

# 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 调查官  
齐藤 幸夫

# 关于演讲内容

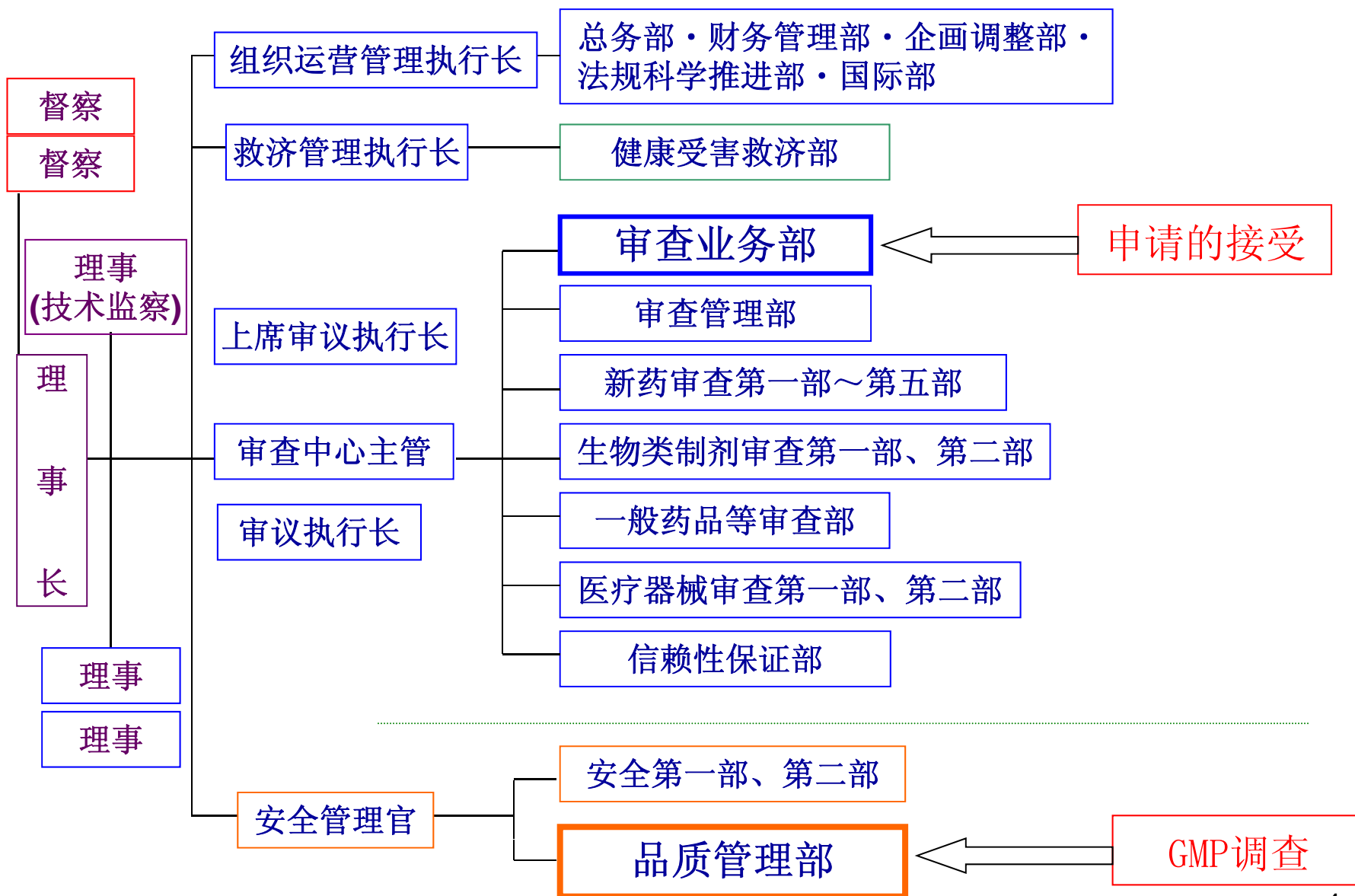
---

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（GMP调查相关）
6. 外国制造厂商认定申请时的注意事项
7. 关于PMDA官方网站的介绍（认定调查相关）

# 1. 品质管理部以及GMP相关业务的概要

---

# PMDA的组织构成图（2010年5月现在）



# PMDA的GMP/QMS调查体制

- 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

2010年5月现在 . . . 42人

(GMP: 27人、QMS: 15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

## 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

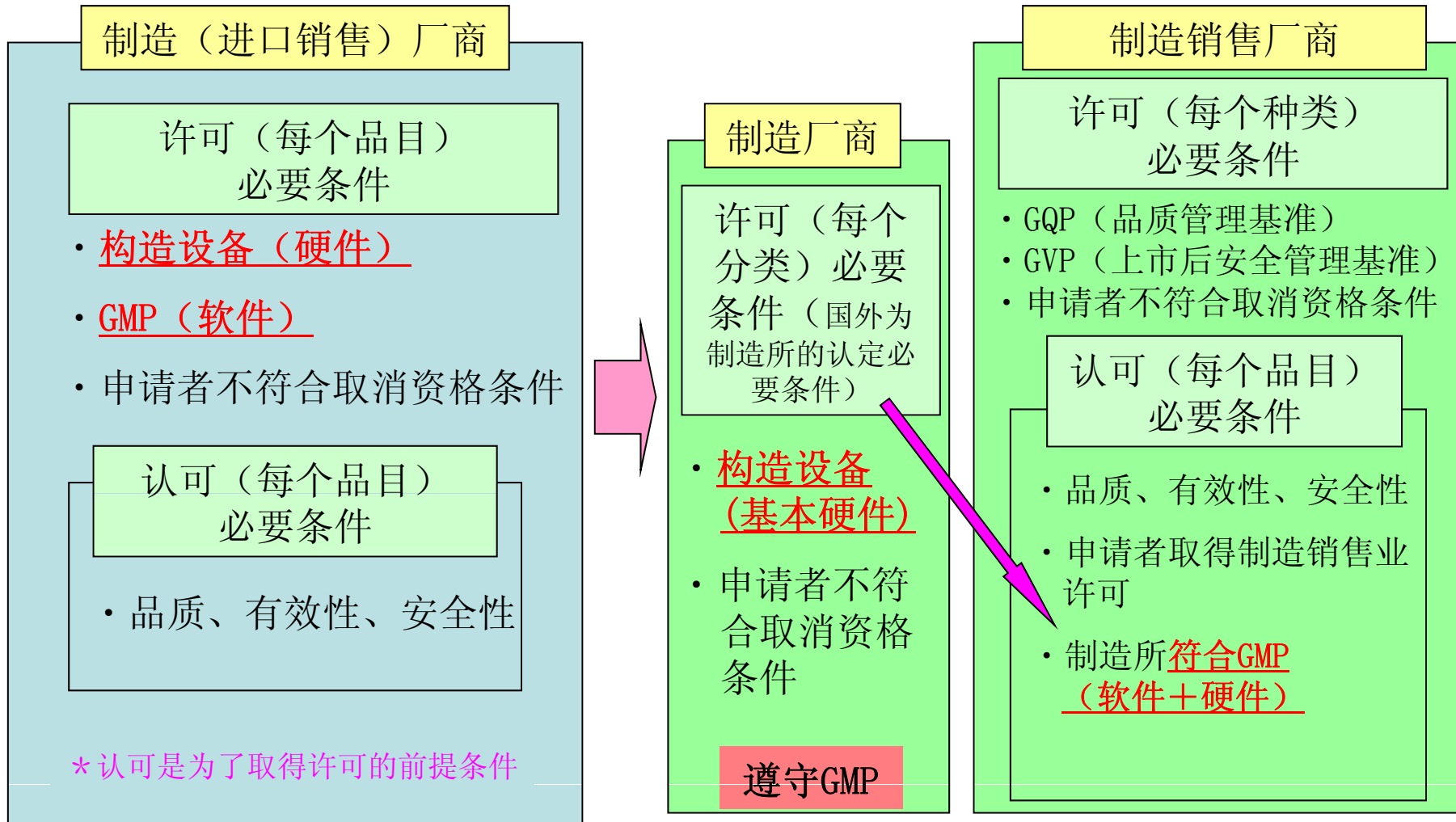


# GMP的定位

(旧)：～2005年3月

(新)：2005年4月～

\* 制造厂商和制造销售厂商的分离



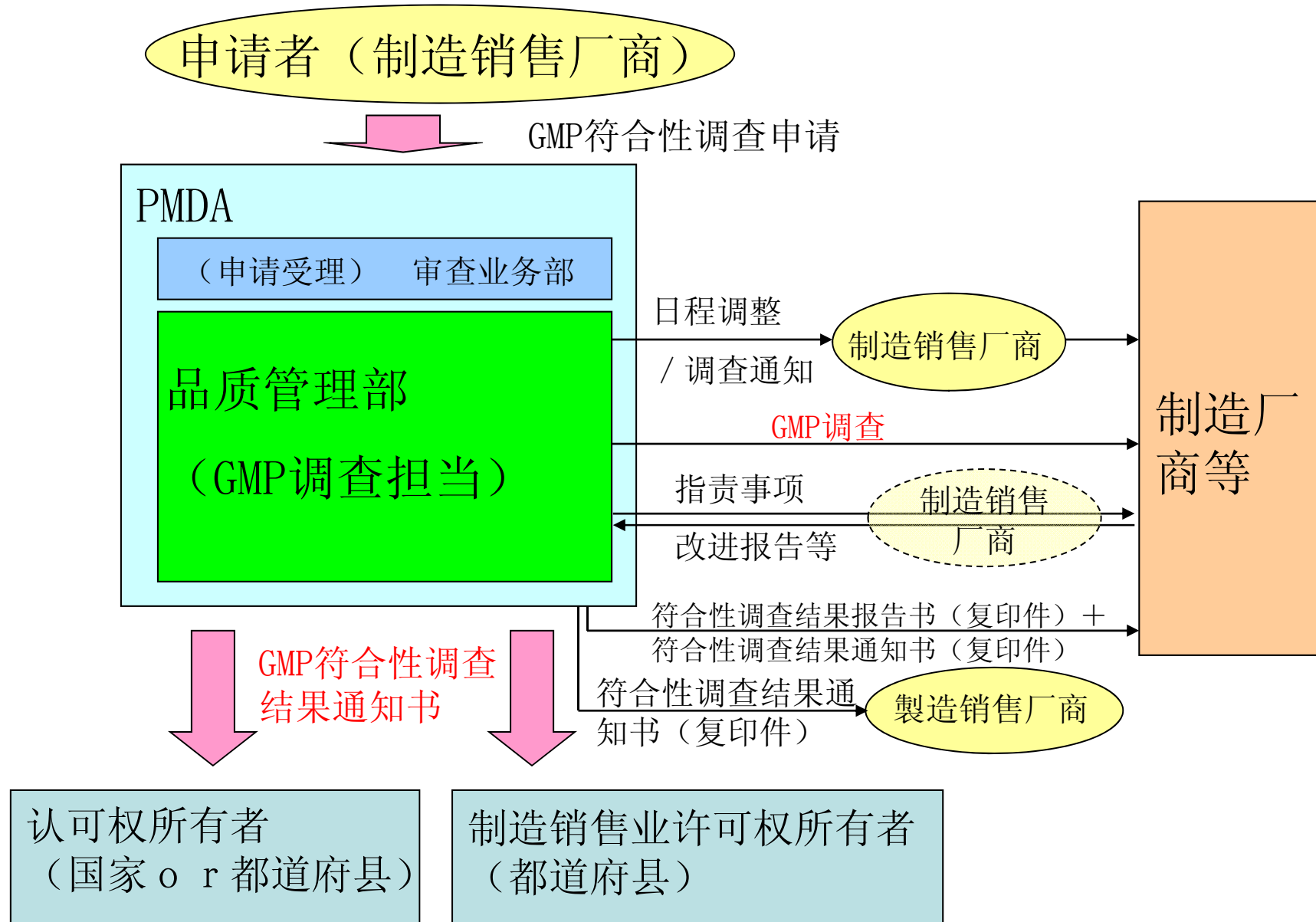
## PMDA实施的GMP符合性调查（医药品）

- 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

		国内制造所	国外制造所
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



# 调查申请时的注意点

- 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

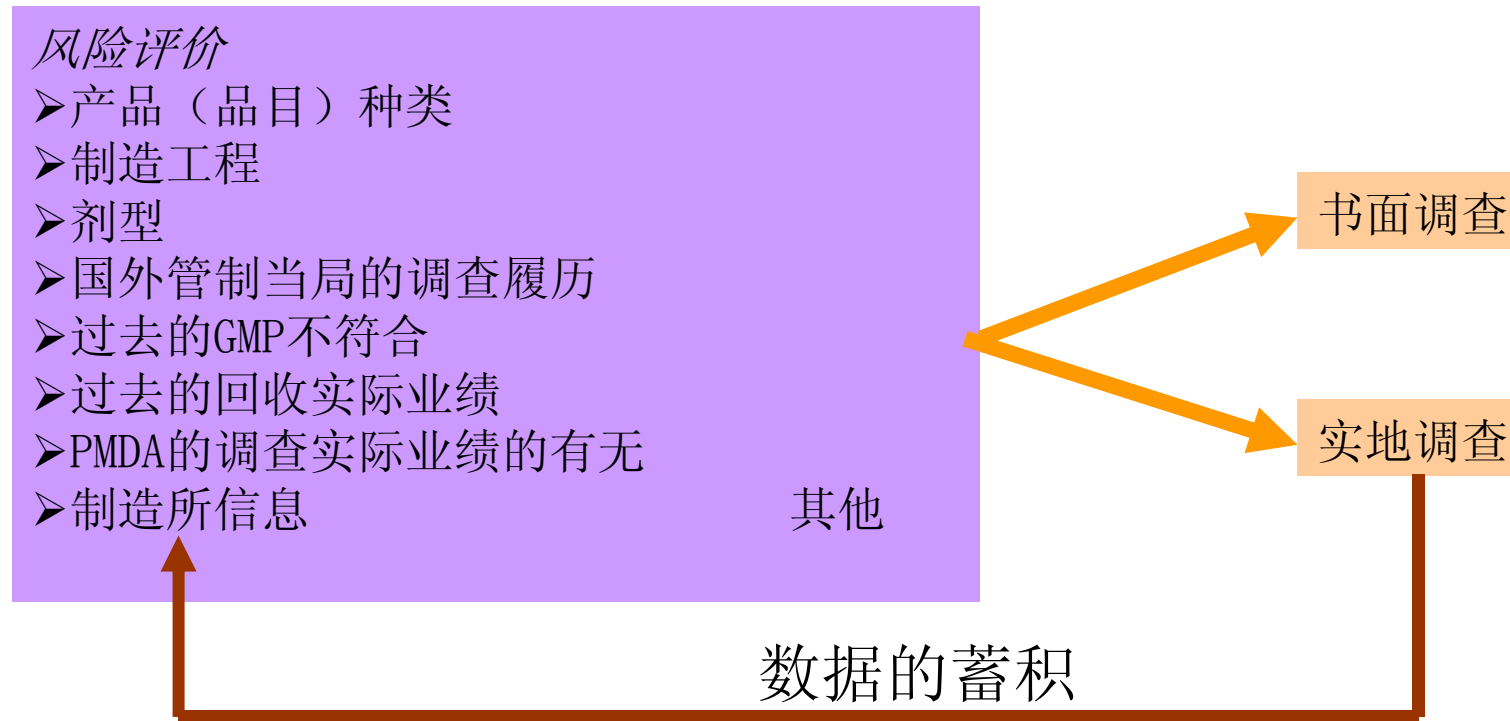
综合考虑制造所之相关各种风险等因素，对优先顺序较高的制造所进行实地调查

实地调查的优先顺序 = 产品风险 + 工程风险 + 国家风险 +  $\alpha$

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

# 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

---

## 对国外制造所实地调查的实际业绩（1）

- 自2005年4月起对国外制造所开始  
GMP / QMS实地调查。  
（实际上是从2005年10月开始调查）  
到2010年3月为止，已对394个设施实施

内含 医药品 . . . . 300个设施  
          医疗器械 . . . . 94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。

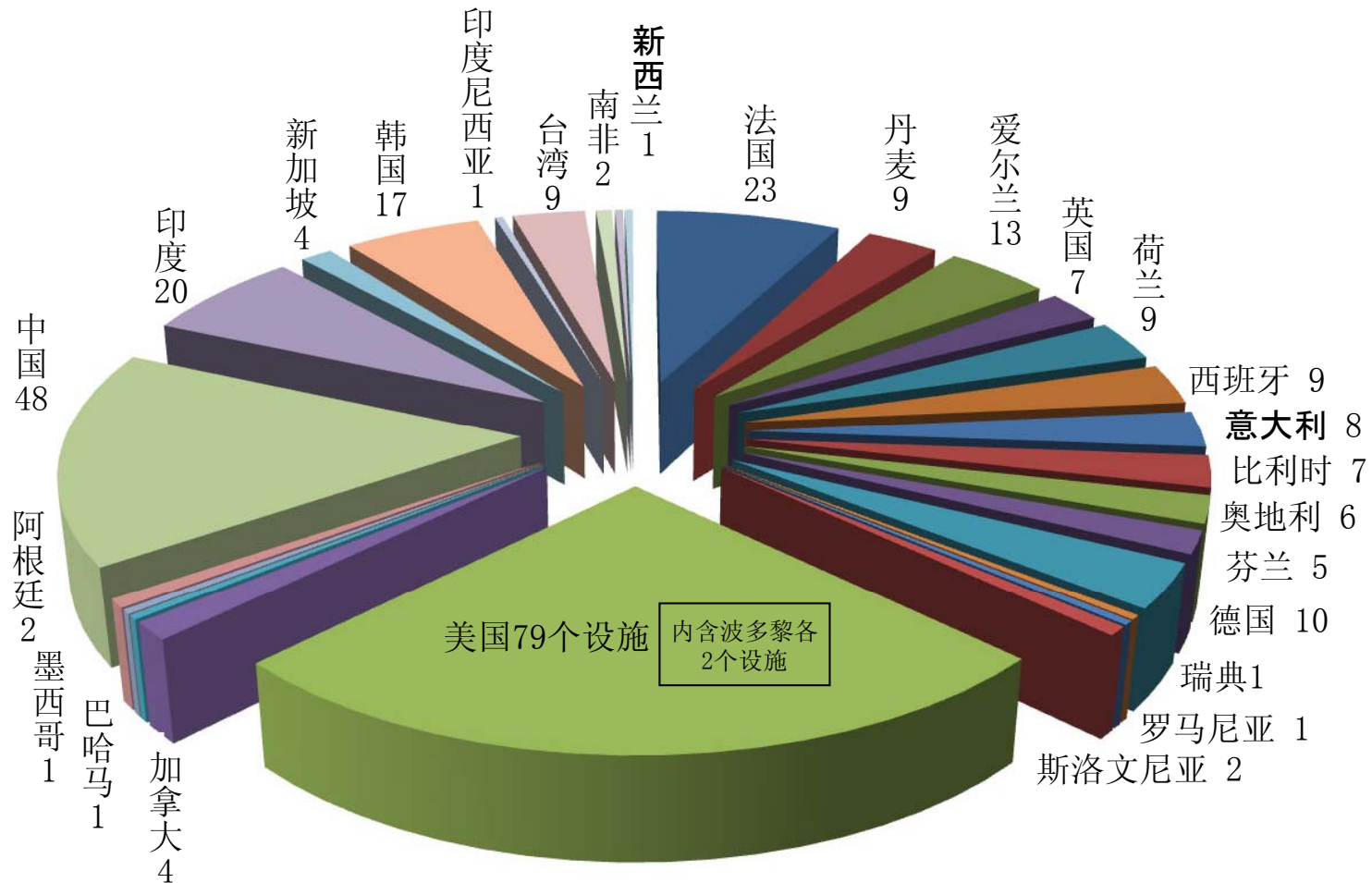
## 对国外制造所实地调查的实际业绩（2）

### ○调查对象设施所在地的分布

	欧洲	北美	中南美	亚洲	其它	合计
医药品	110	83	4	101	2	300
医疗器械	23	64	2	5	0	94
合计	133 (34%)	147 (37%)	6 (2%)	106 (27%)	2 (1%)	394 (100%)

# 对国外制造所实地调查的实际业绩 (3)

(2005年度~2009年度)



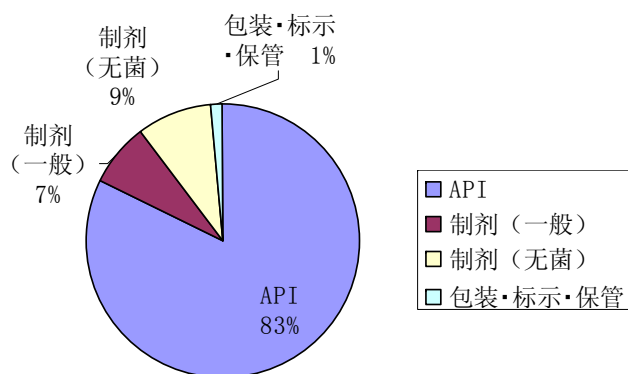
在各国实地调查医药品制造设施数 (共300个设施)

## 对国外制造所实地调查的实际业绩（4）

### ○医药品调查对象设施的种类（2005年4月～2010年3月）

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	73	48	1	17	1	140
固体制剂制造	1	11	0	10	0	22
API制造 (化工产品)	32	12	3	73	1	121
包装标示保管 设施・试验检 查设施	4	12	0	1	0	17
合计	110	83	4	101	2	300

# 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

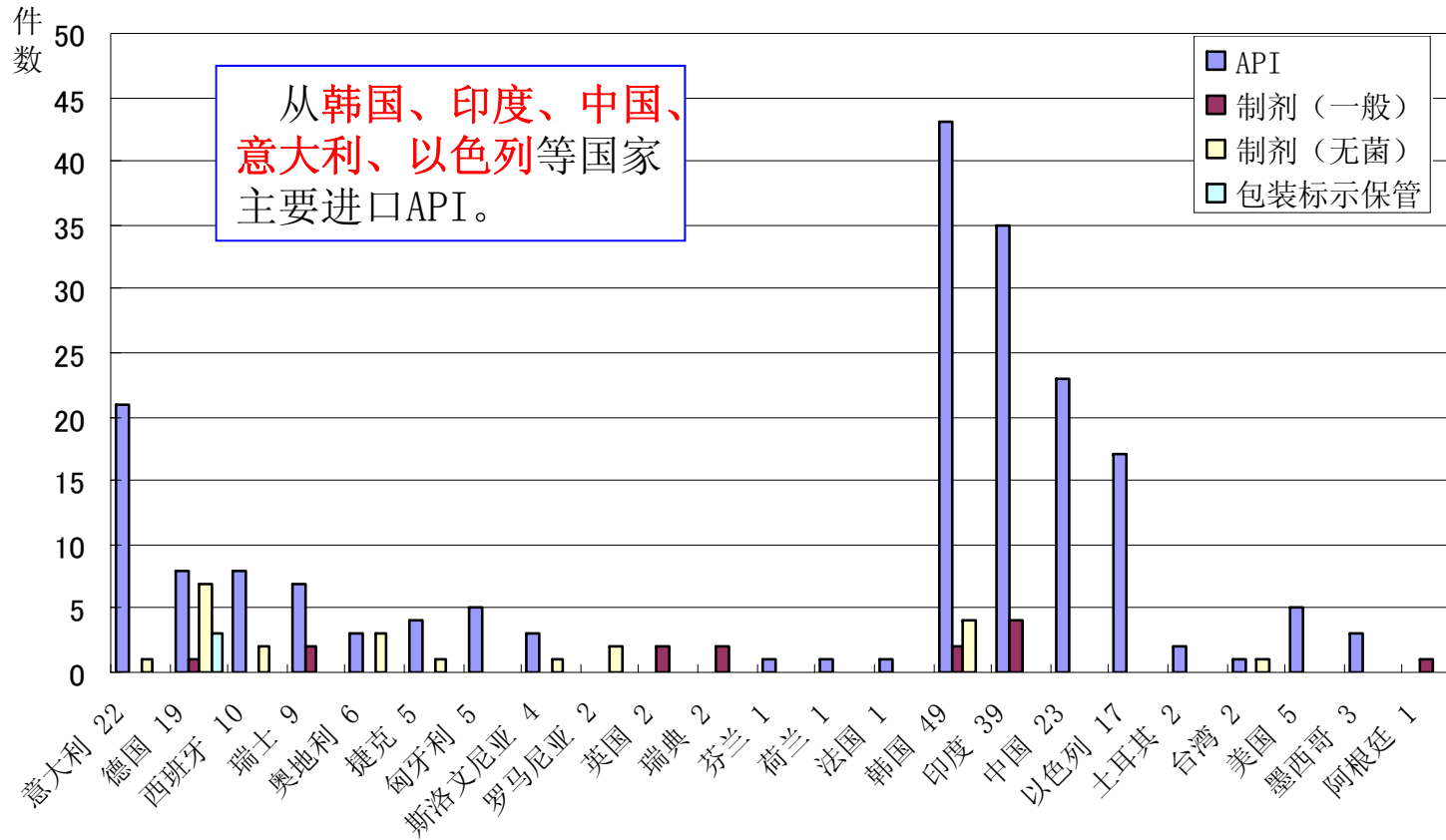


2006~2008年度期间被提交的医疗用仿制品的国外GMP调查申请中，审查取得进展并给出调查结果的有232件。

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

## 5. 对API制造所进行GMP调查时的主要指摘事项

---

- 实施指摘相关点
- API制造之相关主要指摘事项

## 对API制造所进行GMP调查时的 主要指摘事项

- 在GMP调查过程中，对于认为有必要加以改善的事项，从6个子体系（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）的观点出发，作为指摘事项发出。
- 此次就API制造所之相关主要指摘事项的事例进行说明。

## 实施指摘相关点（1）

- 和制剂制造相比，API制造方面存在很大差异。= 1 =  
    <API工程>  
    就是科学本身，不讲科学即无法成立。  
    API制造过程中包括精制工程，有时需要进行大胆的挑战。在哪个步骤中能够去除什么是非常重要的。  
    <制剂工程>  
    有时存在不讲科学的因素。将品质已得到确认的构成物质组合起来制造出高品质的产品。  
    （无精制工程）

## 实施指摘相关点（2）

- 和制剂制造相比，API制造方面存在很大差异。 = 2 =

再加工・再处理是非常容易的

批次/批量的同质性

晶种的投入

溶媒/母液等的再利用

杂质概况

原料的品质要求度

小规模制造设备的使用

制造成本的降低（扩大规模、添加催化剂等）

## 实施指摘相关点（3）

- 对API和API中间体的ICH Q7要求事项方面存在一些差异。

内部监查的定期实施

品质对照调查的定期实施

稳定性试验的实施

参考品・保存品的保管

清洁验证

## 实施指摘相关点（4）

- 很多制造销售厂商的很多品目使用在印度或中国制造的API。
  - 在GMP调查过程中被判断为不符合GMP时，所有品目可能存在产品召回的风险。  
因此，GQP第7条（协定）和GQP第10条（定期监查）是非常重要的。



## 实施指摘相关点（5）

- 在由欧美管理当局（FDA或EMA等）进行的GMP调查过程中发现诸如483罚单等重大GMP违反事项时，对于在日本国内流通的该制造所制造的产品，可能会重新要求其出具品质担保。

# API制造之相关主要指摘事项

- 部分变更认可项目的处理
- 轻微变更申报项目的处理
- 制造方法的一致性
- 反复再加工次数的限制管理
- 制造机器清洁频度的根据
- 再利用溶媒等的品质管理
- 批次混合步骤
- 精制工程之后的清洁度管理
- 晶种管理

# 部分变更认可项目的处理

- 对于必须要进行部分变更认可申请的认可事项的变更，未行部分变更认可申请而加以实施。

API中间体等的制造所的追加/变更

API精制后的粉碎工程的追加

原始物质的变更

晶体析出・精制・清洁工程用溶媒的变更

制造方法（其他制造方法）的追加

部分变更认可参数的变更

→ 未行部分变更认可申请而实施上述变更后被发现时，可能会受到停止发货或者产品召回等处置。

## 轻微变更申报项目的处理

- 对于必须要进行轻微变更申报的认可事项的变更，未行轻微变更申报（\*）而加以实施。

API存放仓库的追加/变更

制造所发货试验用外部试验检查机关的追加

轻微变更申报参数的变更

→ 未行轻微变更申报而实施上述变更后被发现时，可能会受到停止发货或者产品召回等处置。

（\*）产品（制剂）发货后30天以内

# 制造方法的一致性

- 实际的制造方法和制造销售认可申请书或者MF的记载存在很大差异。
  - 特别是和MF记载的矛盾，国外制造所以对部分变更申请事项和轻微变更申报事项的理解以及对MF记载内容的把握不够充分。
- 今后，如果实地调查时发现太多矛盾的话，可能导致调查中止。应充分考虑在CMC审查结束之后，再进入GMP调查。

# 反复再加工次数的限制管理

- 在最终精制干燥工程等阶段，未按规定次数限制。
  - 根据稳定性试验数据，保证反复再加工不会导致产品品质随时间经过而逐渐劣化等情况发生，必要时，应对可反复再加工次数加以限定。

## 制造机器清洁频度的根据

- 因为是专用制造设备，而且非常稳定，所以每年只清洁1次。
  - 制造机器的清洁频度为每年1次时，应从微生物污染的观点等出发，对每年清洁1次即属充分这一情况加以验证，必要时应采取相应对策。

## 再利用溶媒等的品质管理

- 诸如再利用溶媒或母液等的规格未设定、品质试验未实施等。
  - 应适当设定规格，同时实施品质试验，以保证再使用不会造成品质问题。



## 批次混合步骤

- 对于在合成工程之后的干燥工程阶段是否实施批次混合，目前无判断标准，由制造部门当场判断并决定。
  - 应具备有步骤·指示·记录书，以证明在适当判断下批次混合得以实施。

## 精制工程之后的清洁度管理

- 从作业室地板附近直接吸入室内空气用于最终减压干燥工程时的压力恢复。
  - 必要时应采取对策以避免干燥产物被压力恢复用空气污染。（例如：空气滤过等）

# 晶种管理

- 再结晶工程中使用的晶种的规格、保管条件等未设定。
  - 应设定规格以及保管条件等，并加以适当管理。

## API制造之相关指摘事项（其他）

- 实际的国外实地调查（以亚洲为例）
- 公司内部规格（自定规格）的处理
- 制造记录/试验记录的保管
- 防虫对策
- 分包装的处理
- 篡改防止对策
- 试验数据表的处理
- 对日本GMP之相关规定的理解

# 实际的国外实地调查（以亚洲为例）

- MF记载的A-B工程中，实际上在别的制造所实施了A工程。
  - 送交至日本的COA中，尽管有1个项目实际上未实施（也无分析机器），但仍作为「符合」而得以发货。
  - 进行无菌API制造时，通过无菌级别为1万的更衣室/走廊进入无菌级别为100的无菌区域。
  - 原料等的取样室的环境（清洁度）较原料等被开封的制造区域的环境（清洁度）更差。
  - 制造所发货时，MF记载的API规格（JP等）未得到保证。
- PMDA前去调查之前，应该明白作为制造所的不当之处。

## 公司内部规格（自定规格）的处理

- 即使发生OUT OF Internal Limit（干燥工程中的水分含量），也不采取任何措施，只通过一般的最终产品试验并发货。
  - 在OUT OF Internal Limit的处理过程中，应通过支持数据对该批次产品的品质不存在问题进行适当验证。

## 制造记录/试验记录的保管

- 制造记录以及试验记录等被保管于数个场所，而且每个保管场所无文件保管目录。
  - 应适当进行文件保管管理，以避免文件丢失以及需要查找过去的文件时却无法找到文件等风险。

# 防虫对策

- 在无菌室、特别是精制工程之后产品暴露于环境的场所（例如：粉碎/过筛/装填入HDPE容器等）未实施防虫对策。
  - 包括标准以及偏离标准时的对应方法在内，应适当实施防虫管理。



## 分包装的处理

- 由品质部门主导管理制造所发货前的分包装工程，制造部门的负责人对分包装工程未加管理监督。
  - 在制造区域进行分包装也属于制造行为，因此制造部门应构筑相应的管理体系。

## 篡改防止对策

- 从制造所发货时，对于容器的封闭方法未采取篡改防止对策。
  - 应采取手段以保证在制造所发货后的运输过程中无篡改行为发生。
  - 应将运输时打包后产品的外形外观规定于和接收方的协定中。

## 试验数据表的处理

- 体系处于谁都可以发行试验数据表的状态。
  - 应调整体系，使之能够管理所有的试验数据，且只有预先指定的人员才能发行试验数据表。

# GMP书面调查时的提交资料 (主要的询问调查)

## ① 制造工程之相关资料

- 制造工程的流程图以及制造方法的详细说明
- 工程内试验检查项目以及工程管理值

**【要求理由】** 确认和制造销售认可书记载内容（制造方法）的一致性

**【要求资料】** 该制造所正在使用的标准书或者步骤书副本的相应部分或者空白的制造指示记录书等

## ② 预验证事项中经实际生产规模得以确认之相关记录

**【要求理由】** 确认在确立的制造条件下制造出来的产品充分满足制造销售认可书的记载内容（规格）

**【要求资料】** 在该制造所实施的连续三批次以上预验证的结果概要，认可预定规格和实测值（也包括偏差）可进行比较的数据。

## 医药品符合性调查申请时的附加资料

(1) 作为调查申请时的附加资料，请附上2005年3月30日发布的药食监麻发第0330001号厚生劳动省医药食品局监督指导·麻药对策课长通知「关于伴随药事法和采血及供血斡旋业取缔法部分改正法律的施行，医药品、医疗器械等的制造管理和品质管理（GMP/QMS）之相关省令以及告示的制定和改正废除」（以下简称为「GMP课长通知」）第3 9. (2) 所示资料，此外也请附上附录1所示GMP调查用资料。另外，虽然不附上附录1所示资料也可以申请医药品符合性调查申请书，但调查申请后调查员会就要求提交该项资料实施相关询问调查，因此请尽早准备并提交。

## 医药品符合性调查申请时的附加资料

(2) 按照2004年9月22日发布的厚生劳动省令第136号「医药品、医药部外品、化妆品以及医疗器械品质管理标准之相关省令」的第10条规定，关于成为综合机构调查对象的制造所的GMP符合性，请附上证明制造销售厂商亲自进行实地确认的「制造销售厂商出具的GMP符合性等的确认书」（以下简称为「确认书」）。提交的确认书中应有制造销售厂商的制造销售统管负责人的亲笔签名或者签名盖章。即使调查申请时未附上确认书，也可进行申请。

另外，制造销售厂商未能亲自进行实地确认时，也可利用他方的确认结果，此时请制造销售厂商对他方的确认结果进行确认，在制造销售统管负责人亲笔签名或者签名盖章后，提交该确认书。在附录2中附有确认书的实例，必要时供参考并请灵活运用。

## 医药品符合性调查申请时的附加资料

- (3) 制造所制造数个品目时，请按照GMP课长通知，在具有明确根据的基础上选定代表品目，并提交附录1所示资料。
- (4) 对于调查对象品目，规定应对认可书的记载内容加以整备，使其内容符合改正药事法的要求。对记载内容整备期限尚未到期的制造销售厂商来说，请提交认可书记载内容整备草案。

# 附录1：定期调查必需资料

## 1. 制造所概要以及品目概要之相关文件

- 按照2008年7月29日品质管理部出示的事务联络，请在进行符合性调查申请时作为附加资料提交。

## 2. 制造所配置图

- 请提交能说明制造所立地环境以及制造所全体设施配置的资料。

## 3. 制造所构造设施的图纸

- 成为调查对象的设施请准备记载有必要事项的图纸。相关试验检查设施及动物饲养场等相关设施也包括在内。  
应通俗易懂地记载人・资材等的各种移动路线、设施内环境管理的分类、工作室之间的压差状况。在设施内环境管理的分类部分，也请记载空调系统的区别。



## 附录1：定期调查必需资料

### 4. GMP组织图、品质保证体制之相关资料

- 请记载负责人在公司内的职责及其姓名。制造所之外的品质保证部门与此相关时，请通俗易懂地记载其关联。

### 5. GMP文件体系

- 采用标题、文件编号等方法进行整理，使人明白GMP之相关文件在什么体系下得到管理，并请准备目录等用于说明体系的资料。

# 附录1：定期调查必需资料

## 6. 制造工程之相关资料

- 请提交该品目之相关标准书或者步骤书副本（例如在制造所实际运用的制造指示书原本、制造记录、试验记录以及制造・试验检查步骤书的副本等）的相应部分。此外，对于已决定实施再加工、再处理工程的品目，也请加以相应记载。
- (1) 代表品目之相关制造工程的流程图以及制造方法之相关详细资料
    - 制造所属多个分类时，请按每个分类选定一个代表品目。
  - (2) 代表品目关联工程内试验检查项目以及工程管理值之相关资料
  - (3) 代表品目关联中间产品和产品的规格以及试验方法之相关资料
    - 请明确记载认可规格和自己公司内部规格的区别。
  - (4) 原料接收试验内容以及规格之相关资料
    - 对于在API等登记原簿（MF）中已设定规格的原料或者在认可申请书的「成分以及分量或者本质」一栏中已有记载的原料，请提交资料。

## 附录1：定期调查必需资料

7. 验证实施状况之相关说明资料
  - 请参照2005年3月30日发布的药食监麻发第0330001号其中第3章第4条验证标准的附件3-4-2。
8. 制造实际业绩或者年度预定批数
9. 制造所发货关联步骤之相关资料
  - 规定制造所发货判定负责人的文件的提交也包括在内。

## 附录1：定期调查必需资料

10. 偏离管理步骤以及实际业绩之相关资料
  - 所谓实际业绩之相关资料是指请提交和申请品目有关联且从申请日算起过去2年内实施的偏离管理之相关记录。
11. 变更管理步骤以及实际业绩之相关资料
  - 所谓实际业绩之相关资料是指请提交和申请品目有关联且从申请日算起过去2年内实施的变更管理之相关记录。
12. 对生物来源原料标准的对应状况之相关资料
  - 未使用成为生物来源原料标准对象的原料时，请记载相应说明。
13. (Site Master File)

## 附录1：其他注意事项

1. 上述为标准提交资料，由于品目或对象工程的不同，可能使要求资料发生变更。请按照调查员的询问调查进行实际操作。
2. 外语资料占大部分时，通过制作日文概要就不会造成不便。
3. 也可由制造厂商等将资料直接提交至综合机构。
4. 在过去2年内接受过机构调查（包括书面调查），已经提交过相同资料时，只需再提交前次提交后发生变更的资料。此时请在记载前次提交日的基础上提交。

## 附录1：其他注意事项

5. 按照PIC/S所示格式等提交Site Master File（应附加翻译成日文的概要），且已包括2~5、9~11所述内容时，则无需提交这些资料。

这里所谓PIC/S是指

Pharmaceutical Inspection Convention and  
Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme  
即“药品生产检查相互承认公约”。

详细请参照<http://www.picscheme.org/>

## GMP实地调查的流程

- 日程调整、确定调查员
- 发出实施通知、事务联络（调查员）
- 预先获得资料
- GMP调查（一般派2人实施）
- 发出指摘事项
- 指摘的回答・确认・评价
- 结果通知的起草・裁决
- 发出结果通知

# 实地调查日程实例

(第1天：上午)

1. 启动会
  - 致词、说明调查目的
  - 确认调查日程安排
2. 说明设施概要

(第1天：下午)

3. 工厂视察 (1)
  - 保管区域
  - 制造区域
  - 制造辅助体系
4. 小结会



## (续前)

(第2天：上午)

5. 工厂视察 (2)

- 品质管理区域

6. 文件核查 (1)

(1) 管理监督

- GMP组织、主要人员的职责
- 文件管理
- 标准书·步骤书等文件

(第2天：下午)

(续前)

- 投诉、品质信息、召回、偏离处理、变更管理、教育训练、试验检查、发货、自我检查步骤书·记录等

7. 小结会

## (续前)

(第3天：上午)

### 8. 文件核查 (2)

#### (2) 构造设备

- 建筑物、制造机器、公用设施的日常检查
- 定期检查 · 校正等的步骤 · 记录等

#### (3) 原料 · 资材

- 原材料接收、试验等待期间的管理
- 取样、出库管理的步骤等

## (续前)

(第3天：下午)

(4) 制造

- 产品标准书、制造指示书 · 记录书
- 验证之相关文件 · 记录等

(5) 包装以及表示

- 包装 · 表示材料的管理

(6) 试验检查

- 原材料接收试验之相关文件 · 记录
- 产品试验之相关文件 · 记录
- 试验仪器的日常检查 · 定期检查 · 校正步骤书 · 记录等

9. 调查员总结

10. 结束总结会

# 制造所的体系评价

1. 管理监督子体系
2. 构造设备子体系
3. 产品原料资材保管等子体系
4. 制造子体系
5. 包装标示子体系
6. 试验检查子体系

# 1. 管理监督子体系之相关主要项目

- 组织
- 产品标准书
- 文件管理
- 发货管理
- 变更管理
- 偏离管理
- 品质信息 • 品质不佳
- 自我检查
- 召回处理
- GMP教育训练 等

## 2. 构造设备子体系之相关主要项目

- 建筑物以及设施管理
- 制造设备以及公用设施的合格性评价
- 设备·机器管理（维护保养）
- 图纸管理
- 电脑管理
- 校正
- 制造用水管理
- 空调管理
- 卫生管理
- 防虫·防鼠管理等

### 3. 产品原料资材保管等子体系之相关主要项目

- 产品原材料出入库管理
- 分类保管管理
- 标示管理
- 不合格品管理
- 设施以及设备的合格性评价
- 卫生管理
- 保管环境管理
- 防虫·防鼠管理
- 校正
- 教育训练等

## 4. 制造子体系之相关主要项目

- 制造管理步骤书·记录书
- 制造指示书·记录书管理
- 制造区域出入管理
- 工作服管理
- 工程管理
- 制造设备·机器管理
- 校正
- 清洁度分类
- 卫生管理
- 验证
- 防虫·防鼠管理
- 教育训练等



## 5. 包装标示子体系之相关主要项目

- 标示材料管理
- 工程管理
- 污染·混同防止
- 设施以及设备的合格性评价
- 设备·机器管理
- 校正
- 卫生管理
- 移动路线
- 作业环境管理
- 教育训练等

## 6. 试验检查子体系之相关主要项目

- 品质管理步骤书·记录书
- 试验设备·试验仪器管理
- 取样
- 试剂·试液·标准品管理
- 试验检查结果的判定·偏离（OOS）管理
- 校正
- 参考品管理
- 稳定性试验
- 教育训练
- 试验室环境管理等

## 对日本GMP之相关规定的理解 (对制造销售厂商等的愿望)

- 制造所不理解日本GMP之相关规定（GMP省令、药房等构造设备规则、GQP省令、产品召回通知等）。
  - 已有英文版的GMP省令、药房等的构造设备规则以及GQP省令，应作为信息提供给制造所。
  - 应使制造所把握药食发第0331021号局长通知（2005年3月31日）「关于医药品等的召回」的内容。

## PMDA对GMP调查的态度

- 是PDMA的任务，应让更有效、更安全的医药品更快地服务于患者。
  - 以医药品和医疗自身利益最大化、风险最小化、成本最适化三者平衡为关键词，实施调查。

## 5. 关于PMDA官方网站的介绍 (GMP调查相关)

---

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)

Navigation menu:

- Drug and Medical Device Reviews
  - Outline
  - Approved Products
    - List of Approved Products
    - Review Reports of New Drug
  - Package Inserts Database (in Japanese)
  - Regulations and Procedures
  - Review Staff Involved in the Evaluation Process of New Drug (PDF)
  - Others
- Post-marketing Safety
  - Pharmaceuticals and Medical Devices Safety Information
  - PMDA Medical Safety Information
  - Other Information (in Japanese)
  - Regulations (in Japanese)
- Relief Services for Adverse Health Effects

# 対国外製造厂商实施GMP符合性调查的解说（日文）

## 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年を経るご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



## 6 . 外国制造厂商认定申请时的 注意事项

---

## 认定申请时的注意点（1）

- 即使和日本国内数个制造销售公司进行交易，也只能取得一个认定编号，因此请避免由同一个申请者（制造所）进行数个认定申请（重复申请）。
  - 发现取得数个认定（重复取得）时，根据申请者的判断留下1个认定而取消其他认定。

## 认定申请时的注意点（2）

- API等的保管仓库也有必要取得认定。
  - 请取得包装·标示·保管分类（生物分类以及放射性分类以外）认定。

## 认定申请时的注意点（3）

- 追加取得包装·标示·保管分类认定是必要的。
  - 只拥有医药品一般分类认定的制造所新开始保管无菌产品时。
  - 只拥有无菌分类认定的制造所新开始保管医药品一般分类产品时。

# 认定书面调查时的提交资料 (主要询问调查1)

- 构造设备概要一览表「制造所概要」的「制造所附近略图」  
→ 能说明周围状况的资料，航拍照片也可。
- 构造设备概要一览表「制造所概要」的「制造所地界内建筑物配置图」  
→ 应记载和该制造所在同一地界内的所有建筑物。
- 构造设备概要一览表「作业所」的「废水以及废弃物处理设备」  
→ 应就废水以及废弃物的处理方法进行说明。  
→ 不具备废水以及废弃物处理设备时，应就该制造所产生的废水以及废弃物的原始保管方法进行说明。

# 认定书面调查时的提交资料 (主要询问调查2)

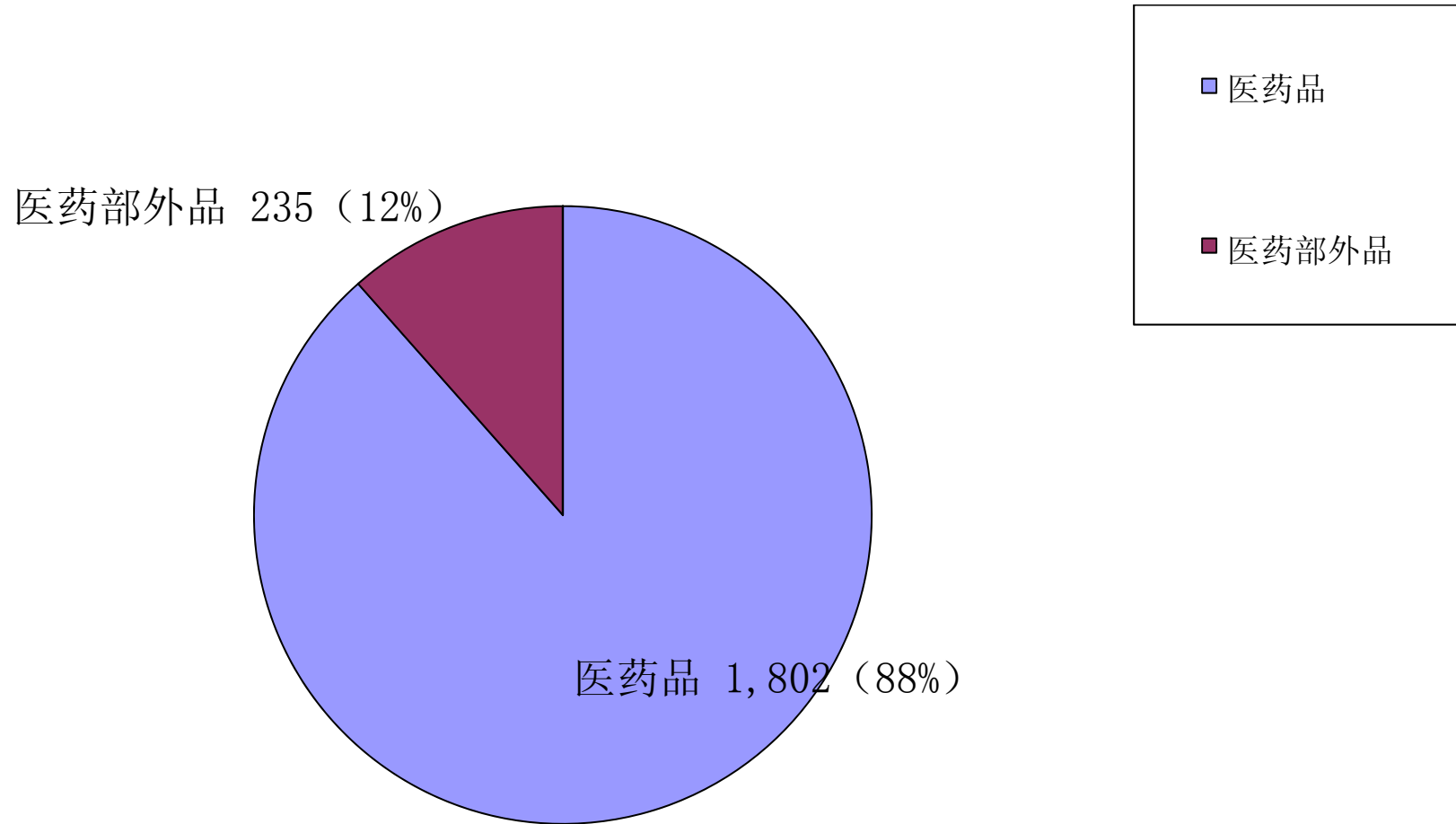
- 制造工程
  - 应记载在该制造所实施的所有制造工程，如精制工程之后的容器装填工程或者包装工程等。
  - 应能够确认制造工程是在哪个作业室实施的，如在制造工程流程图中同时记载作业室名等，从而能够特定处理该品目的作业室。
- 构造设备概要一览表の「试验检查设备」
  - 利用其他试验检查机关等时、利用该制造厂商其他试验检查机关以外的其他试验检查机关时，应提交证明此利用关系的书面资料（合同书的副本等）。

# 认定书面调查时的提交资料 (主要询问调查3)

- 对药房等构造设备规则第8条的对应状况
  - 属于特定生物来源产品等的制造所时，除了按照构造设备概要一览表进行记载，还应就药房等构造设备规则第8条规定的事项分别进行具体记载。
- 对药事法施行规则第三十五条第2项第6号的对应
  - 药事法施行规则第三十五条第2项第6号规定的该外国制造厂商所处国家具备医药品等的制造销售业许可、制造业许可、制造销售认定或制造销售认证制度或者与此相当的制度时，应提交由该国政府机关等发行的该制度之相关许可证等的副本。另外，该许可证等不存在时，应提交登记簿副本等能够证明该制造所存在的资料。

# 外国制造厂商的认定状况

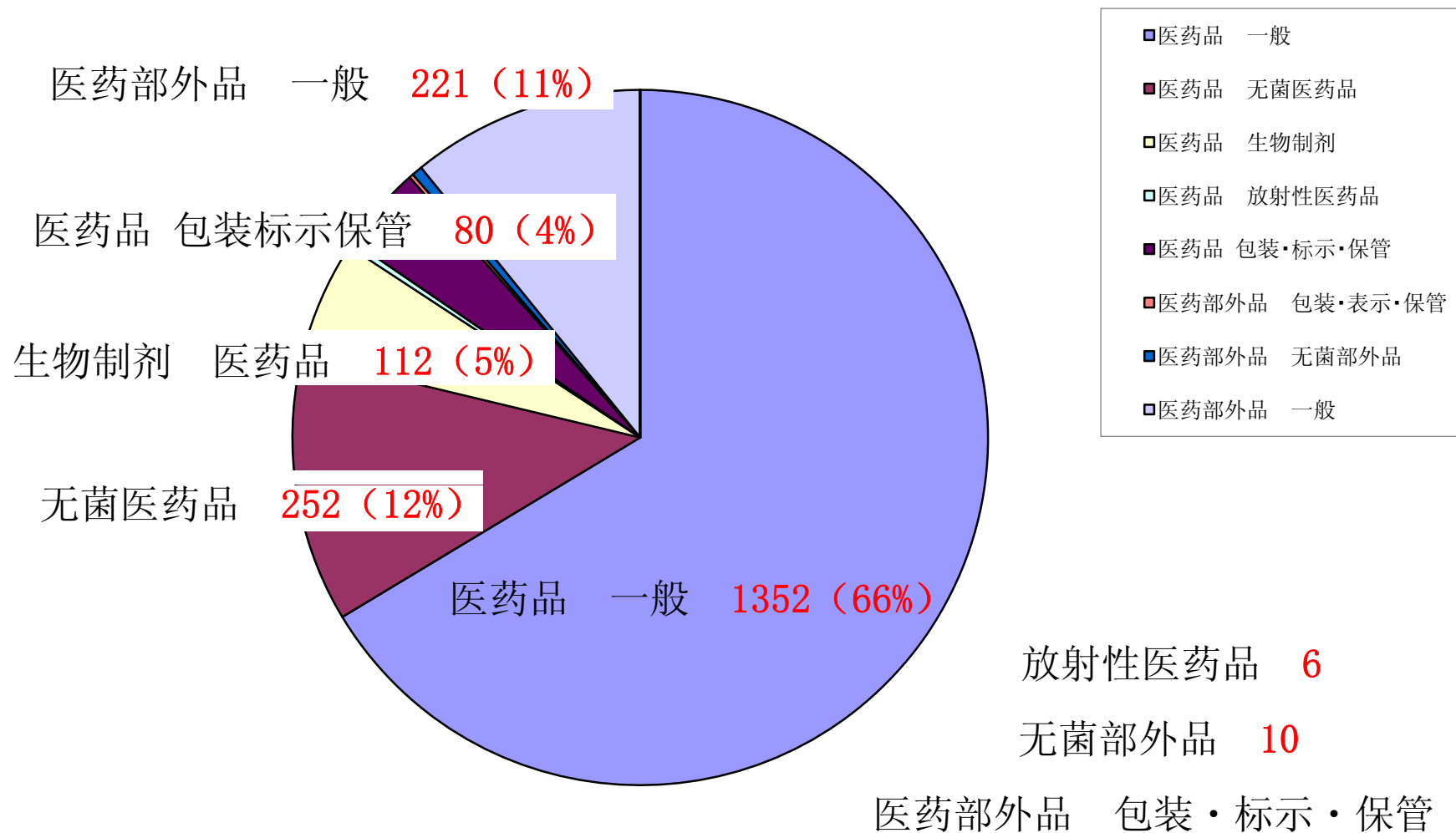
(2010年5月1日现在 2,037件)



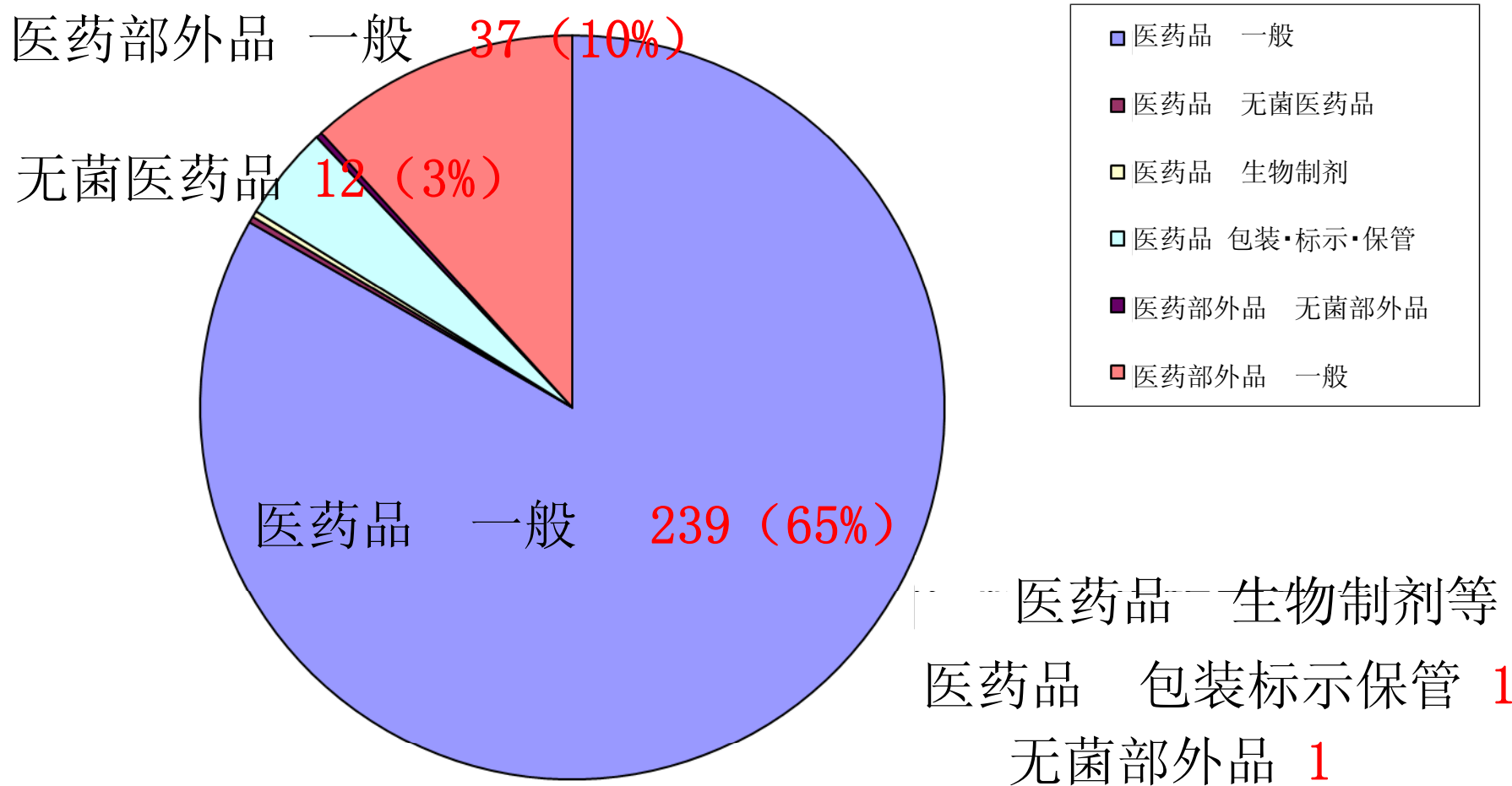


# 外国制造厂商的认定状况（各认定分类）

（2010年5月1日现在 2,037件）



# 中华人民共和国国内外国制造厂商的认定状况 (2010年5月1日现在 365件)



## 7. 关于PMDA官方网页的介绍 (认定申请相关)

---

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)

**Tmda** 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)

http://www.pmda.go.jp/operations/shonin/info/foreign/gaikokuseizounintei.html

ホーム > PMDAの業務 > 承認審査業務 > 承認審査業務情報 > 外国製造業者の認定等 > 外国製造業者認定番号の公表

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 | 医薬部外品・化粧品 | 医療機器 | 体外診断用医薬品 | 機構来訪予定の皆様へ  
外国製造業者の認定等 | 原薬等登録原簿(MF)について | 輸出証明 | 治験関連情報 | 新  
しい

公開外国製造厂商認定編  
号等の一覧表

### 外国製造業者認定番号の公表

薬事法第13条の3の規定に基づく医薬品・医療機器等外国製造業者の認定・認定の更新を受けている外国製造業者を以下のとおり公表します。  
なお、公表は作成日現在までの認定、更新、区分追加又は変更、廃止届の処理が終了しているものであり、認定や製造販売承認申請等に当たっては  
都度、本邦に医薬品、医療機器等を輸入する製造販売業者等において直接当該外国製造業者に認定状況等を確認するようお願いいたします。

- [認定外国製造業者リスト\(H21.5.12現在\)\(PDF形式\)](#)
- [認定外国製造業者リスト\(H21.5.12現在\)\(Excel形式\)](#)  
※ZIP形式で圧縮していますので、解凍してご利用ください。

#### 本件に関する問い合わせ先

厚生労働省医薬食品局 審査管理課  
電話:03-5253-1111(代)

- 医薬品、医薬部外品 (内線)2742
- 医療機器・体外診断薬 (内線)2786

※ 公表一覧の総合機構HP掲載については、[平成18年4月26日厚生労働省医薬食品局審査管理課事務連絡\(PDF形式\)](#)に基づき依頼され、掲載しています。

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

## 外国製造厂商認定申請之相关解说（日文）

### 外国製造業者の認定申請について

#### 1. 認定とは

外国において日本に輸出される医薬品、医療機器又は医薬部外品を製造しようとする者を外国製造業者といい、国内製造業者の許可と同様に、外国製造業者が製造する医薬品等の製造販売承認の要件となっています。ただし、平成17年4月1日の時点で、日本に輸出されている品等の外国製造業者から当該品目を輸入する旧薬事法の輸入販売業者の許可の残存期間中は、当該外国製造業者について認定を受けたものとみなされます下、「みなし認定の外国製造業者」という。）

また、日本に輸出される原薬のみを製造する外国製造業者も認定が必要です。

外国製造業者の認定権限者は厚生労働大臣であり、認定のための外国製造所の構造設備の調査は機構が行います。認定は、区分に従って、製造所ごとに異なります。→[認定の区分](#)

なお、認定申請に先立ち、当該外国製造業者及び製造所の業者コードの登録が必要です。→ 詳しくは、本ホームページ内「承認審査業務情報」の「[医薬品](#)」「[部外品](#)」「[医療機器](#)」「[体外診断用医薬品](#)」の各項目の「製造販売手順について(PDF形式)」欄中の<業者コードの取得について>を参照してください。

#### 2. 認定申請について

##### (1) 提出

薬事法施行規則の様式第181による認定申請書(厚生労働大臣宛て)正副2通及び薬事法施行規則の様式第16(2)による認定調査申請書(機構理事長宛て)の審査業務部業務第二課へ提出します。→ [申請書の作成例\(PDF形式\)](#)

外国製造業者の認定の手続きについては、当該外国製造業者の製造する医薬品、医療機器等の製造販売業者等が代行することができますが、申請者はあくまで外国製造業者になります。また、認定の有効期間である5年ごとに、更新を受ける必要があります。なお、更新の具体的な手続きは下記(4)を参照して下さい。

機構に対する認定調査申請手数料は、実地調査か書面調査かによって、その金額が異なりますが、原則として、外国製造業者認定に係る外国製造所の構造設備調査のためだけに実地調査を行うことは予定していませんので、調査申請に際しては書面調査の手数料の振り込みをお願いします。→ [各種審査等手数料について](#)

認定に必要な標準的事務処理期間としては明記されたものではありませんが、国内の大臣許可製造所に対する許可について、申請から許可までの事務処理期間を概ね5か月程度としていることから、外国製造業者の認定についても、申請から5ヶ月程度を目安として下さい。

なお、新規に認定を取得する場合であって、同時に2以上の区分を1つの申請で申請することはできませんので、1つの区分の認定申請と同時に区分追加の申請(下記(3)参照)を提出して下さい。

http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/application.pdf - Microsoft Internet Explorer

ファイル(E) 編集 移動(O) お気に入り(A) ヘルプ(H)

戻る 進む

アドレス(D) http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/application.pdf

コピーを保存 印刷 検索 選択 154%

外国製造厂商认定申请之相关解说（英文）

## Application for Accreditation of Foreign Manufacturers

*(This English document is only for reference purpose. In case of any discrepancy, the Japanese text shall prevail. For further information, please contact Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW) or PMDA.)*

### 1. What is Accreditation of Foreign Manufacturers?

A foreign manufacturer (a person/a company) intending to manufacture drugs, quasi-drugs, or medical devices in foreign countries and export them to Japan, is required to be accredited by the Minister of Health, Labour, and Welfare as an “Accredited Foreign Manufacturer”, specified in Article 13-3 of PAL, in the same way that a Japanese manufacturer is licensed. The person or the company who intends to apply for the accreditation is hereinafter referred to as an “Applicant”.

However, a foreign manufacturer of the drug or medical device, etc. whose marketing approval holder has an effective importation license granted under the old PAI as of April

# 最后

---



# 品质管理部第2期中期计划摘选

(2009年度~2013年度)

## GMP/QMS调查的顺利实施

- 对GMP/QMS调查的理想方法进行研究并加以实施。
- 对于GMP/QMS调查，如下所述，到2013年度为止，在考虑风险等因素的基础上，**构筑能够按照一定频度实施实地调查的体制。**
  - ①厚生劳动大臣许可设施大致上2年一次
  - ②都道府县知事许可设施（仅限于机构调查品目的制造设施）大致上5年一次
  - ③对于国外的设施（仅限于机构调查品目的制造设施。同时除外MRA等的对象品目的制造设施），在参考过去调查历史的基础上，适当实施。
- **对亚洲等地的国外制造所积极实施实地调查。**
- 通过将审查担当者编入GMP/QMS调查组，同时将GMP/QMS调查担当者编入审查组，推进调查和审查的协作关系，提高各自的工作质量。

# 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/>