

关于PMDA实施的GMP 符合性调查

独立行政法人医药品医疗器械综合机构
品质管理部部长
新见 裕一

2009年6月23日 CPhI China 2009

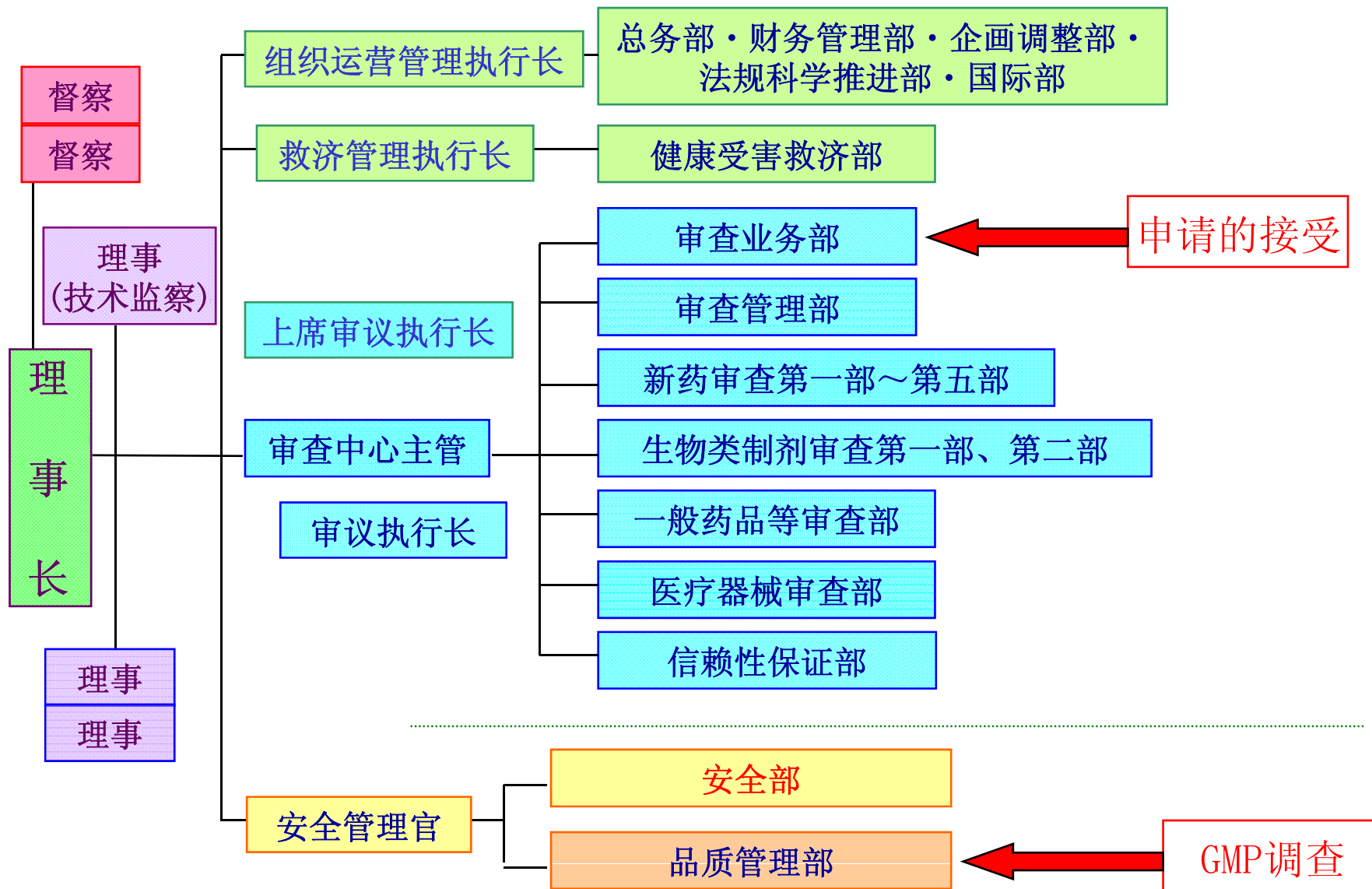
关于演讲内容

1. 品质管理部以及GMP相关业务的概要
2. GMP符合性调查业务
3. 品质管理部提供的GMP调查实际业绩
4. 国外实地调查实施上的注意点
5. 关于PMDA官方网站的介绍



1. 品质管理部以及GMP相关业务的概要

PMDA的组织构成图（2009年4月现在）



PMDA的GMP/QMS调查体制的强化

- GMP/QMS调查担当人员的持续增加

通过公开招聘采用职员・临时职员。

（接受出身于民间企业的人员。活用在家工作形式。）

2004年4月 . . . 6人

2005年4月 . . . 18人

2006年4月 . . . 26人

2007年4月 . . . 30人

2008年4月 . . . 37人

2009年4月现在 . . . 40人

GMP相关申请窗口

- GMP符合性调查申请
 - GMP调查主体（PMDA、都道府县）
- （日本国内的）制造业许可之相关（构造设备）调查申请
 - 都道府县（大臣许可相关申请经由都道府县再到厚生局、PMDA）：和许可申请同时
- 国外制造厂商认定之相关（构造设备）调查申请
 - PMDA：和认定申请同时

* 综合机构的申请窗口请至「审查业务部」

PMDA管内的GMP相关调查业务（医药品）

- GMP符合性调查业务（认可必要条件调查）
药事法第14条第6项：对GMP标准的符合性调查
- 对出口用医药品的GMP符合性调查业务
药事法第80条第1项：对GMP标准的符合性调查
- 构造设备符合性调查业务（许可必要条件调查）
药事法第13条第5项：对药房等构造设备规则的符合性调查
- 国外制造场所认定之相关调查业务（认定必要条件调查）
药事法第13条第3款第3项：对药房等构造设备规则的符合性调查
- 其他调查业务（现场检查等）
药事法第69条第2款第1项：对制造厂商的现场检查等
药事法第75条第2款第3项：对国外特例认可取得者的现场检查等
药事法第75条第4款第3项：对国外制造厂商的现场检查等等

2. GMP符合性调查业务

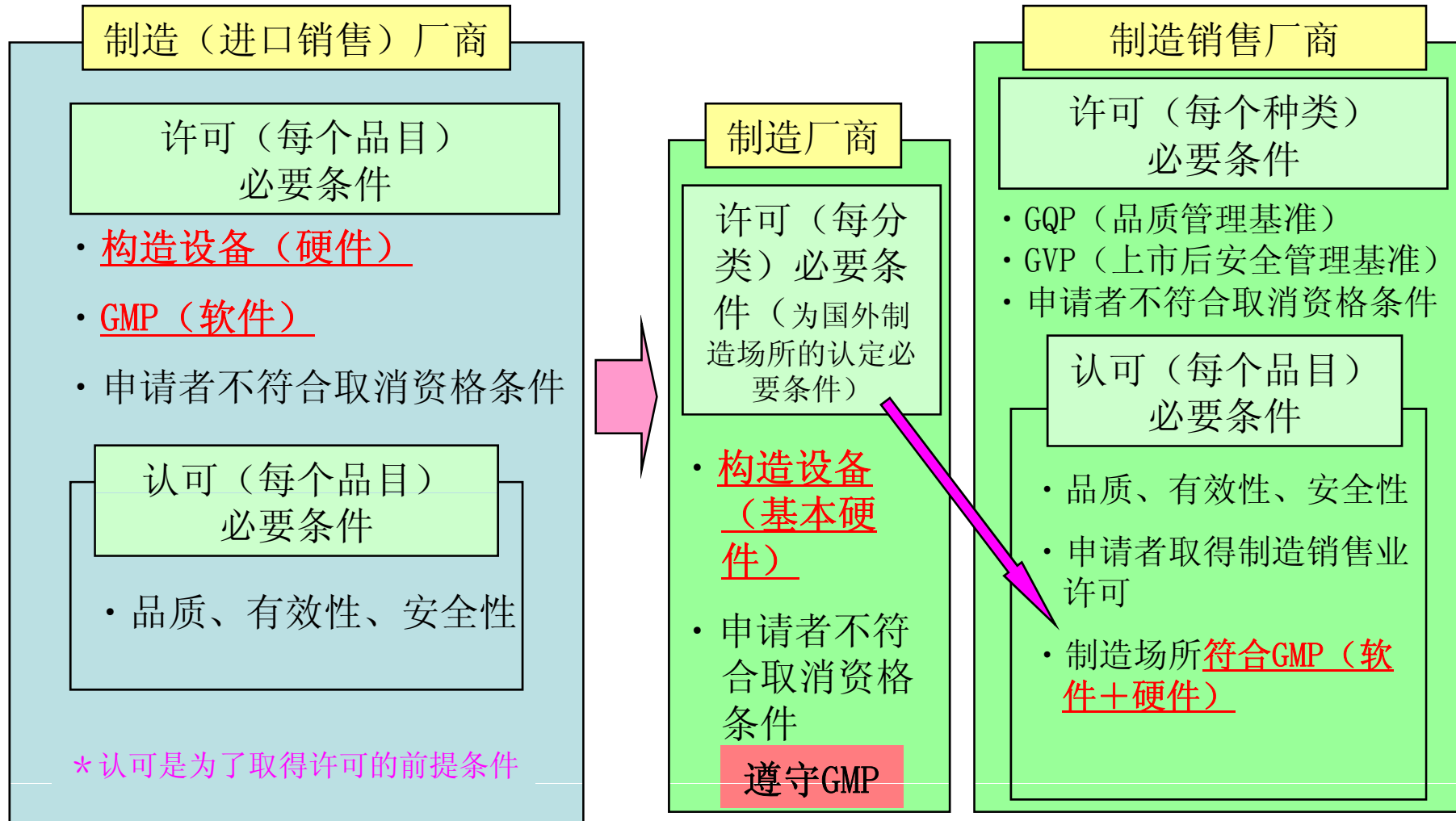
基于新药事法的认可必要条件调查、
伴随出口申报的符合性调查

GMP的定位

(旧)：～2005年3月

(新)：2005年4月～

* 制造厂商和制造销售厂商的分离



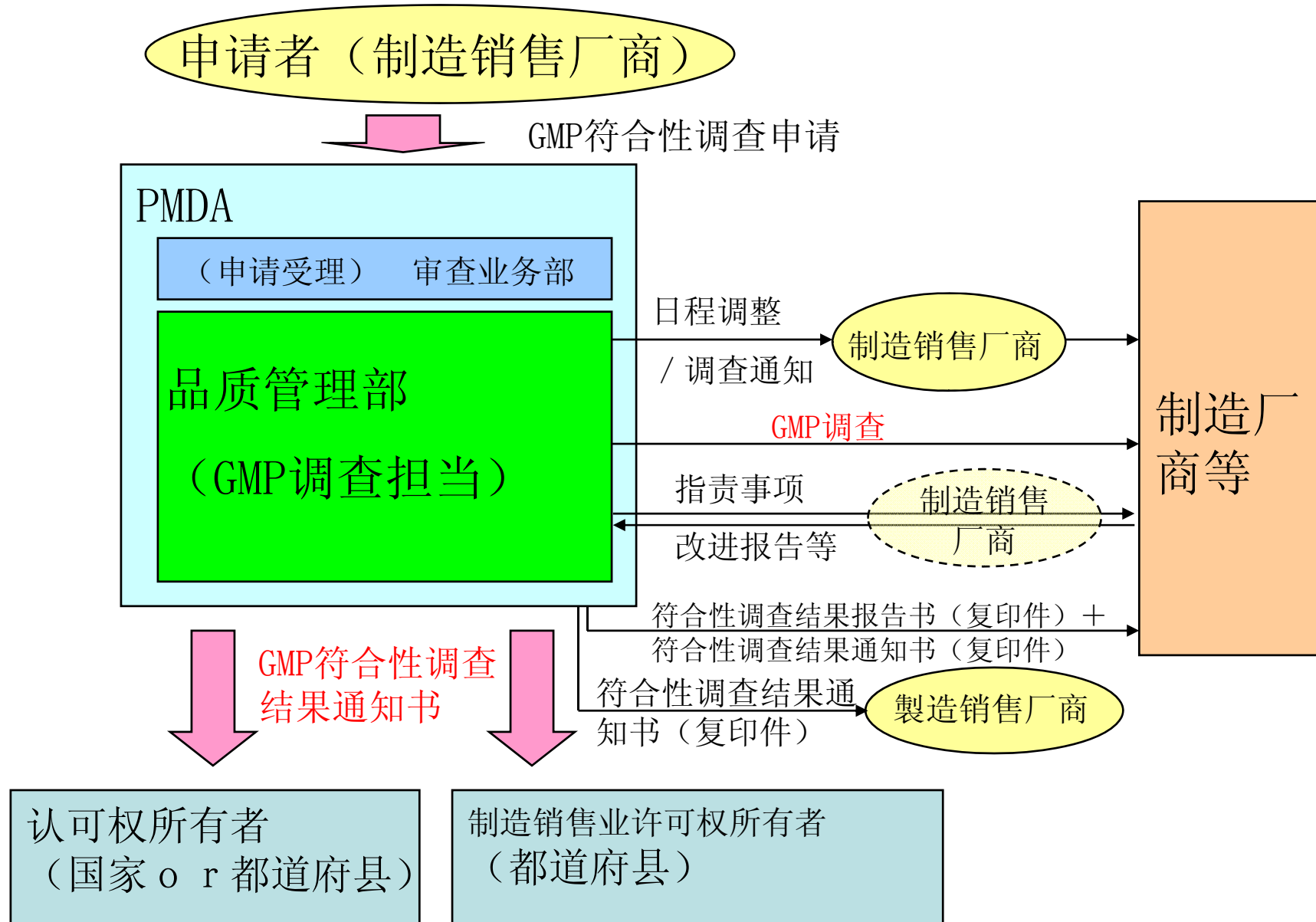
PMDA实施的GMP符合性调查（医药品）

- 下列品目的制造之相关设施
 - 新医药品（2007年4月～ 都道府县→综合机构）
（* 在再审查结果出来之前的新医药品）
 - 生物制剂
 - 检定医药品
 - 放射性医药品
 - 应用基因重组技术医药品
 - 应用细胞培养技术医药品
 - 特定生物由来产品
 - 细胞组织医药品
- 国外的GMP对象设施（2007年4月～ 新的）

GMP/QMS调查和调查权所有者

		国内制造场所	国外制造场所
医药品	新医药品、生物制剂、放射性医药品等	 PMDA	 PMDA
	其他医药品	 都道府县	 PMDA
医疗器械	新医疗器械、细胞组织医疗器械、级别IV	 PMDA	 PMDA
	级别III、级别II（无认证基准的产品）	 都道府县	 PMDA
	级别II（具有认证基准的产品）	 登记认证机关	 登记认证机关

PMDA实施GMP实地调查的流程



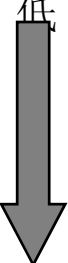
注意点

- GMP符合性调查申请的时期
 - 在认可申请日上再加上审查的标准事务处理期间后那一天的**6个月之前**
(审查的标准事务处理期间不满6个月时, 和认可申请同时申请)
- 标准事务处理期间不满6个月时
 - 应事先就调查预定等事项和PMDA品质管理部进行磋商。
特别是作为优先审查等对象的新医药品。
- GMP符合性调查申请书
 - 认可(部分变更)申请时, GMP调查申请按照每个设施、每个品目分别作成。更新时, 按照每个设施作成。
- 更新时的符合性调查申请书
 - 更新时, 希望同时申请在该制造场所制造的所有品目的符合性调查。

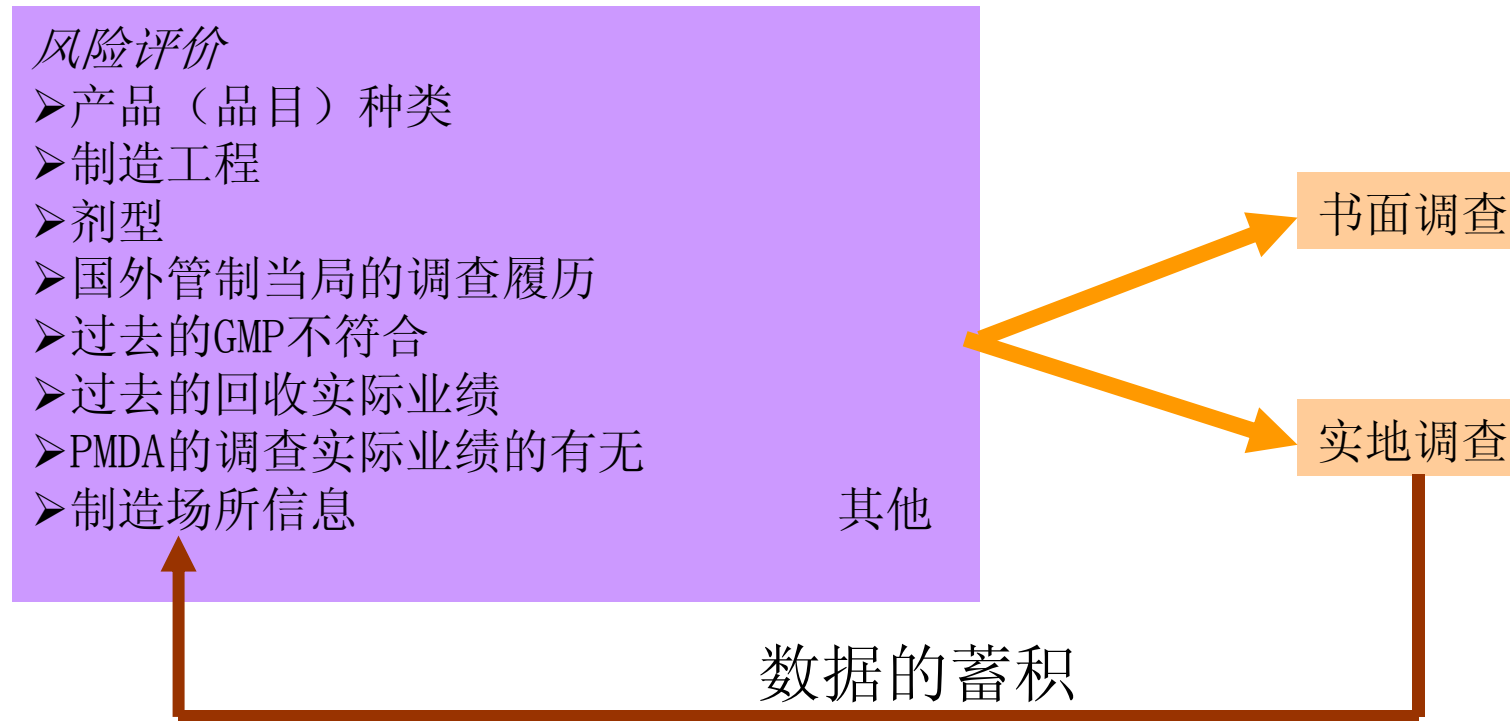
实地调查或者书面调查判断之相关 基本思考方法

综合考虑制造场所之相关各种风险等因素，对优先顺序较高的制造场所进行实地调查

实地调查的优先顺序 = 产品风险 + 工程风险 + 国家风险 + α
 α ：基于过去调查履历等的企业风险等

风险	产品风险	工程风险	国家风险
低  高	一般用医药品 一般仿制品 无菌仿制品 一般新药 无菌新药 放射性医药品 生物制剂	包装·标示·保管工程 试验检查 一般制造工程 无菌制造工程 生物制剂（原液制造工程）	MRA对象国家 MOU对象国家 美国 PIC/S加盟国家 上述以外的国家

基于风险评价的实地调查设施的选定



通过6个子系统*的评价对制造场所实施整体评价

- 管理监督、构造设备、产品原料资材保管等、制造、包装标示、试验检查

成为书面调查对象的国外制造场所

○关于MRA以及MOU

MRA (Mutual Recognition Agreement:相互认可协定)

→基于「日本和EU之间的相互认可协定」

通过提交GMP证明书原则上进行书面调查

除无菌医药品・生物相关医药品之外的医药品（制剂）
成为对象

（也有扩展至无菌医药品以及生物相关医药品的动向）

（注）API不属于MRA的对象

MOU (Memorandum of Understanding:备忘录)

→检查督察协作的备忘录交换

通过提交GMP证明书原则上进行书面调查

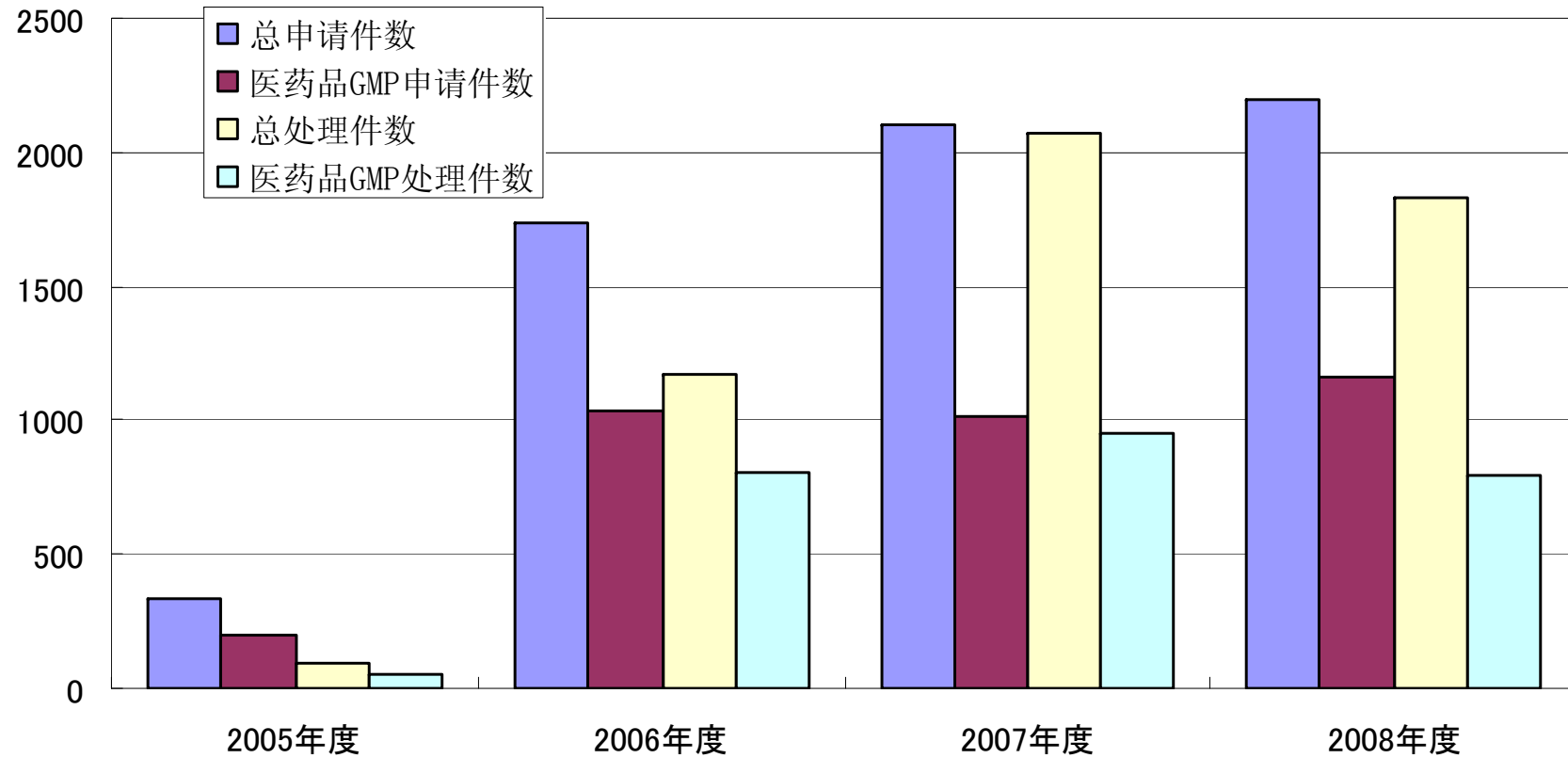
・对象国家：德国、瑞典、瑞士、澳大利亚

3. 品质管理部提供的GMP调查实际业绩

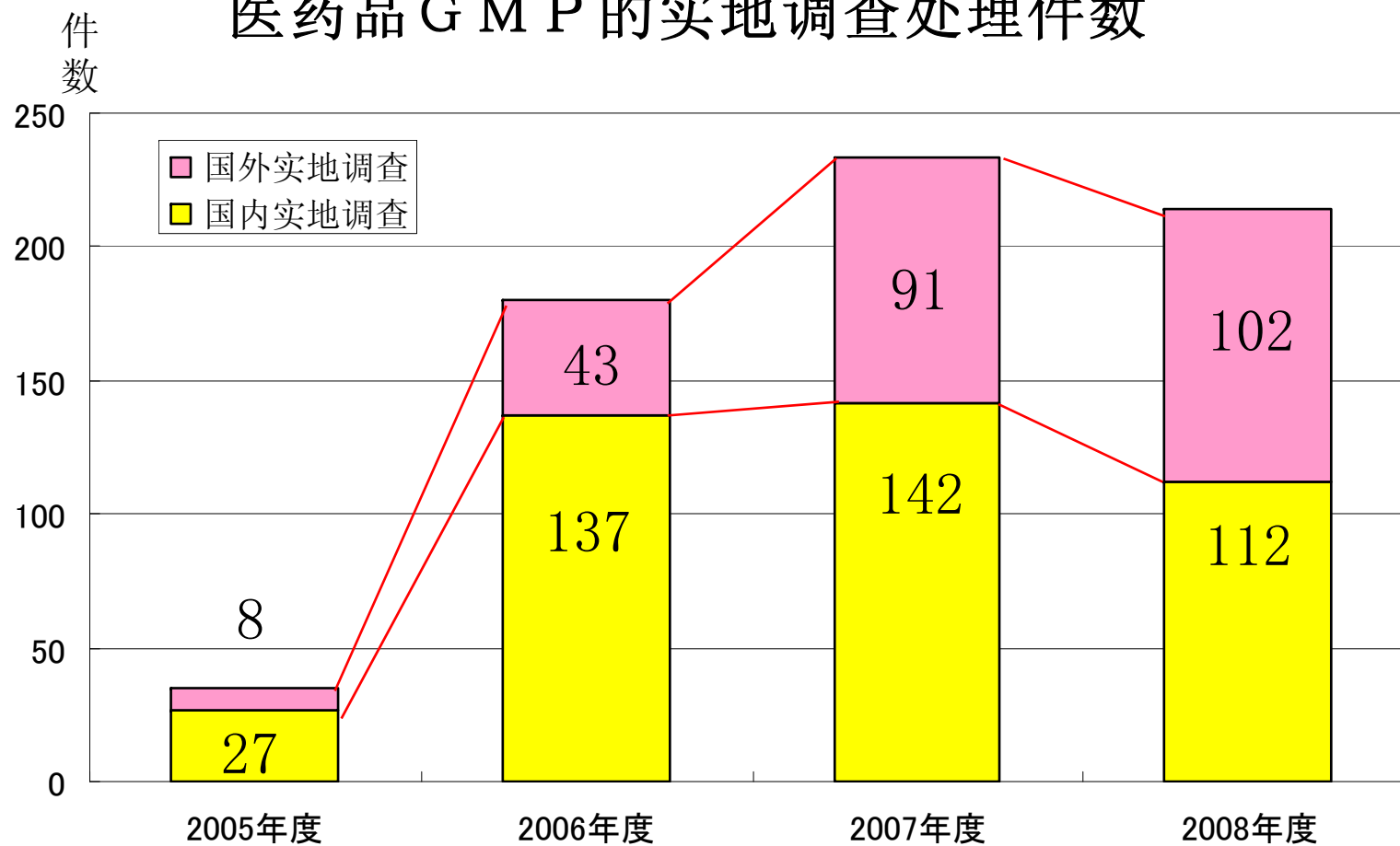
2008事业年度中基于新药事法的
GMP / QMS调查申请之相关处理件数

	从2007年度遗留下来的	申请	撤消	调查处理件数					调查中
				实地调查			书面调查	合计	
				国内	国外	小计			
医药品（体外诊断用医药品除外。）	444	1158	52	112	102	214	524	738	812
体外诊断用医药品	44	70	3	1	0	1	77	78	33
医药部外品	3	2	0	0	0	0	3	3	2
医疗器械	348	971	44	22	20	42	873	915	360
合计	839	2201	99	135	122	257	1477	1734	1207

GMP/QMS调查的申请件数以及处理件数



医药品 G M P 的实地调查处理件数



基于改正药事法的GMP/QMS调查的 事务处理期间实际业绩

	2005年度		2006年度		2007年度		2008年度	
	总期间 (中位 值)	机构方期间 (中位 值)	总期间 (中位 值)	机构方期间 (中位 值)	总期间 (中位 值)	机构方期间 (中位 值)	总期间 (中位 值)	机构方期间 (中位 值)
医药品（体 外诊断用医 药品除外）	78天	59.5天	161天	117天	170天	111天	155天	100天
体外诊断用 医药品	101天	101天	149天	100天	158天	88天	117天	46天
医药部外品	—	—	142天	72天	—	—	156天	29天
医疗器械	131天	104天	161天	110天	157天	88天	131天	59天

对国外制造场所实地调查的实际业绩（1）

○ 自2005年4月起对国外制造场所开始
GMP / QMS实地调查。
（实际上是从2005年10月开始调查）
到2009年3月为止，已对255个设施实施

内含 医药品 · · · · 194个设施
 医疗器械 · · · · 61个设施

（注） 其中包括基于药事法第75条第4款实施现场检查（特别调查）的12个医药品制造设施以及3个医疗器械制造设施。

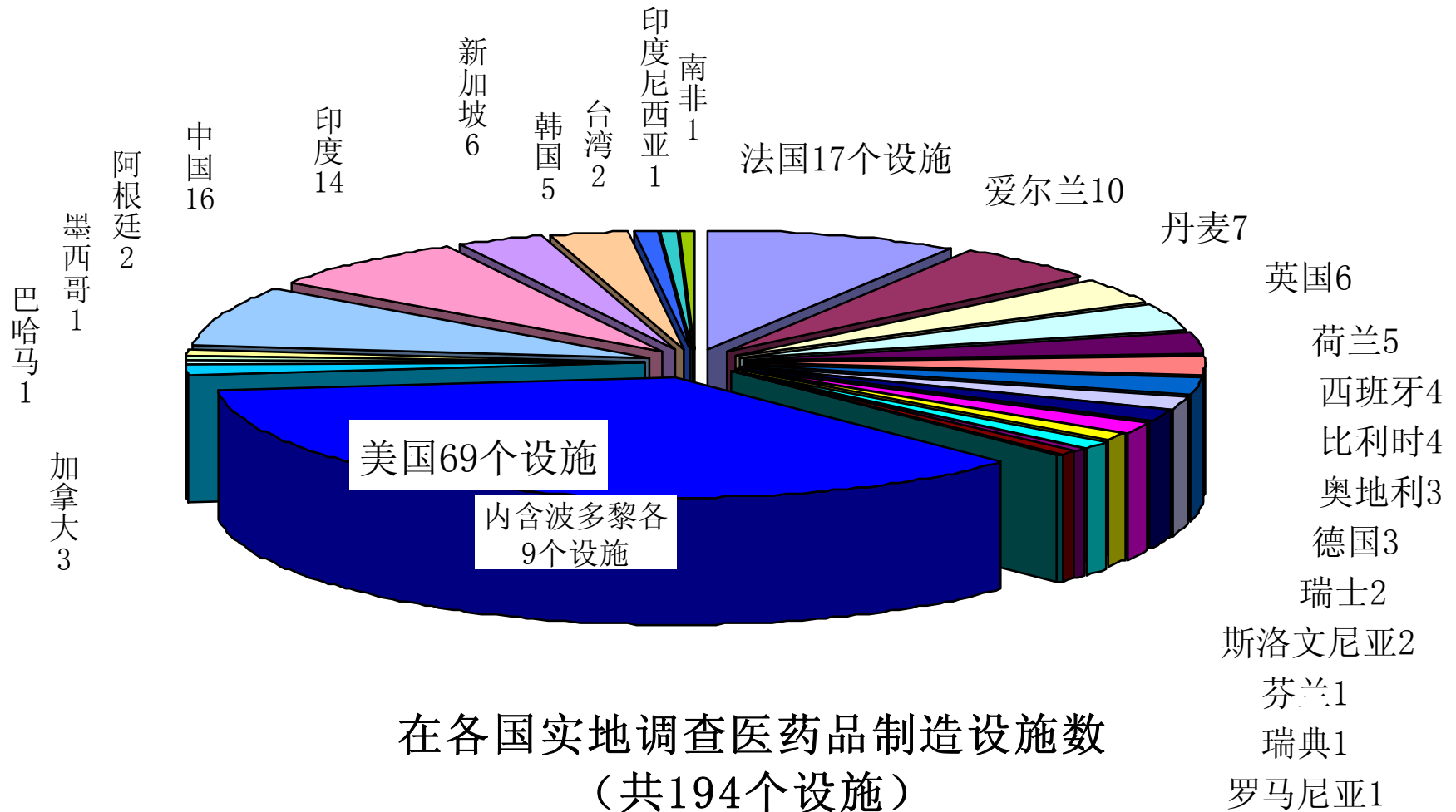
对国外制造场所实地调查的实际业绩（2）

○调查对象设施所在地的分布（2005年度～2008年度）

	欧洲	北美	中南美	亚洲	其它	合计
医药品	73	72	4	44	1	194
医疗器械	20	40	1	0	0	61
合计	93 (36%)	112 (44%)	5 (2%)	44 (17%)	1 (0%)	255 (100%)

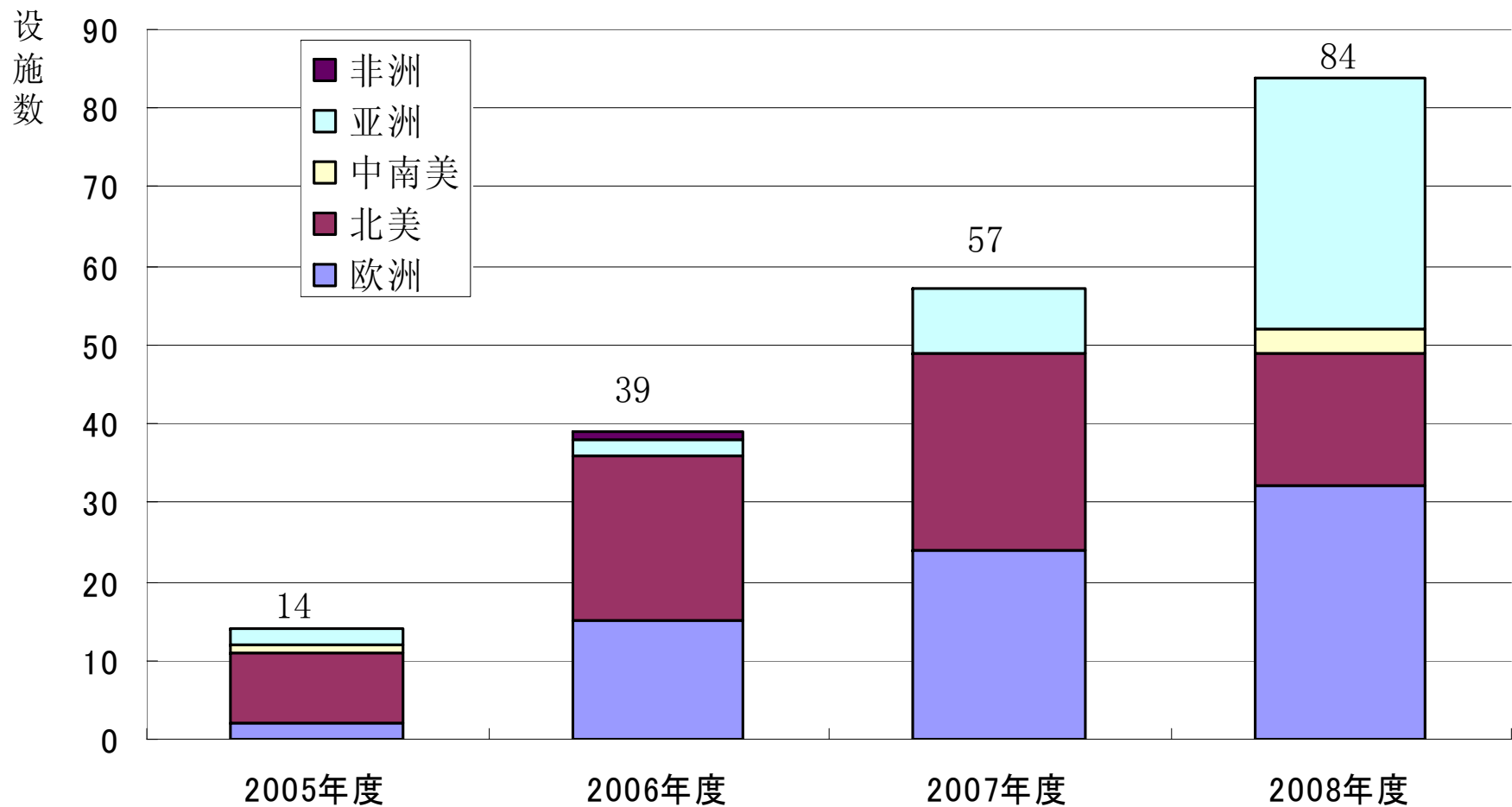
对国外制造场所实地调查的实际业绩 (3)

(2005年度~2008年度)



对国外制造场所实地调查的实际业绩（4）

在国内外各地域实地调查医药品制造场所设施数

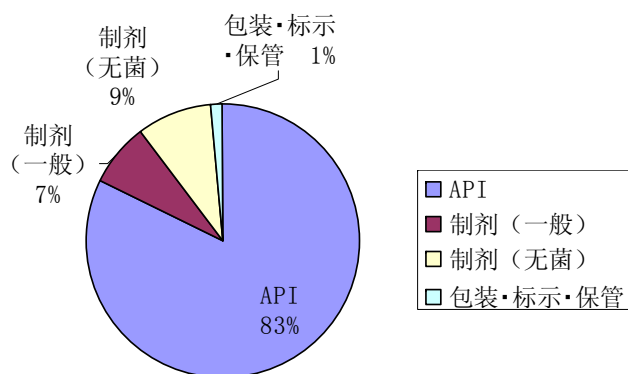


对国外制造场所实地调查的实际业绩（5）

○医药品调查对象设施的种类（2005年度～2008年度）

设施的种类	欧洲	北美	中南美	亚洲	其它	合计
无菌医药品・生物制剂制造	42	39	1	5	0	87
固体制剂制造	1	10	0	5	0	16
API制造 (化学合成产品)	28	11	3	33	1	76
包装标示保管 设施・试验检查设施	2	12	0	1	0	15
合计	73	72	4	44	1	194

2006~2008年度 医疗用仿制品的认可申请之相关 国外GMP调查的详细

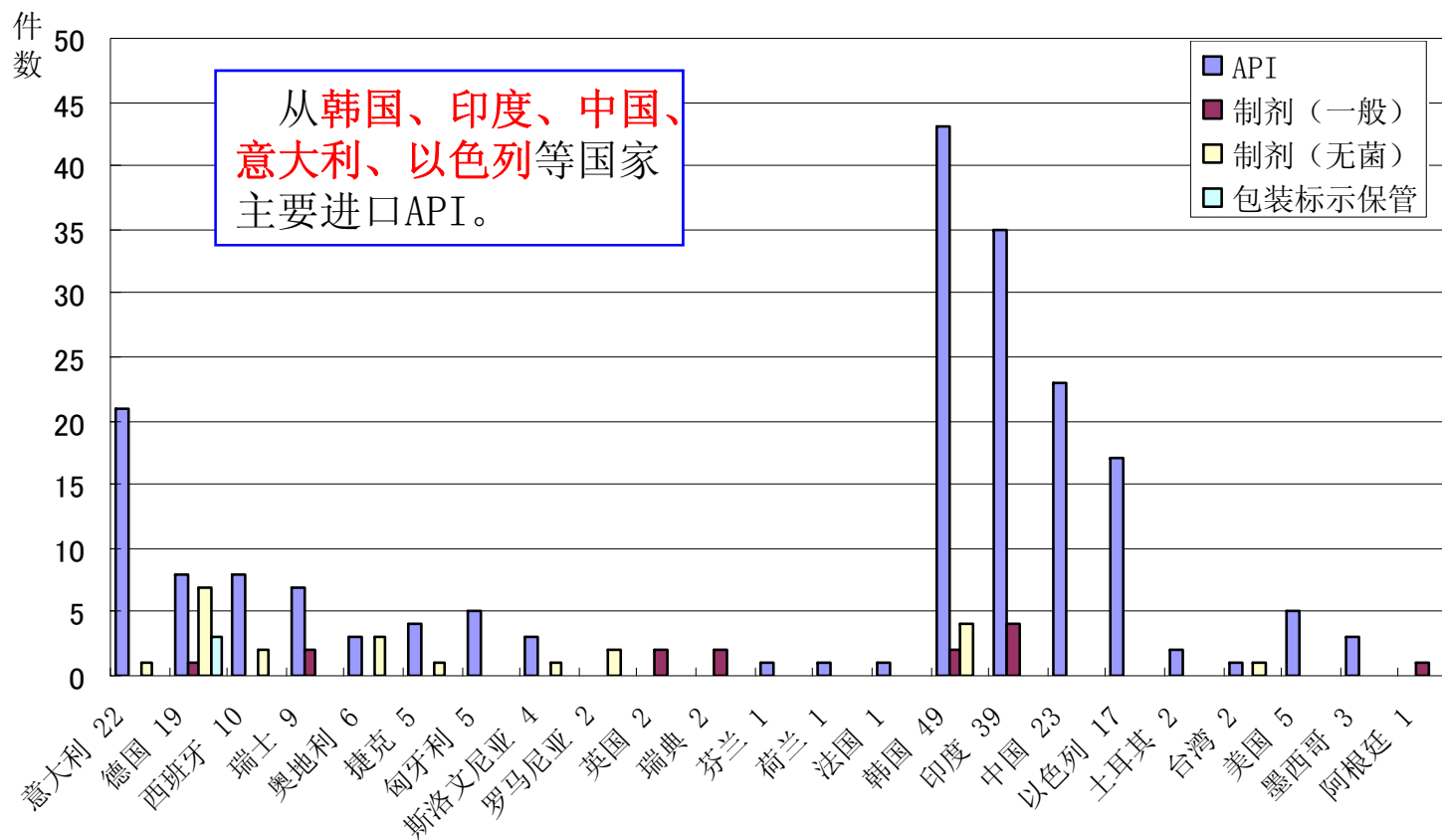


2006~2008年度期间被提交的医疗用仿制品的国外GMP调查申请中，审查取得进展并给出调查结果的有232件。

其中占83%的191件为API的调查申请。

分类	件数	地区	件数
API	191	欧洲	64
		亚洲	119
		美洲	8
制剂(一般)	17	欧洲	7
		亚洲	9
		南美	1
制剂(无菌)	21	欧洲	17
		亚洲	4
包装·标示·保管	3	欧洲	3

各国2006~2008年度期间得到认可的仿制品制造场所的调查申请件数



欧洲

亚洲

美州

4. 国外实地调查实施上的注意点

国外实地调查实施上的注意点（1）

对于国外的制造场所来说，也许存在没有日本的GMP省令所要求的产品标准书或制造管理基准书等文件的情况，请预先准备相当于此类文件的文件清单。同时，也请准备可供确认基于GQP省令的制造销售厂商和现地制造厂商之间协定事项的书面文件。

国外实地调查实施上的注意点（2）

- 1 原则上实施和国内制造场所同等的调查
- 2 预先向制造厂商提供日本的GMP省令的信息
- 3 确保相应人数的适当的口译人员
- 4 准备与日本的GMP省令所要求的产品标准书、基准书、操作程序相当的文件
- 5 准备可供确认基于日本GQP省令的制造销售厂商和制造厂商之间协定事项的书面文件
- 6 确保能够回答相应调查事项的负责人（在接受调查的制造场所建立能保证调查目的达成的体制）
- 7 必要时材料的翻译
- 8 编制高效率的调查日程

国外实地调查的指责事项的示例（1）

○ 制造销售厂商和国外制造厂商之间的协定

国外制造厂商方无法确认基于GQP省令第7条的协定事项之相关文件。

（参考）GMP课长通知（2005年3月30日药食监麻发第0330001号文件）第3章第3逐条解说，7. 第7条（产品标准书相关）

（4）シ. 「可供确认和制造销售厂商之间的协定内容的文件（例如，就协定而签订的合同书的复印件）」

国外实地调查的指责事项的示例（2）

○ 实际的制造条件和认可书或者轻微变更申报书记载内容之间的不相符

认可书等文件的记载内容和实际的制造条件不同。

- · 干燥工程中的供气温度或水分含量规格和认可书等记载内容存在不同，应加以改正。
- API的规格以及试验方法的定量法的含量规格不同，应加以改正。
- 认可书的制造方法栏内记载有国外制造厂商不知道的事项，应加以改正。

国外实地调查的指责事项的示例（3）

○生物由来医药品的经营

无法确认是否遵守生物由来原料基准或者是否遵守基于GMP省令所定的文件以及记录的保存期间。

- • 关于用于细胞培养的牛血清的记录在供货方的保存期间，应在产品的有效期间上再加上10年作为保存期间加以保管。
- 关于猪胰蛋白酶，应取得和生物由来原料基准相应的信息。

PMDA关于GMP调查的态度

- 将更有效、更安全的医药品更快地带给患者。这是PMDA的使命。
 - 以医药品和医疗服务本身的利益最大化、风险最小化、成本优化这三者的平衡作为关键点，实施调查。

对各家国外制造厂商的请求

- 有必要在取得医药品等的制造销售认可后，每5年一次接受GMP符合性更新调查。
- 有必要最迟在2010年3月之前接受更新调查。请申请者（制造销售厂商）给予必要协助，也希望尽可能在2009年9月之前进行符合性调查更新申请。

5. 关于PMDA官方网站的介绍

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

GQP省令
(英文)

GMP省令
(英文)

QMS省令
(英文)

构造设备
规则 (英文)

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)

対国外製造厂商实施GMP符合性调查的解说（日文）

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。

对国外制造厂商实施GMP符合性调查的解说 (英文)

Tentative translation (September 1, 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
登録
添付ファイル

感谢您的关注！

独立行政法人医药品医疗器械综合机构
品质管理部

TEL; + 8 1-3-3506-9446

FAX; + 8 1-3-3506-9465

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