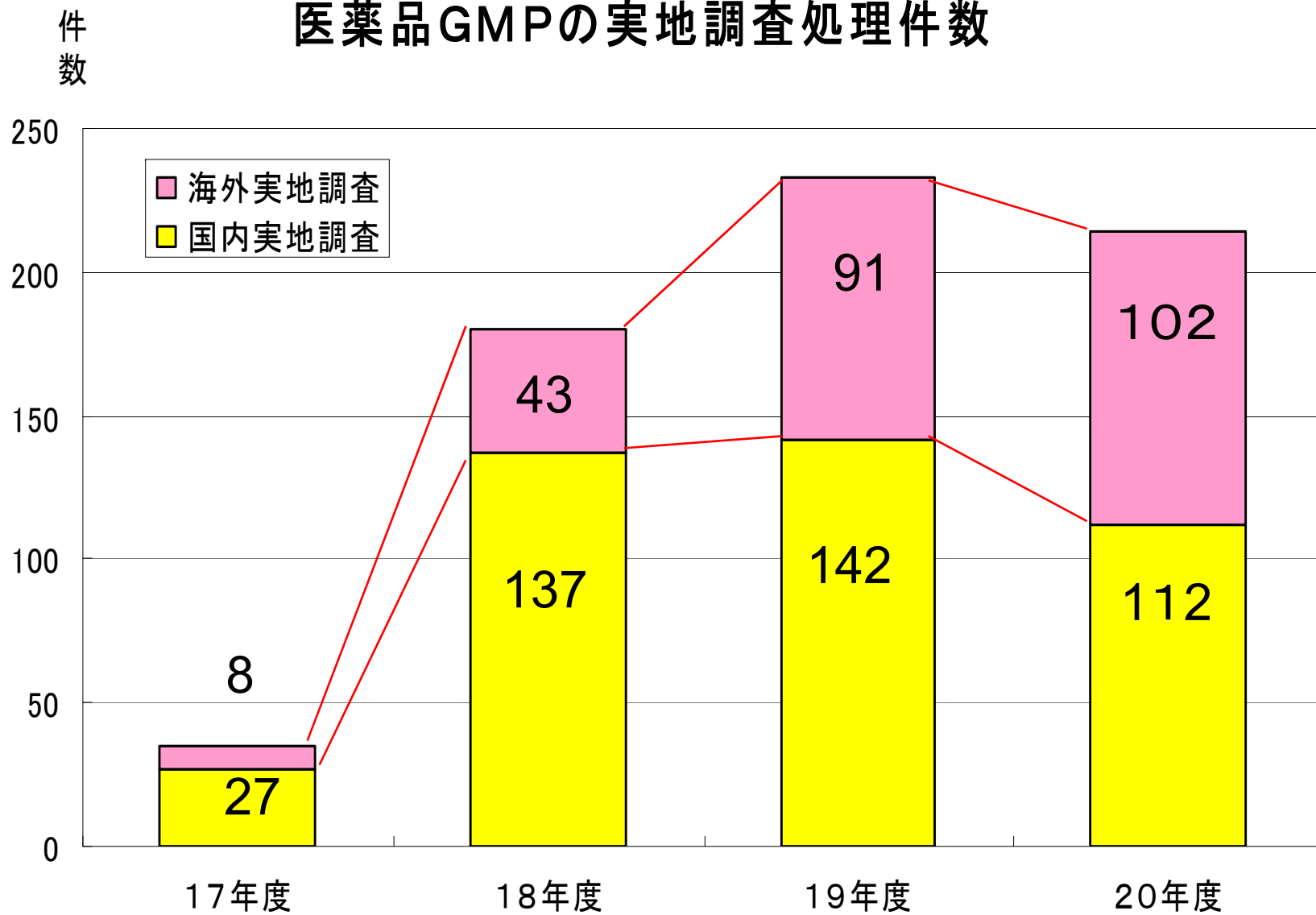
平成20事業年度における新薬事法に基づく  
GMP/QMS調査申請に係る処理件数

	19年度 からの 繰り越 し	申請	取 下 げ	調査処理数					調査中 のもの
				実地調査			書 面 調 査	計	
				国内	海外	小計			
医薬品（体 外診断用医 薬品を除 く。）	444	1158	52	112	102	214	524	738	812
体外診断用 医薬品	44	70	3	1	0	1	77	78	33
医薬部外品	3	2	0	0	0	0	3	3	2
医療機器	348	971	44	22	20	42	873	915	360
計	839	2201	99	135	122	257	1477	1734	1207

## GMP/QMS調査の申請件数及び処理件数



# 医薬品GMPの实地調査処理件数



## 改正薬事法に基づくGMP/QMS調査の 事務処理期間実績

	平成17年度		平成18年度		平成19年度		平成20年度	
	総期間 (中央値)	機構側期 間(中央 値)	総期間(中 央値)	機構側期 間(中央 値)	総期間(中 央値)	機構側期 間(中央 値)	総期間(中 央値)	機構側期 間(中央 値)
医薬品(体 外診断用医 薬品を除 く。)	78日	59.5日	161日	117日	170日	111日	155日	100日
体外診断用 医薬品	101日	101日	149日	100日	158日	88日	117日	46日
医薬部外品	—	—	142日	72日	—	—	156日	29日
医療機器	131日	104日	161日	110日	157日	88日	131日	59日

## 海外製造所に対する実地調査の実績(1)

- 平成17年4月から海外製造所に対するGMP/QMS実地調査を開始した。  
(実際には、平成17年10月から調査開始)  
平成21年3月までに255施設に対して実施

内訳としては 医薬品・・・194施設

医療機器・・・61施設

(注)内数として薬事法第75条の4に基づく立入検査(特別調査)医薬品12施設及び医療機器3施設を含む。

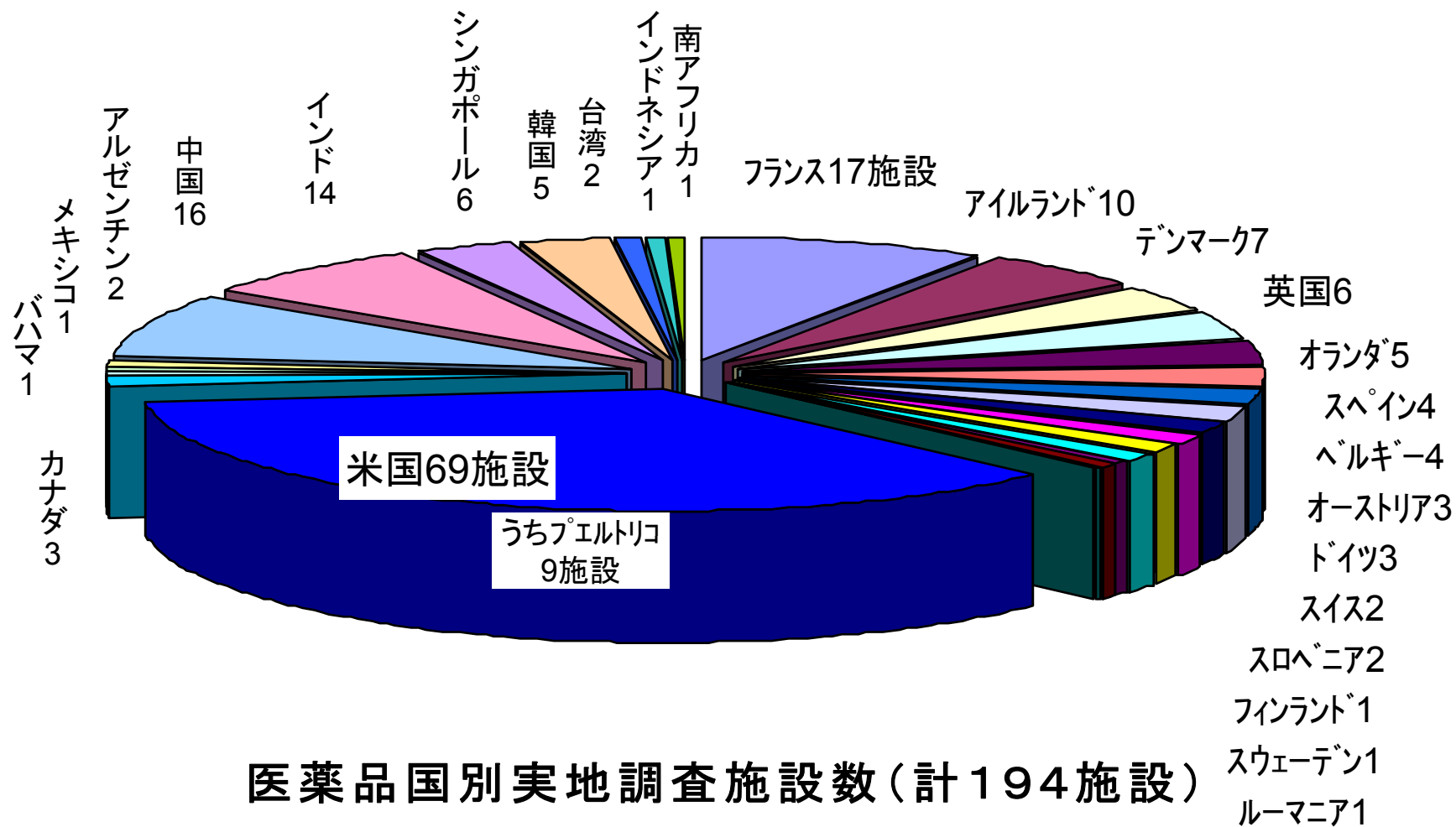
## 海外製造所に対する実地調査の実績(2)

○調査対象施設の所在地の分布(平成17年度～20年度)

	欧州	北米	中南米	アジア	その他	計
医薬品	73	72	4	44	1	194
医療機器	20	40	1	0	0	61
計	93 (36%)	112 (44%)	5 (2%)	44 (17%)	1 (0%)	255 (100%)

# 海外製造所に対する実地調査の実績(3)

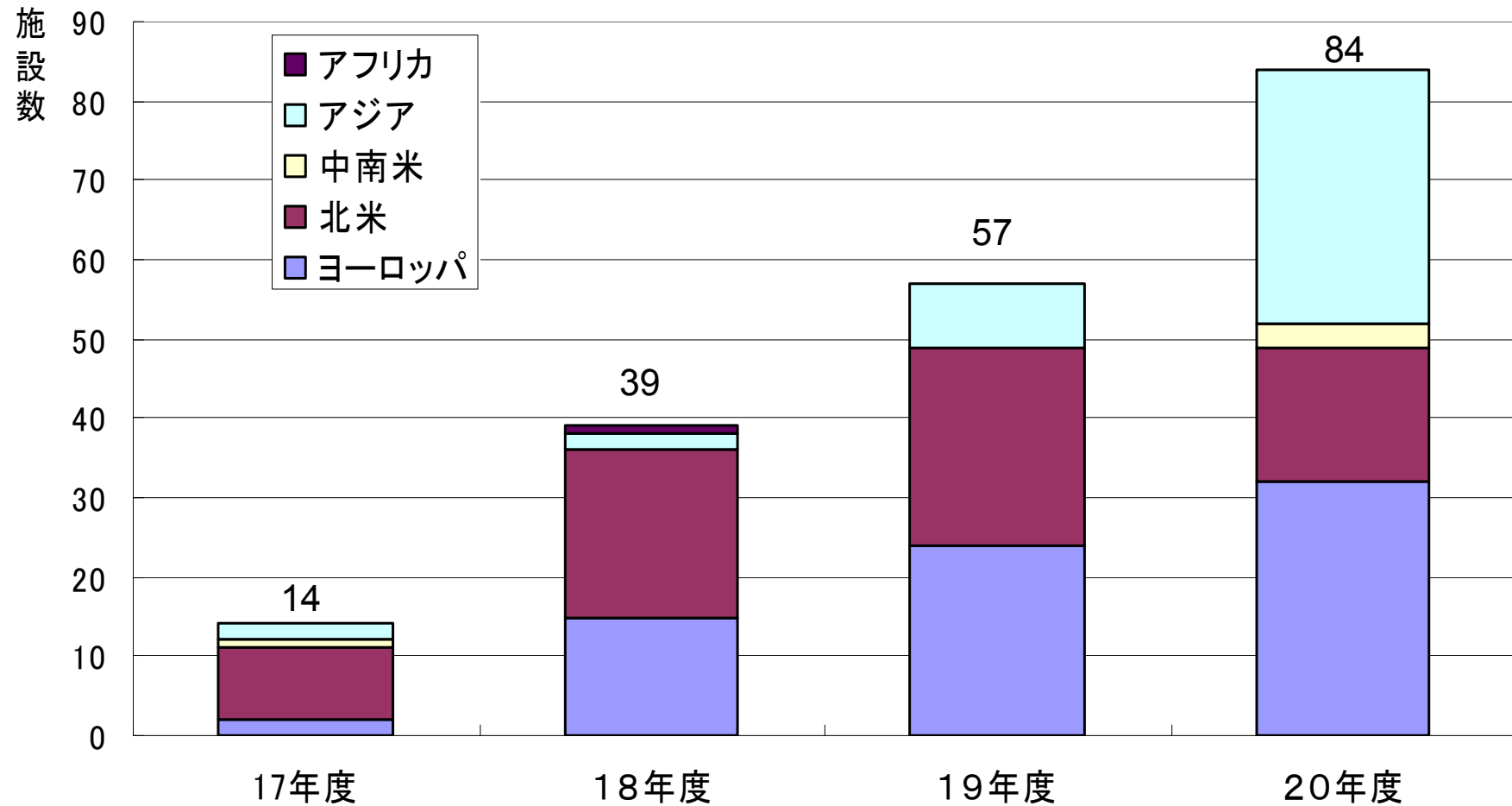
(平成17年度～20年度)





# 海外製造所に対する実地調査の実績(4)

## 海外医薬品製造所地域別実地調査施設数

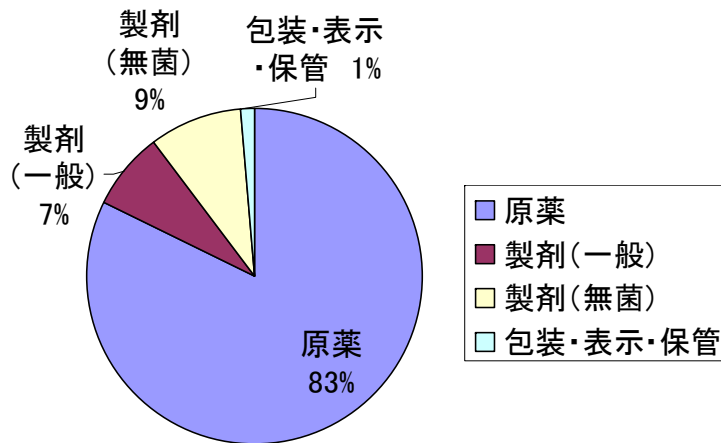


# 海外製造所に対する実地調査の実績(5)

## ○医薬品の調査対象施設の種類の種類(平成17年度～20年度)

施設の種類の種類	欧州	北米	中南米	アジア	その他	計
無菌医薬品・ 生物製剤製造	42	39	1	5	0	87
固形製剤製造	1	10	0	5	0	16
原薬製造 (化成品)	28	11	3	33	1	76
包装表示保管 施設・試験検 査施設	2	12	0	1	0	15
計	73	72	4	44	1	194

# 平成18～20年度 医療用後発品の承認 申請に係る海外GMP調査の内訳

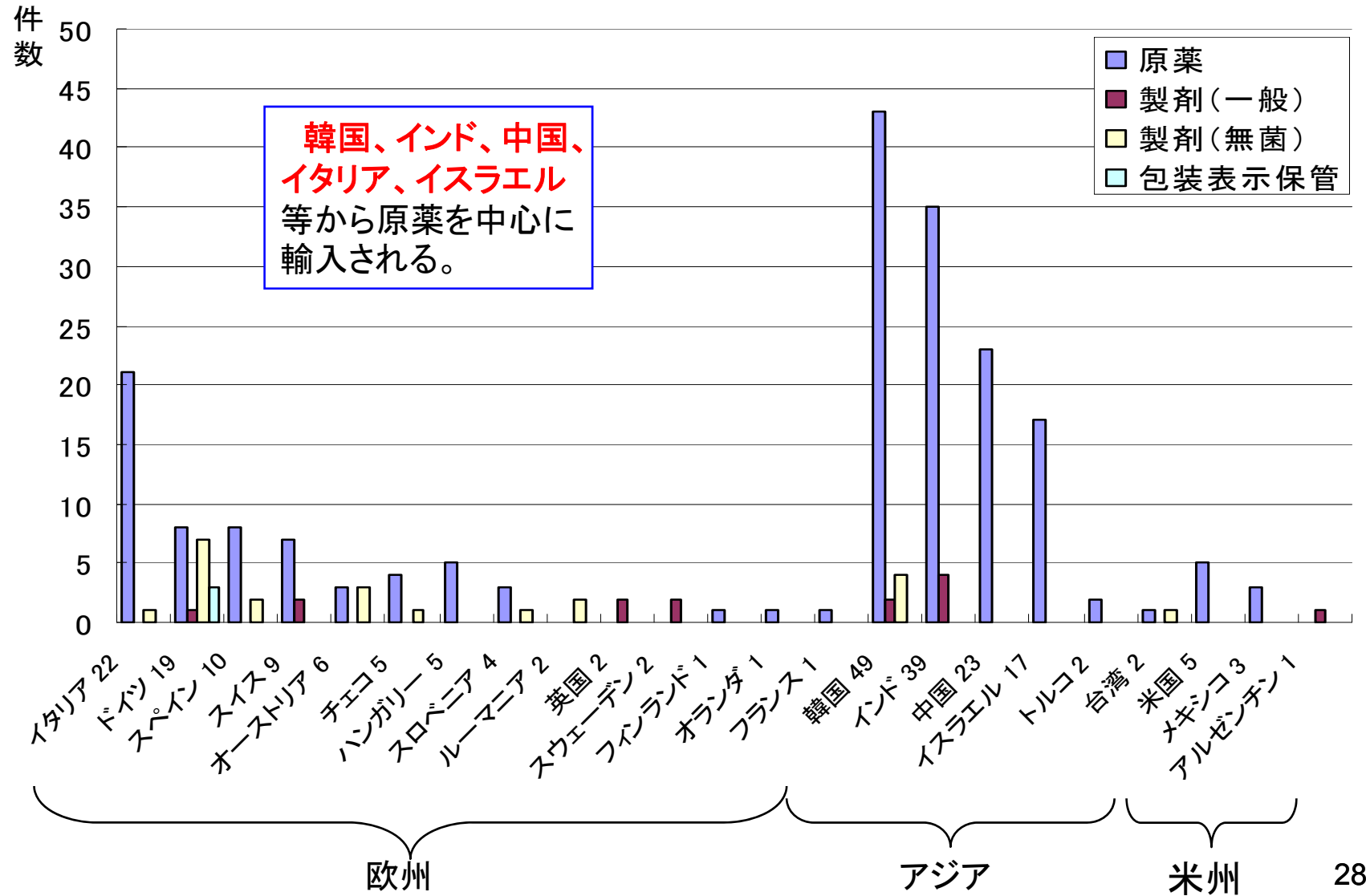


平成18～20年度に医療用後発品の海外GMP調査申請があったもののうち、審査が進み調査結果を出したものは232件。

うち、83%の191件は**原薬**の調査申請。

区分	件数	地域	件数
原薬	191	欧州	64
		<b>アジア</b>	<b>119</b>
		米州	8
製剤(一般)	17	欧州	7
		アジア	9
		南米	1
製剤(無菌)	21	欧州	17
		アジア	4
包装・表示・保管	3	欧州	3

# 平成18～20年度に承認された後発品を製造している製造所の国別調査申請件数



## 4. 海外実地調査実施上の留意点

---

## 海外実地調査実施上の留意点(1)

海外の製造所においては、日本のGMP省令で要求されている製品標準書や製造管理基準書などの文書として無い場合があるかもしれませんが、これらの文書に相当するドキュメントのリストを事前に用意していただきたい。また、GQP省令に基づく製造販売業者と現地製造業者との取り決め事項が確認できる書面の準備もお願いします。

## 海外実地調査実施上の留意点(2)

- 1 原則、国内製造所と同等の調査を実施
- 2 予め、製造業者へ日本のGMP省令の情報を提供
- 3 適切な通訳を必要な人数確保
- 4 日本のGMP省令で要求される製品標準書、基準書、手順書に該当する文書の準備
- 5 日本のGQP省令に基づく製造販売業者と製造業者との取り決め事項が確認できる書面の準備
- 6 調査事項に応じて回答できる担当者の確保(調査先の製造所で、目的の調査が完了できる体制)
- 7 必要に応じて資料の翻訳
- 8 効率的な調査日程の作成

# 海外実地調査の指摘事項の例示(1)

## ○製造販売業者と海外製造業者との間の取 決め

GQP省令第7条に基づく取決め事項に関する文書が、外国製造業者側で確認できなかった。

(参考)GMP課長通知(平成17年3月30日薬食監  
麻発第0330001号)第3章第3逐条解説、7. 第7条  
(製品標準書関係)

(4)シ.「製造販売業者との取決めの内容が分かる書類(例えば、取決めのために交わした契約書の写し)」



## 海外実地調査の指摘事項の例示(2)

### ○実際の製造条件と承認書あるいは軽微変更届の記載内容との齟齬

承認書等に記載されている内容と、実際の製造条件とが異なっていた。

→・乾燥工程における給気温度や水分含量規格が承認書等と齟齬があるので是正すること。

・原薬の規格及び試験方法の定量法の含量規格が異なるので是正すること。

・承認書の製造方法欄に海外製造業者の知らない事項があったので是正すること。

## 海外実地調査の指摘事項の例示(3)

### ○生物由来医薬品の取扱い

生物由来原料基準の遵守、あるいはGMP省令に基づく文書及び記録の保存期間の遵守について確認できなかった。

→・細胞培養に用いるウシ血清購入先での記録の保存期間は、製品の有効期間に10年を加算した期間保管するように対応すること。

・ブタトリプシンについて、生物由来原料基準に対応する情報を入手すること。

## PMDAによるGMP調査スタンス

- PMDAのミッションである、より有効で、より安全な医薬品を、より早く患者に届けること。
  - 医薬品と医療そのもののベネフィットの最大化、リスクの最小化、コストの最適化の3つのバランスがキーワードとして調査を実施しています。

## 外国製造業者の皆様へのお願い

- 医薬品等の製造販売承認を取得後、5年毎に、GMP適合性更新調査を受ける必要がある。
- 最も遅い事例でも、2010年3月までに更新調査を受ける必要がある。遅くとも、2009年9月までに適合性調査更新申請を行うことが可能なように、申請者（製造販売業者）に必要な協力をお願いしたい。

## 5. PMDAのホームページの紹介

---

http://www.pmda.go.jp/english/service/ministerial.html

Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, Japan

Font size (−) (+)

Contact | Access | Links | Site Map | Search [ ] GO

Home > Services of PMDA > Drug and Medical Device Reviews > Regulations and Procedures > Ministerial Ordinances

### Ministerial Ordinances

- Ministerial Ordinance on Standards for Quality Assurance for Drugs, Quasi-drugs, Cosmetics and Medical Devices (Tentative Translation :as of September 9,2005) [GQP] (PDF)
- Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs (Tentative Translation :as of September 9,2005) [GMP] (PDF)
- Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Medical Devices and In-vitro Diagnostic Reagents (Tentative Translation :as of September 9,2005) [QMS] (PDF)
- Regulations for Buildings and Facilities of Pharmacies, etc. (Tentative Translation :as of September 9,2005) (PDF)

GQP  
省令  
(英文)

GMP  
省令  
(英文)

QMS  
省令  
(英文)

構造設  
備規則  
(英文)

# 外国製造業者に対するGMP適合性調査の解説(日本語)

PMDAの紹介

情報公開

PMDAの業務

承認審査業務

安全対策業務

健康被害救済業務

健康被害救済制度

採用情報

調達情報

パブリックコメント

ICH情報

ご意見・ご要望

お問い合わせ

リンク集

サイトポリシー

サイトマップ

ホーム

医薬品医療機器情報提供 ホームページ (安全対策関連情報等)

日本薬局方・医療機器基準等 情報提供ホームページ

医薬品 | 医薬部外品 | 医薬品製造販売承認 | 外国製造業者の認定等 | 原薬等登録原簿(GMP適合性調査) | 新医薬品、新医療機器承認申請 | 研修会・講習会・説明会・セミナー等 | 申請ソフト等に関するQ&A

平成20年9月

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 品質管理

## 外国製造業者に対する医薬品(原薬を含む。)GMP適合性調査について (外国製造業者向け概要説明用)

医薬品の外国製造業者に対するGMP適合性調査とは独立行政法人医薬品医療機器総合機構(以下、「総合機構」という。)が、当該製造所における製造管理及び品質管理の方法について、日本国のGMP(「医薬品及び医薬部外品の製造管理及び品質管理の基準に関する省令」:平成16年厚生労働省令第179号)に適合しているかどうかを調査する事であり、GMPに適合していることが製造販売承認の承認要件となる。

GMP適合性調査には①新規の製造販売承認申請時又は承認された事項の一部変更に係る承認申請時において行う調査と、②製造販売承認の取得後5年を経ることに行う調査がある。医療用医薬品の場合には、製剤、原薬、原薬中間体の製造所その他、包装・表示・保管施設、外部試験検査機関もGMP調査の対象となるが、一部変更承認を受けようとするときにおいて、当該一部変更承認が用法・用量、効能もしくは効果の追加、変更又は削除等、製造管理又は品質管理の方法に影響を与えない場合は、GMP適合性調査を受けることを要しない。その他、一般用医薬品の製剤はGMP適合性調査の対象となるが、一般用医薬品の原薬(ただし、薬品に該当するものは除く)はGMP適合性調査の対象とならない。

外国製造所のGMP適合性調査は、製造販売承認申請を行う製造販売業者、又は外国特例承認を取得しようとするものが選任した選任製造販売業者が総合機構に対して調査申請を行う。

GMP適合性調査申請後、総合機構の求めに応じて、「適合性調査に係る品目の製造管理及び品質管理に関する資料」及び「適合性調査に係る製造所の製造管理及び品質管理に関する資料」を提出しなければならない。資料の詳細は5.外国製造業者が用意する調査申請時の添付資料を参照の事。

外国製造所に係る申請であっても、申請書及び添付資料は原則として日本語により作成すること。なお、添付資料に限り、原文が外国語の資料が大部に及ぶ場においては、主たる概要のみを日本語により作成することで差し支えない。

### 2. GMP適合性調査の対象となる医薬品の範囲

次の a. ~ g. を除く医薬品及びその原薬(ただし、一般用医薬品の原薬はGMP適合性調査を受けることを要しない。)

- a. 専らねずみ、ハエ、蚊、のみその他これらに類する生物の駆除又は防止のために使用されることが目的とされている医薬品のうち、人の身体に直接使用されることのないもの。

**外国製造業者に対するGMP適合性調査の解説(英文)**

Tentative translation (2008)

September 1, 2008

Office of Compliance and Standards  
Pharmaceuticals and Medical Devices Agency

**GMP Compliance Inspection concerning Pharmaceuticals (including APIs)  
of Foreign Manufacturers  
(Overview Guidance for Foreign Manufacturers)**

GMP Compliance Inspection concerning Pharmaceuticals of Foreign Manufacturers is a inspection on the compliance of manufacturing control and quality control methods at the relevant manufacturing sites with Japanese GMP (“Ministerial Ordinance on Standards for Manufacturing Control and Quality Control for Drugs and Quasi-drugs”, Ordinance of Ministry of Health, Labour and Welfare, No. 179, 2004), conducted by the Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (hereinafter “PMDA”). GMP compliance is a requirement for marketing approval.

ページ  
注釈 添付ファイル



ご清聴ありがとうございました。

独立行政法人医薬品医療機器総合機構  
品質管理部

TEL; +81-3-3506-9446

FAX; +81-3-3506-9465

Home page; <http://www.pmda.go.jp/>